

**Myope choroidale Neovaskularisation bei pathologischer Myopie:
Optische Kohärenztomographie - Angiographie (OCT-A) und
Fluoreszein-Angiographie (FLA)**

Katharina Maria Rüther

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

Doktorin der Medizin (Dr.med.)

genehmigten Dissertation.

Vorsitz: apl. Prof. Dr. Ute Reuning

Prüfer*innen der Dissertation:

1. Prof. Dr. Mathias M. Maier
2. Priv.-Doz. Dr. Nikolaus Feucht

Die Dissertation wurde am 10.11.2022 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 21.02.2023 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	4
1.1.	Anatomische Grundlagen	6
1.2.	Myopie	6
1.3.	Prävalenz der Myopie	7
1.4.	Ätiologie der Myopie	7
1.4.1.	Pathologische Myopie	8
2.	Myope choroidale Neovaskularisation	8
2.1.	Ursachen für die Entstehung einer CNV	9
2.2.	Inzidenz und Prävalenz der mCNV	9
2.3.	Pathophysiologie der mCNV	9
2.3.1.	Die mechanische Theorie – Lacksprünge als Prädilektionsstelle für CNV	9
2.3.2.	Die heredodegenerative Theorie	10
2.3.3.	Theorie der veränderten Hämodynamik	10
2.4.	Klinik und Diagnostik bei myoper choroidaler Neovaskularisation	11
2.4.1.	Funduskopie	11
2.4.2.	Optische Kohärenztomographie (OCT)	11
2.4.3.	Fluoreszein-Angiographie (FLA)	13
2.4.4.	Optische Kohärenztomographie - Angiographie (OCT-A)	13
2.5.	Prinzip der OCT-Angiographie	14
2.5.1.	Segmentierung und Normalbefund	15
3.	Therapie der mCNV	19
4.	Zielsetzung	20
5.	Material und Methoden	20
5.1.	Studiendesign	20
5.2.	Patienten	21
5.2.1.	Patientenrekrutierung	21
5.2.2.	Patientendaten	21
5.3.	Untersuchungsablauf	22
5.3.1.	Fundusphoto	22
5.3.2.	OCT	22
5.3.3.	Fluoreszein-Angiographie	22
5.3.4.	OCT-Angiographie	22

5.3.5.	Software	23
6.	Ergebnisse	24
7.	Diskussion	26
7.1.	Neue Möglichkeiten durch die OCT-A.....	26
7.2.	Grenzen der OCT-A.....	28
7.2.1.	Systemimmanente Artefakte der OCTA	28
7.2.2.	Artefakte durch Bildprozessierung.....	29
7.2.3.	Bewegungsartefakte	29
7.3.	Grenzen der OCT-A bei PM.....	30
7.4.	Beurteilung der mCNV Aktivität durch OCT-A.....	30
7.5.	Ausblick	31
7.5.1.	Weitere Anwendungsbereiche.....	31
8.	Zusammenfassung	32
9.	Abbildungsverzeichnis	33
10.	Tabellenverzeichnis.....	34
11.	Abkürzungsverzeichnis	35
12.	Abstrakt	36
13.	Literaturverzeichnis.....	39
14.	Danksagung	44
15.	Eidesstattliche Erklärung	45

1. Einleitung

Die Myopie ist die häufigste Anomalie des Auges und betrifft 20-40% der Erwachsenen (Tien Y. Wong, Ferreira, Hughes, Carter, & Mitchell, 2014). Als weltweit zweithäufigste Ursache der Erblindung stellt ein unkorrigierter Refraktionsfehler nicht nur eine direkte Beeinträchtigung für die Betroffenen dar, sondern zieht auch erhebliche wirtschaftliche Kosten von jährlich geschätzten 202 Milliarden US Dollar mit sich (Bourne et al., 2013; Holden et al., 2016).

Von pathologischer Myopie (PM) spricht man ab einem Brechungsfehler von ≥ -6 Dioptrien (dpt) sowie einer Achslänge des Bulbus von mindestens 26,5mm (Neelam, Cheung, Ohno-Matsui, Lai, & Wong, 2012). Sie ist ubiquitär zunehmend mit einer weltweiten Prävalenz von 0,9 – 3,1% (Holden et al., 2016; Tien Y. Wong et al., 2014). Dabei ist ihr Auftreten in Ost-Asien mehr als doppelt so hoch wie in der westlichen Bevölkerung, mit dem höchsten Wachstumstrend in der jüngeren Patientengruppe (Holden et al., 2016).

Die abnorme Anatomie durch die übermäßige axiale Bulbuslänge bei PM geht mit einem erhöhten Risiko für eine Vielzahl an visusmindernden Fundusveränderungen einher. Die myope choroidale Neovaskularisation (mCNV) stellt eine potentielle, visusbedrohende Folge der PM dar und ist gekennzeichnet durch das Auftreten von instabilen Gefäßneubildungen (Neovaskularisationen) in den äußeren Netzhautschichten. Sie tritt bei schätzungsweise 4% bis 11% der Patienten mit PM auf (Grossniklaus & Green, 1992; Ohno-Matsui et al., 2003). Die akute Symptomatik mit schnell fortschreitender Visusminderung unterstreicht die Dringlichkeit einer zügigen Diagnostik und Therapieeinleitung.

Die Pathophysiologie der mCNV ist noch nicht abschließend geklärt: Bis vor Kurzem herrschte die Annahme, dass die Gefäßneubildungen aus der Choriokapillaris entstehen, die Bruch'sche Membran durchbrechen können und weiterhin zu retinalen Blutungen und Ödem führen. Neuere Untersuchungen mittels Optischer Kohärenztomographie - Angiographie (OCT-A) und Swept Source - Optischer Kohärenztomographie (SS-OCT) sprechen hingegen auch für eine Gefäßspeisung direkt von der kurzen hinteren Ziliararterie (Ishida, Watanabe, Yokoi, Shinohara, & Ohno-Matsui, 2019).

Die Fluoreszein-Angiographie (FLA) hat sich seit über 50 Jahren in der Augenheilkunde etabliert und sich durch ihre Zuverlässigkeit in der retinalen und choroidalen Perfusionsdiagnostik als Goldstandard erwiesen. Sie ermöglicht durch intravenöse Applikation eines Fluoreszein-Farbstoffes neben der Darstellung der Netzhautperfusion auch weitere gefäßassoziierte Phänomene wie Leckage, Staining und Pooling. Die potentiellen Nebenwirkungen der FLA, wie Übelkeit bis hin zum tödlich verlaufenden anaphylaktischen Schock, sowie der mit ihr einhergehende zeitliche und personelle Aufwand, sind nicht zu vernachlässigen und fordern eine strenge Indikationsstellung (Kornblau & El-Annan, 2019).

Der Goldstandard für die Diagnostik einer mCNV ist die FLA in Kombination mit der hochauflösenden Spectral Domain Optischen Kohärenztomographie (SD-OCT). In der FLA präsentiert sich eine mCNV typischerweise als dezente Hyperfluoreszenz in der Frühphase und Leckage des Farbstoffes in der Spätphase. Im Vergleich zur Leckage, die sich beispielsweise bei AMD-bedingter CNV darstellt, ist diese bei mCNV meist geringer ausgeprägt und daher in der FLA weniger gut darstellbar. Im SD-OCT zeigt sich eine kuppelförmige hyperreflektive Erhebung über dem retinalen Pigmentepithel, oft mit Ödemen sowie seröser Netzhautabhebung (Querques et al., 2016). Die höhere Sensitivität, die durch Heranziehen zweier verschiedener Methoden gegeben ist, unterstreicht die Notwendigkeit einer multimodalen Bildgebung zur Identifizierung einer mCNV (Bruyere, 2017; Milani et al., 2013).

Die OCT-A ist eine innovative, neu entwickelte diagnostische Methode, die eine nicht-invasive, hochauflösende, dreidimensionale Visualisierung der Gefäße von Choroidea und Retina ermöglicht. Mittels Nutzung der Blutzirkulation als „intrinsisches Kontrastmittel“ (Fang et al., 2016) kann die Bewegung des Blutes in einer statischen Umgebung über den Vergleich hintereinander aufgenommener B-Scans der gleichen Position ermittelt werden. Deutliche Vorteile der OCT-A liegen neben der hohen 3D-Auflösung zum einen in der nicht-invasiven Durchführung und zum anderen in der leichten Reproduzierbarkeit der Aufnahmen. Anders als die FLA ist die OCT-A jedoch keine dynamische Untersuchungsmethode und kann somit Phänomene wie Pooling, Staining oder Leckage nicht darstellen.

1.1. Anatomische Grundlagen

Das Auge besteht aus dem Augapfel (Bulbus oculi), dem Sehnerv (Nervus opticus), sowie dem Lid- und Tränenapparat, siehe Abbildung 1. Der Bulbus oculi lässt sich funktionell in einen lichtbrechenden/dioptrischen und einen lichtwahrnehmenden Apparat unterteilen. Der lichtbrechende Apparat setzt sich zusammen aus Hornhaut (Cornea), Linse (Lens), Glaskörper, und Kammerwasser; den lichtwahrnehmenden Apparat bildet die Netzhaut (Retina). Im Gegensatz zu den meisten anderen Säugetieren hat der Mensch eine hochspezialisierte Netzhautmitte, die Makula, die ein besonders scharfes Sehen ermöglicht, mit der Fovea centralis als Punkt des schärfsten Sehens (Grehn, 2012).

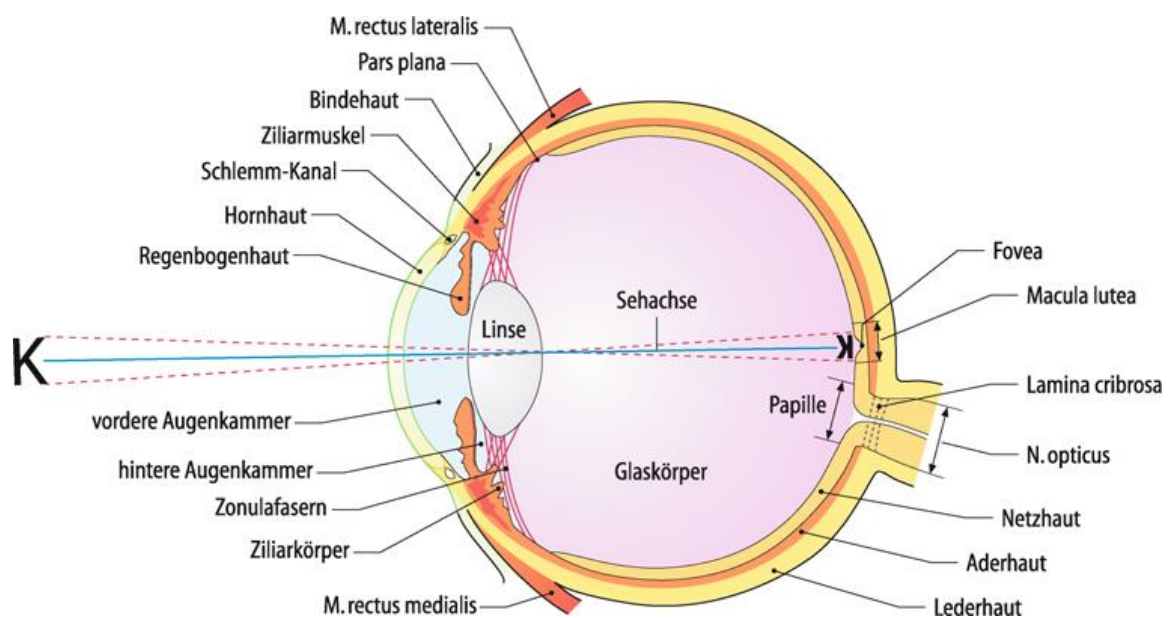


Abbildung 1: Waagerechter schematischer Schnitt durch den rechten Augapfel (Grehn, 2012)

1.2. Myopie

Das Verhältnis zwischen der Brechkraft des dioptrischen Apparates und der Achsenlänge des Bulbus bestimmt die Refraktion des Auges. Ein normalsichtiges (emmetropes) Auge besitzt eine Brechkraft von 65 dpt und eine Achslänge von 23,6 mm.

Die Myopie ist eine optische Fehlsichtigkeit, der eine erhöhte Achsenlänge, beziehungsweise eine erhöhte Brechkraft relativ zur Achsenlänge, zugrunde liegt. Die daraus resultierende Abbildungsveränderung bewirkt, dass das gesehene Bild vor der Netzhaut abgebildet wird. Somit sehen myope Patienten Objekte in der Ferne unschärfer

als in der Nähe.

1.3. Prävalenz der Myopie

Die steigende Prävalenz der Myopie wird als globales Gesundheitsproblem angesehen. Lagreze spricht von einer „Myopisierung“ und warnt vor den steigenden Kosten der damit verbundenen Therapie und der Gefahr der Sekundärerkrankungen (Lagreze, 2017). Die Myopie stellt die häufigste Seherkrankung im Kinder- und jungen Erwachsenenalter dar. Holden et al. berichten von einer weltweiten Prävalenz von 28,3% im Jahr 2010; und sagen bis zum Jahre 2050 eine Prävalenz von sogar 49,8% voraus (Holden et al., 2016). Die höchste Prävalenz (46%) findet sich laut der Meta-Analyse in asiatischen Staaten mit hohem Einkommen (Holden et al., 2016). In Deutschland erblinden schätzungsweise 0,7-0,8 von 100.000 Personen aufgrund der Myopie (Ziemssen, Lagreze, & Voykov, 2017).

1.4. Ätiologie der Myopie

Ursächlich für das Auftreten von Myopie sind zum einen hereditäre und zum anderen umweltbedingte Faktoren. Eine Vielzahl an Syndromen und genetischer Veränderungen sind bereits beschrieben worden, bei denen eine erhöhte Myopie zum Symptomkomplex gehört (Maier, 2013). Ebenfalls hat ein Kind zweier myoper Elternteile eine sieben-mal höhere Wahrscheinlichkeit, ebenfalls myop zu sein, als ein Kind emmetroper Eltern; bei nur einem myopen Elternteil ist die Wahrscheinlichkeit noch doppelt so hoch (Schaeffel, 2002).

Zahlreiche Studien untersuchten die Korrelation zwischen schulischer/beruflicher Ausbildung und Myopie und fanden signifikante Zusammenhänge. Bereits 1630 stellte Johannes Kepler erhöhte Myopieraten bei Studenten fest, Hermann Cohn beschrieb 1890 den Zusammenhang zwischen Naharbeit und Kurzsichtigkeit. Cuellar-Partida et al. zeigten in ihrer Studie von 2016, dass eine Zunahme der Ausbildungsdauer von 2 Jahren in einer Myopieverschlechterung von ungefähr 0,9 dpt resultiert (Cuellar-Partida et al., 2016).

In verschiedenen Tierversuchen wurde die Manipulierbarkeit des Augapfel-Längenwachstums untersucht. Augenlider von Affen wurden für einige Wochen

verschlossen, und als Resultat konnte man ein Wachstum des Augapfels (und dadurch eine Zunahme der Myopie) feststellen. Außerdem wurde an Hühnern, Affen, und anderen Tieren beobachtet, dass ein Einsatz von Streulinsen, die die Schärfenebene hinter die Netzhaut verlagern, ein Längenwachstum des Augapfels provozierte, während bei Einsatz von Sammellinsen, die die Schärfenebene vor die Netzhaut verlagerten, das Längenwachstum gehemmt wurde. Diese Ergebnisse stützen die Theorie, dass Abbildungsstörungen ein „fine-tuning“ der Augapfellaenge und dadurch einen Ausgleich der Störung bewirken, bis Emmetropie erreicht wird (Schaeffel, 2016).

Dass Lichtexposition einen Einfluss auf die Entstehung von Myopie hat, zeigte auch die Orinda-Studie von 2007, in der eine geringere Myopieprävalenz bei Kindern verzeichnet wurde, die sich mehr im Freien aufhielten (Rose, French, & Morgan, 2016).

1.4.1. Pathologische Myopie

Ursprünglich bezeichnete die pathologische Myopie (PM) das Auftreten von mit der Myopie einhergehenden typischen Veränderungen der Sklera, Aderhaut oder des Pigmentepithels. Da diese jedoch nicht zwingend vorhanden sind bzw. nicht immer auf den Grad der Myopie zurückzuführen sind, war eine klarere Abgrenzung nötig. So ist die pathologische Myopie heute definiert als eine Achsenlänge von mindestens 26,5 mm und einer Brechkraftveränderung von ≥ -6 dpt (Maier, 2013). Sie ist einer der bedeutendsten Faktoren für Erblindung (BCVA (best corrected visual acuity = bestkorrigierter Visus) $< 0,1$) (Tien Y. Wong et al., 2014).

2. Myope choroidale Neovaskularisation

Die myope choroidale Neovaskularisation (mCNV) ist eine häufig mit einer PM assoziierten Komplikation, die mit einem drohenden Visusverlust einhergeht (T. Y. Wong et al., 2015). Sie ist, wie Abbildung 2 zeigt, charakterisiert durch kapilläre Einsprossungen aus der Aderhaut durch die Bruch-Membran unter oder über das retinale Pigmentepithel (RPE) und kann einen plötzlichen Visusverlust bedingen (Grossniklaus & Green, 1992).

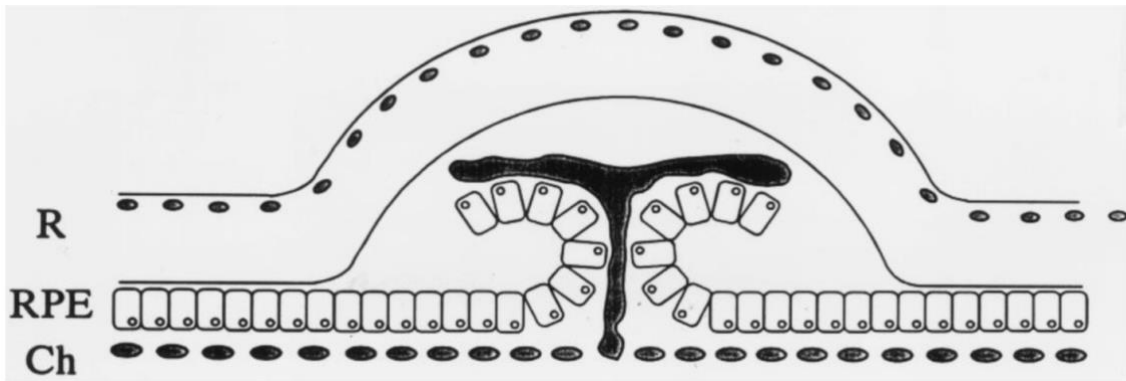


Abbildung 2: Modellzeichnung einer klassischen CNV (R = Retina, RPE = retinales Pigmentepithel, Ch = Choroidea) (aus (Grossniklaus & Gass, 1998))

2.1. Ursachen für die Entstehung einer CNV

Die Myopie ist die zweithäufigste Ursache für das Auftreten einer choroidalen Neovaskularisation (CNV), nach der altersbedingten Makuladegeneration (AMD) (Heimann, Heinrich et al.: Atlas des Augenhintergrundes, 2010, S.64). Weitere Ursachen können Entzündungen wie eine Chorioretinitis, idiopathischer Genese, Angioid Streaks, Trauma und Makuladystrophien sein.

2.2. Inzidenz und Prävalenz der mCNV

Angaben zur Inzidenz und Prävalenz der myopen CNV variieren in der Literatur, was einer bis kürzlich uneindeutigen Definition und Klassifikation geschuldet ist (Ohno-Matsui, Ikuno, Lai, & Gemmy Cheung, 2018). In einer großen Studie untersuchten Wong et al. die Epidemiologie des Krankheitsbildes und errechneten eine Prävalenz der CNV von 5,2 – 11,3% bei Patienten mit PM (Tien Y. Wong et al., 2014).

2.3. Pathophysiologie der mCNV

Es herrschen verschiedene Theorien für die Entstehung einer mCNV, wie beispielsweise die mechanische, die heredodegenerative Therapie, oder die Theorie der veränderten Hämodynamik (Neelam et al., 2012). Letztlich ist die Pathophysiologie der mCNV noch nicht vollständig geklärt und ist höchstwahrscheinlich multifaktoriell bedingt.

2.3.1. Die mechanische Theorie – Lacksprünge als Prädilektionsstelle für CNV

Nach der mechanischen Theorie entsteht durch die progressive und exzessive Bulbusverlängerung bei PM eine Gewebespannung, die zu Atrophien des retinalen

Pigmentepithels und Ausdünnungen der Aderhaut führt. Als Folge daraus kommt es zu Rissen in der Bruch'schen Membran und Defekten im retinalen Pigmentepithel, sogenannte Lacksprünge, welche eine Prädilektionsstelle für Gefäßeinsprossungen darstellen. Diese instabilen neuen Gefäße entstehen aus der Choriocapillaris, durchbrechen die Bruch'sche Membran und das RPE und proliferieren in weitere intraretinale Schichten (Maier, 2013). Das Auftreten von Exsudationen und Blutungen aus diesen Gefäßen ist typisch und kann zu einer plötzlichen Visusverschlechterung führen.

Auch Ohno-Matsui et al. beschreiben fleckförmige Atrophie-Areale, welche aus Lacksprüngen hervorgehen, als Vorläuferläsionen einer mCNV (Ohno-Matsui et al., 2003). Dennoch konnte bislang nicht bewiesen werden, dass CNV aus Lacksprüngen entstehen (Ohno-Matsui et al., 2018). Auch die genaue Entstehung von Lacksprüngen ist umstritten: Curtin et. al fanden keine signifikante Korrelation zwischen der Achsenlänge und dem Auftreten von Lacksprüngen (Curtin & Karlin, 1970).

2.3.2. Die heredodegenerative Theorie

Nach dieser Theorie unterliegt die mCNV intrinsischen biologischen Ursachen. Sie wird gestützt durch Studien, die aufgrund familiärer Häufung von mCNV einen genetischen Erklärungsansatz bietet (Young, 2004).

2.3.3. Theorie der veränderten Hämodynamik

Als hauptsächliche, mit einer mCNV assoziierten, hämodynamische Veränderungen gelten zum einen eine Verzögerung der choroidalen Füllung im Makulabereich (Wakabayashi & Ikuno, 2010) und zum anderen eine diffuse Ausdünnung der Choroidea (Duke-Elder, 1970). In der Folge kommt es zu einer choroidalen Perfusionsminderung. Die so bewirkte Ischämie induziert die Angiogenese durch Ausschüttung von VEGF und bildet somit die Basis für die Entstehung von Gefäßneubildungen (CNV).

In Augen mit mCNV weist die posteriore Ziliararterie einen signifikant höheren Widerstands-Index auf als in gesunden Augen, was die Annahme stützt, dass eine Dysfunktion des choroidalen Blutflusses die Entstehung von mCNV begünstigen könnte (Dimitrova, Tamaki, Kato, & Nagahara, 2002)

2.4. Klinik und Diagnostik bei myoper choroidaler Neovaskularisation

Da es bei der mCNV zum Auftreten eines zentralen Makulaödems und oftmals zu einer Blutung kommt, präsentieren sich die Patienten typischerweise mit Metamorphopsien und Visusverlust (Maier, 2013). Da das Ödem meist nur sehr klein ist, kann es biomikroskopisch oft nicht erkannt werden (Soubrane, 2008). Die weiterführende Standarddiagnostik besteht in der zeitnahen Durchführung einer FLA und eines SD-OCTs, um Verzögerungen bei der eventuell notwendigen Therapieeinleitung zu vermeiden.

2.4.1. Funduskopie

In der Funduskopie erkennt man den myopen Augenhintergrund anhand typischer Veränderungen, wie ein „Tilting“ der Papille mit peripapillärer chorioretinaler Atrophie, bis hin zum Staphylom am hinteren Augenpol (krankhafte Vorwölbung der Lederhaut (Sclera) auf Grund einer Verdünnung des Gewebes). Eine mCNV zeigt sich meist als kleine zentrale Blutung mit oder ohne Makulaödem (Maier, 2013).

2.4.2. Optische Kohärenztomographie (OCT)

Die OCT hat die Diagnostik neovaskulärer Erkrankungen revolutioniert. Sie ist eine nicht-invasive, schnell verfügbare und leicht reproduzierbare Untersuchungsmethode (Ohno-Matsui et al., 2018). Insbesondere die Einführung der SD-OCT vor einigen Jahren hat zu einer enormen Qualitätszunahme der Aufnahmen geführt und gibt die Möglichkeit, einzelne Netzhautschichten präzise zu differenzieren (Abbildung 3) (Fischer, Inhoffen, & Ziemssen, 2012).

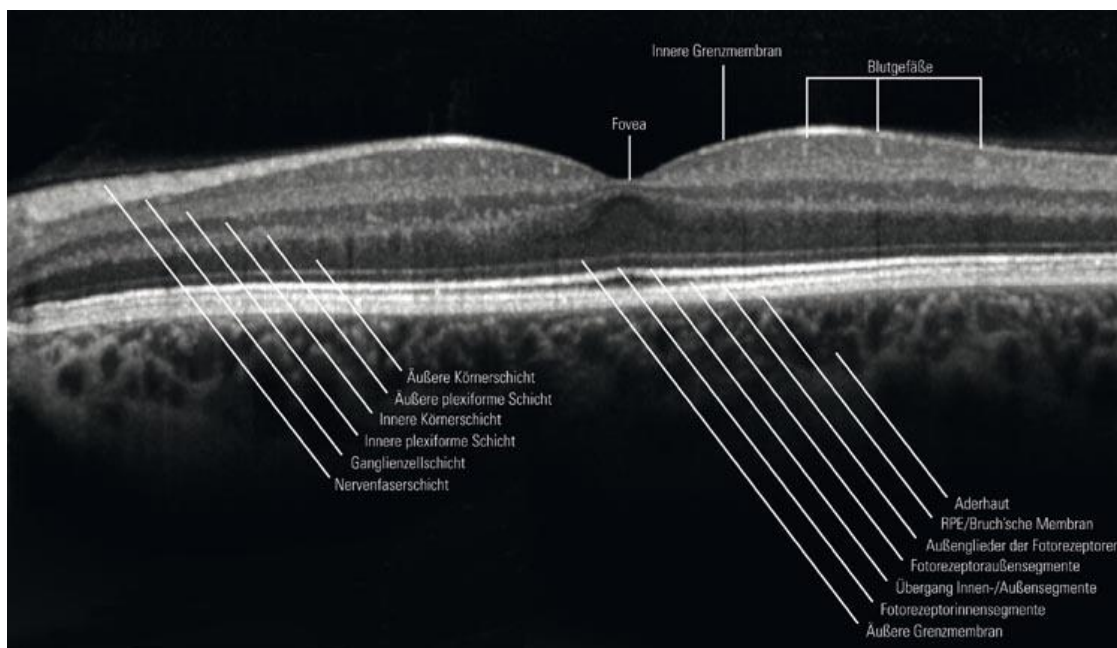


Abbildung 3: Netzhautschichten dargestellt mittels Optischer Kohärenztomographie (OCT) (aus: <https://www.auge-online.de/Diagnostik/Spezialdiagnostik/OCT> zuletzt aufgerufen am: 21.06.2021 (Werdermann, 2020))

Die anatomischen Besonderheiten pathologisch myoper Augen werden durch die OCT apparent: fast immer lässt sich eine Ausdünnung aller Wandschichten erkennen, vor allem der Aderhaut, des retinalen Pigmentepithels (RPE) sowie der Netzhaut (Fischer et al., 2012).

Die Betrachtung von wiederholten OCT-Aufnahmen im zeitlichen Verlauf kann die Entwicklung sowie die Ausdehnung einer CNV angeben und ist wesentlich für ihre Interpretation (Fischer et al., 2012). Die Sensitivität der OCT, in Verbindung mit der FLA, bei der Erkennung von mCNV liegt bei etwa 97% (Garcia-Layana, Salinas-Alaman, Maldonado, Sainz-Gomez, & Fernandez-Hortelano, 2006).

Die Grundlage dieser Bildgebung ist die unterschiedliche Reflektivität der einzelnen Netzhautschichten. Durch eine Vielzahl von A-Scans wird ein zweidimensionaler B-Scan erstellt. Somit können beispielsweise intra- und subretinale Flüssigkeitsansammlungen nachgewiesen werden, die einen Hinweis auf eine exsudative Aktivität einer CNV geben können. Allerdings zeigt die OCT auch dann noch Flüssigkeit, wenn in der FLA kein Flüssigkeitsaustritt (leakage) mehr zu erkennen ist. Das Hinzuziehen weiterer Diagnostik ist notwendig, um die Spezifität der OCT zu erhöhen (Fischer et al., 2012).

Im SD-OCT präsentiert sich die aktive mCNV meist mit hyperreflektiver kuppelförmiger Erhebung oberhalb des RPE mit wenig subretinaler Flüssigkeitsansammlung (Maier, 2013; Ohno-Matsui et al., 2018).

2.4.3. Fluoreszein-Angiographie (FLA)

Die FLA wurde 1961 von Novotny und Alvis entwickelt und hat sich als Goldstandard für die Darstellung retinaler Gefäßstrukturen etabliert (Kornblau & El-Annan, 2019; Lim, Kim, Kim, Jo, & Kim, 2018). Mittels FLA können Aussagen über das Vorhandensein, den Typ, sowie die Aktivität einer mCNV getroffen werden (Maier, 2013). Bei der FLA wird intravenös ein Natriumfluoreszein-Farbstoff injiziert, der sich anschließend auch in den retinalen Gefäßen verteilt. Mittels eines Scanning-Laser-Ophthalmoskops werden Lichtwellen von 465-490nm emittiert, die eine Fluoreszenz im Bereich von 520-530nm bewirkt und somit die retinalen Gefäße abgrenzbar darstellen lässt (Hermann, Kellner, & Foerster, 2004). Nach Injektion des Farbstoffes werden Aufnahmen in verschiedenen Zeitintervallen im Minutenbereich gemacht, um das Fließverhalten in früh-venöser, venöser und arterieller Phase differenziert darstellen zu können.

Die myope CNV stellt sich in der FLA meist als „klassische“ CNV dar, mit Hyperfluoreszenz in der Früh-, und zunehmender Leckage in der Spätphase (Ohno-Matsui et al., 2018).

2.4.3.1. Nachteile der FLA

Die gefürchtetste Nebenwirkung der FLA ist das Auftreten eines allergischen Schocks durch die systemische Injektion des Farbstoffes. Allgemein wurde das Auftreten von Nebenwirkungen bei der Durchführung der FLA in einer Studie mit 2025 Patienten von Kwiterovich et al. in 4,8% der Fälle beschrieben, darunter fielen Übelkeit (2,9%), Erbrechen (1,2%) und Rötung mit Juckreiz (0,5%) (Kwiterovich et al., 1991).

Hinzu kommt der zeitliche sowie personelle Aufwand, der eine Untersuchung mittels FLA erfordert (Kornblau & El-Annan, 2019). Da es sich außerdem um eine nicht immer unmittelbar verfügbare Diagnostik handelt, kann es vom initialen Auftreten der CNV bis zur Durchführung der Untersuchung zu Verzögerungen des Therapiebeginns kommen, die das Outcome beeinflussen können (Soomro, Talks, & Medscape, 2018).

2.4.4. Optische Kohärenztomographie - Angiographie (OCT-A)

Die OCT-A ist eine innovative, neu entwickelte diagnostische Methode, die eine nicht-invasive, hochauflösende, dreidimensionale Visualisierung der Gefäße von Choroidea und Retina ermöglicht. Die OCT-A nutzt die Blutzirkulation als „intrinsisches

Kontrastmittel“ (Fang et al., 2016) und ermittelt so die Bewegung des Blutes in einer statischen Umgebung über den Vergleich hintereinander aufgenommener B-Scans der gleichen Position.

Ihr Nutzen in der Diagnostik verschiedener Krankheitsbilder war bereits Gegenstand zahlreicher Studien und sie hat sich insbesondere bei Patienten mit mCNV als verlässliche Untersuchungsmethode gezeigt (Ohno-Matsui et al., 2018). Die mCNV stellt sich in der OCT-A als hyperintenses vaskuläres Anastomosens-Netzwerk dar (Ohno-Matsui et al., 2018; Querques et al., 2016).

Deutliche Vorteile der OCT-A liegen neben der hohen 3D-Auflösung zum einen in der nicht-invasiven Durchführung und zum anderen in der leichten Reproduzierbarkeit der Aufnahmen. Anders als die FLA ist die OCT-A jedoch keine dynamische Untersuchungsmethode und kann somit Phänomene wie Pooling, Staining oder Leckage nicht darstellen. Abbildung 4 zeigt ein mCNV-Netzwerk dargestellt mittels FLA und OCT-A.

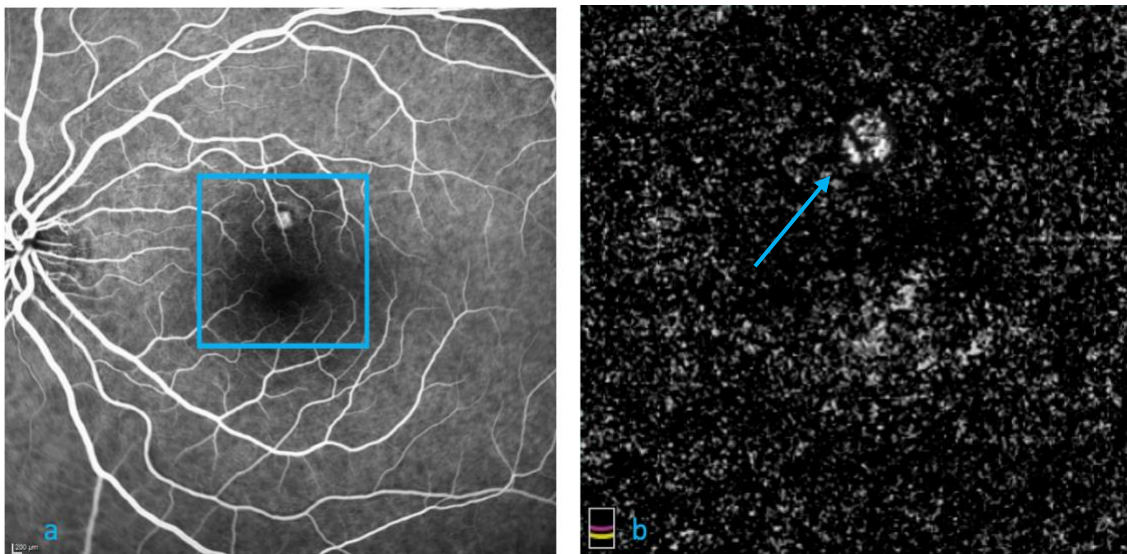


Abbildung 4: FLA und OCT-A bei aktiver myoper CNV: 35-jährige, weibliche Patientin, linkes Auge, -8,2 dpt, Visus 0,9 a) FLA in Frühphase (Rahmen zeigt entsprechenden OCT-A Bereich in b), b) Avaskuläre Schicht OCT-A, Blutflusssignale der mCNV (Pfeil). Klinikum rechts der Isar, Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde.

2.5. Prinzip der OCT-Angiographie

Die OCT-Angiographie macht sich die Flusseigenschaften des Blutes in den Gefäßen zunutze um diese darzustellen. Das Grundprinzip ist eine rasante Wiederholung von Aufnahmen desselben Ausschnittes und die anschließende Filterung von Veränderungen

zwischen den Aufnahmen. Da von statischen Gewebestrukturen so gut wie keine Bewegungen ausgehen, können Blutgefäße, in denen Fluss herrscht, gut abgrenzbar sichtbar gemacht werden (Coscas et al., 2015).

Das in dieser Studie verwendete OCT-A Gerät Optovue RTVue XR Avanti (Optovue, Inc., Fremont, CA, USA) basiert auf dem sogenannten „split-spectrum amplitude decorrelation angiography“ (SSADA)-Algorithmus. Dieser erzielt mit einer A-scan Rate von 70 000 Scans pro Sekunde eine Auflösung von 5µm axial sowie 22µm lateral (R. F. Spaide, Klancnik, & Cooney, 2015).

2.5.1. Segmentierung und Normalbefund

Die erzeugten OCT-A-Scans können entweder automatisch oder manuell segmentiert werden. Mittels der automatischen Segmentierung (Abbildungen 5 und 6) können von der inneren Grenzmembran bis zum retinalen Pigmentepithel die verschiedenen Netzhautschichten anhand ihrer gewöhnlichen anatomischen Lage unterschieden werden. Dies ermöglicht eine Einschätzung des axialen Ausmaßes von gegebenen Läsionen im Netzhautgewebe (Coscas et al., 2015). Die Grundlage hierfür bilden die verschiedenen Reflektionsmuster der jeweiligen Schichten, die durch OCT und bestehende histopathologische Kenntnisse zugeordnet werden können.

Abbildungen 5 und 6 zeigen OCT-A Befunde eines gesunden Auges mit automatischer Segmentierung.

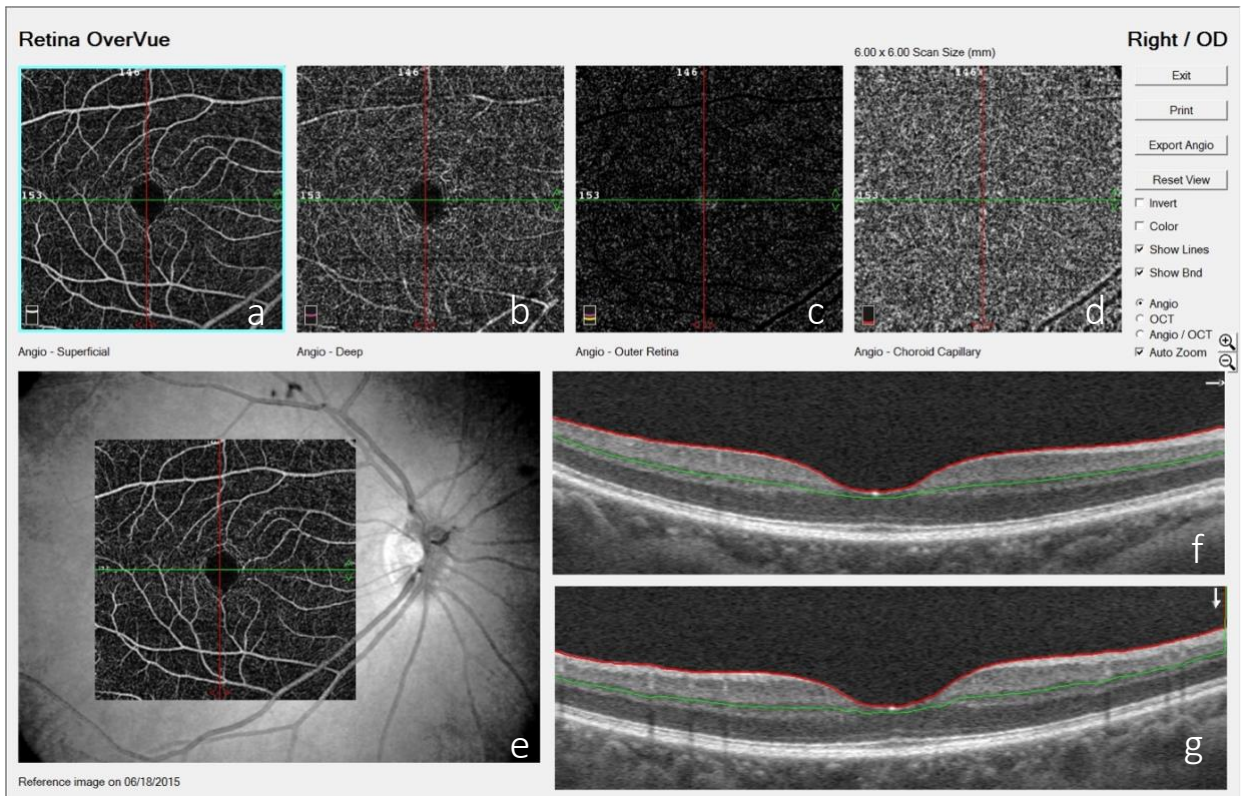


Abbildung 5: Normalbefund einer OCT-A bei einer gesunden Patientin, automatische Segmentierung
 a) OCT-A Bild der oberflächlichen Segmentierung („Superficial“) b) OCT-A Bild der tiefen Segmentierung („Deep“) c) OCT-A Bild der äußeren Retinaschicht („Outer Retina“) d) OCT-A Bild der Choriokapillaris („Choroid 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. Klinikum rechts der Isar, Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde.

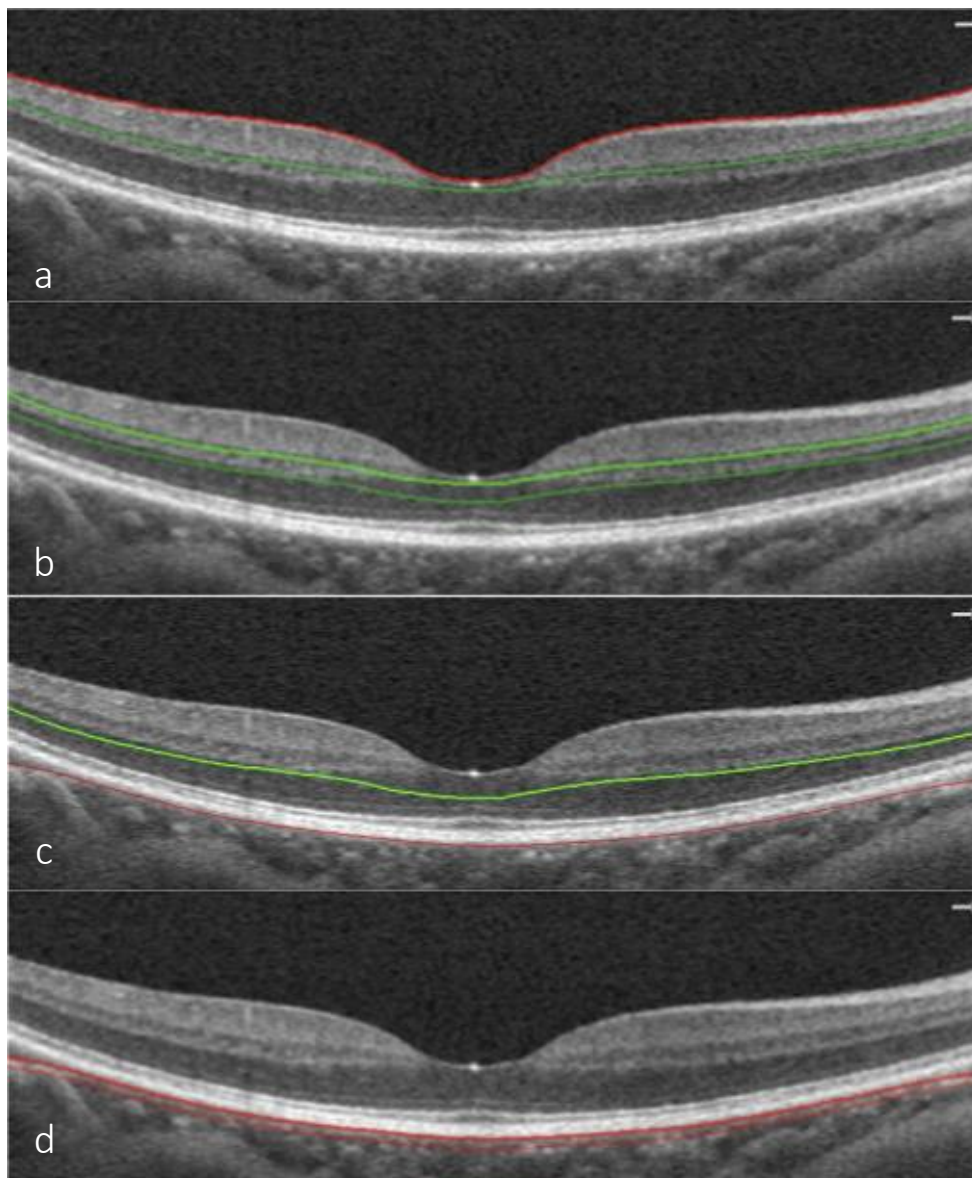


Abbildung 6: Normalbefund einer Optischen Kohärenztomographie - Angiographie (OCT-A) bei einer gesunden Patientin, automatische Segmentierung

- a) „Superficial“ Schichtung zwischen roter und grüner Linie mit Darstellung des oberflächlichen retinalen Gefäßplexus
 b) „Deep“ Schichtung zwischen grünen Linien mit Darstellung des tiefen retinalen Gefäßplexus
 c) „Outer Retina“ Schichtung zwischen roter und grüner Linie mit Darstellung der gefäßarmen äußeren Netzhaut
 d) „Choroid Capillary“ Schichtung zwischen roten Linien mit Darstellung der Choriokapillarisgefäße
 (aus: (Pauleikhoff et al., 2018))

Da es keine klaren Grenzen zwischen den choroidalen Schichten gibt, geht die automatische Segmentierung von der (aus OCT und histopathologischen Befunden bekannten) mittleren Dicke der jeweiligen Schichten aus, sowie dem Gefäßdurchschnitt, der aus dem OCT ersichtlich ist (Coscas, Lupidi, & Coscas, 2016).

Automatisch segmentierte Befunde lassen sich mittels manueller Korrektur sowohl bezüglich der Segmentationstiefe als auch der Form bearbeiten (siehe Abbildung 7).

Die Betrachtung einer sehr dünnen Schicht bietet den Vorteil, dass sich sehr feine Gefäßstrukturen darstellen lassen und das Risiko einer Überlagerung von Bildern ist minimiert.

Die Segmentierung auf dickere Schichten hingegen lässt die Gesamtheit einer Läsion besser beurteilen. Außerdem eignet sie sich eher für den Vergleich mit FLA-Aufnahmen, in welchen durch ihre Zweidimensionalität Strukturen überlagert dargestellt werden (Coscas et al., 2016).

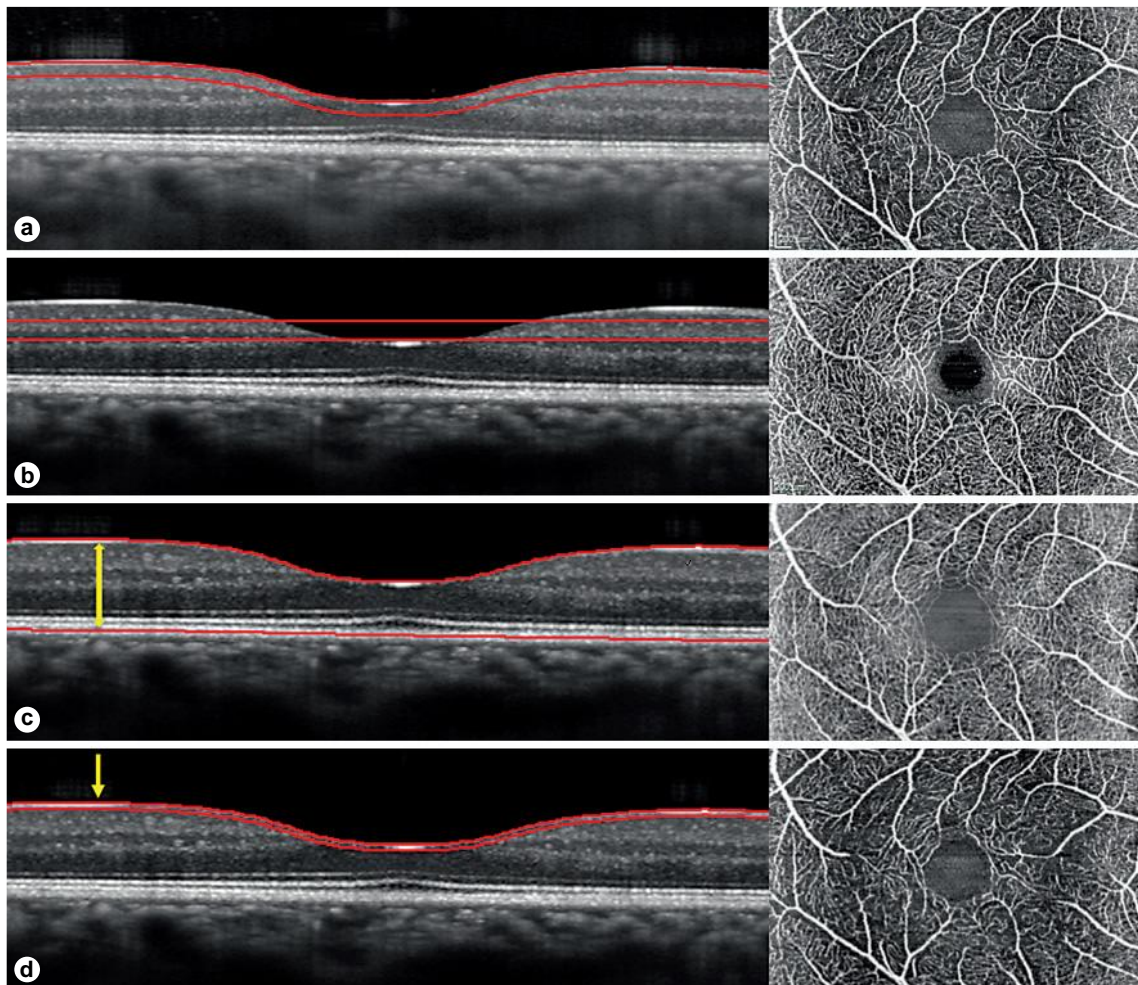


Abbildung 7: Manuelle Segmentierung in der Optischen Kohärenztomographie – Angiographie (OCT-A) a) 50-µm-tiefes Segment auf die innere Grenzmembran (ILM) gerichtet b) 50 µm-tiefes horizontales Segment c) ein dickes Segment, das alle Schichten zwischen ILM und RPE umfasst und sich für den Vergleich mit FLA-Aufnahmen gut eignet d) dünnes Segment auf das ILM-Profil geschnitten (nützlich für Beurteilung feinsten Gefäßstrukturen) (aus: (Coscas et al., 2016))

3. Therapie der mCNV

Die Mehrheit der unbehandelten Patienten mit mCNV verfügen nach 10 Jahren nur noch über einen Visus von $\leq 0,1$ - ein frühzeitiger Therapiebeginn ist daher essentiell (Ohno-Matsui et al., 2003). Lange Zeit war die photodynamische Therapie mit Verteporfin (ein Benzoporphyrinderivat) eine wichtige Behandlungsmöglichkeit der mCNV (Giorno et al., 2020). Sie beruht auf der Eigenschaft von aktiviertem Verteporfin, an proliferierende Endothelzellen zu binden, und somit selektiv neovaskuläre Gefäßnetze zerstören zu können (Maier, 2013). In verschiedenen Studien, wie der prospektiven VIP-Studie (Verteporfin in photodynamic therapy), zeigten sich die Langzeiterfolge dieser Therapie jedoch eher ernüchternd (Blinder, Blumenkranz, Bressler, & al., 2003).

Mittlerweile hat sich die intravitreale Injektion von Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) – Inhibitoren, wie zum Beispiel Aflibercept oder Ranibizumab, als sichere und effektivere Therapie erwiesen (Ikuno et al., 2009; Montero & Ruiz-Moreno, 2010).

Allgemein gelten sub- und intraretinale Flüssigkeitsansammlungen als Aktivitätszeichen für eine exsudative CNV. Sie sind somit Indikationen für eine Therapie durch intravitreale Injektion von VEGF – Inhibitoren (Fischer et al., 2012). Die OCT, mit der die beschriebenen Flüssigkeitsansammlungen sehr gut dargestellt werden können, hat dabei eine Schlüsselrolle in der Therapiesteuerung eingenommen (Fischer et al., 2012).

4. Zielsetzung

Unser Ziel war es zu untersuchen, ob die OCT-A eine sinnvolle Ergänzung oder mögliche Alternative zur FLA in Bezug auf die Diagnostik der mCNV bei PM darstellt und ob dies in Kongruenz mit vorherrschenden Studien steht. Dafür wurden pathologisch myope Patienten mit einer mCNV mit beiden Methoden untersucht und die Ergebnisse wurden unter verschiedenen Gesichtspunkten ausgewertet und verglichen.

5. Material und Methoden

5.1. Studiendesign

Im Rahmen dieser Arbeit wurden konsekutiv 19 Augen von 19 Patienten (13 weiblich, 6 männlich) mit mCNV im Rahmen einer PM nacheinander mittels Fundusphoto, FLA, OCT-A und SD-OCT (Spectralis® OCT2-Gerat, Heidelberg Engineering) untersucht.

Das verwendete OCT-A Gerät Optovue RTVue XR Avanti (Optovue, Inc., Freemont, CA, USA) basiert auf dem sogenannten „split-spectrum amplitude decorrelation angiography“ (SSADA)-Algorithmus. Dieser erzielt mit einer A-scan Rate von 70 000 Scans pro Sekunde eine Auflösung von 5µm axial sowie 22µm lateral [13].

Alle SD-OCT und OCT-A Aufnahmen wurden mit Zusammenschau von SD-OCT und OCT-A Aufnahmen zunächst unter folgenden Gesichtspunkten verglichen:

- Verwertbarkeit des Bildmaterials,
- Detektierbarkeit der CNV,
- Abgrenzung von Gefäßen, sowie
- Beurteilbarkeit der Aktivität: Leckage in FLA vs. Pathologisches Gefäßnetz in OCT-A, unterstützt durch Aktivitätszeichen wie intra- oder subretinale Flüssigkeit in der SD-OCT.

Die OCT-A Aufnahmen der anonymisierten Patienten wurden, in Kombination mit dem Fundusphoto sowie den SD-OCT Scans, zwei erfahrenen Ophthalmologen (N.F. und M.M.) unabhängig voneinander präsentiert. Zunächst wurde anhand der Bildqualität beurteilt, ob die Aufnahmen verwertbar waren oder nicht. Schließlich sollte auf Basis dieser Befunde eine Entscheidung bezüglich einer weiterführenden Therapie getroffen werden.

Im Anschluss wurden die FLA Aufnahmen hinzugezogen und es wurde erneut über die Notwendigkeit einer Therapie entschieden. Die resultierenden Therapieentscheidungen wurden anschließend verglichen.

5.2. Patienten

5.2.1. Patientenrekrutierung

Die Patientenrekrutierung erfolgte von Mai 2016 bis Juni 2017. Als Patientenkollektiv dienten pathologisch myope Patienten (Brechungsfehler ≥ -6 dpt, bulbäre Achslänge $> 26,5$ mm) mit bekannter oder neu diagnostizierter mCNV.

Insgesamt wurden im Rahmen der Studie 19 Patienten (13 weiblich, 6 männlich) nacheinander mittels SD-OCT, OCT-A sowie FLA untersucht.

5.2.2. Patientendaten

Insgesamt wurden 19 Patienten untersucht (siehe Tabelle 1). Das durchschnittliche Patientenalter betrug 63,8 Jahre, davon 31,6% männlich und 68,4% weiblich. Die Augenseiten waren fast ausgeglichen vertreten (9 linke, 10 rechte Augen, siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Demographische Daten der eingeschlossenen Patienten

Patientennummer	Geschlecht	Alter	Auge
1	m	49	r
2	w	34	l
3	m	76	r
4	w	51	r
5	m	76	r
6	w	73	r
7	w	62	l
8	m	81	r
9	w	64	r
10	w	71	l
11	m	51	l

12	w	79	l
13	w	75	r
14	w	55	l
15	w	58	r
16	w	34	l
17	w	79	r
18	w	71	l
19	m	74	l

5.3. Untersuchungsablauf

Jeder Patient wurde folgenden Untersuchungen am selben Tag unterzogen: Fundusphoto, SD-OCT, FLA, sowie OCT-A.

5.3.1. Fundusphoto

Das Fundusphoto wurde mit einer Zeiss FF450 plus Fundus Kamera der Fa. Zeiss AG (Oberkochen, Deutschland) aufgenommen.

5.3.2. OCT

Die SD-OCT Aufnahmen erfolgten mittels HRA + OCT Spectralis der Fa. Heidelberg Engineering GmbH (Heidelberg, Deutschland).

5.3.3. Fluoreszein-Angiographie

Die Fluoreszein-Angiographien erfolgten ebenfalls mittels HRA + OCT Spectralis der Fa. Heidelberg Engineering GmbH. Nachdem 5 ml Natriumfluoreszein-Farbstoff intravenös verabreicht wurde, wurden wiederholt Bilder von der Frühphase (10-20 Sekunden) bis zur Spätphase (10 Minuten) aufgenommen um die arterielle, gemischt arteriell-venöse, und venöse Phase darzustellen.

5.3.4. OCT-Angiographie

Die OCT-A Aufnahmen wurden mittels Optovue RTVue Avanti (Optovue, Inc., Fremont, CA, USA) gemacht. „Dieses liefert eine A-Scan Rate von 70.000 pro Sekunde 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.

5.3.5. Software

Die Aufnahmen mittels Fundusphoto, SD-OCT, sowie FLA wurden mittels digitalem Archivzugang zum Heidelberg Eye Explorer (HEYEX) ausgewertet. Die OCTA-Aufnahmen wurden mit der AngioVue Software ausgewertet und wie zuvor beschrieben bearbeitet.

6. Ergebnisse

Insgesamt wurden 19 Patienten mit mCNV untersucht. Aufgrund mangelhafter Bildqualität in der OCT-A mussten zwei Augen ausgeschlossen werden. In diesen beiden Fällen war jedoch eine Leckage in der Spätphase der FLA sowie intra- und subretinale Flüssigkeit in der SD-OCT zu sehen.

In 13 der 17 eingeschlossenen Fälle (76,5%) zeigte sich ein diffuses CNV Netzwerk mit Leckage in der FLA, in 12 von diesen Fällen (70,6%) zeigte das OCT-A einen erhöhten Blutfluss in den korrespondierenden Bereichen.

In 8 Augen zeigte die OCT-A abgrenzbare CNV-Gefäße (47,1%, Beispiel Abbildungen 8 und 9), in der FLA war dies nur in einem Fall möglich (5,9%).

Aktivitätszeichen waren in der FLA in allen Fällen beurteilbar. Die OCT-A zeigte in einem von den 17 auswertbaren Fällen kein abgrenzbares Gefäßnetz, sodass die Aktivität der CNV hier lediglich indirekt anhand der SD-OCT Diagnostik vermutet werden konnte (5,9%). Zusammenfassend war die CNV in 88,2% (15 von 17) der Fälle mittels OCT-A (in Kombination mit SD-OCT) sichtbar.

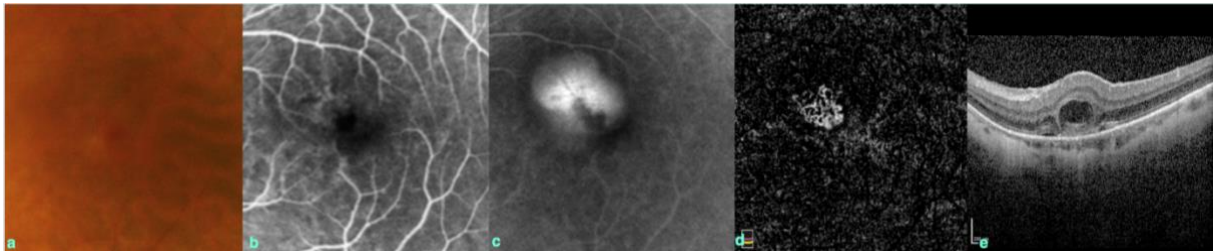


Abbildung 8: Fall 1: 63-jährige Patientin, linkes Auge, -7 dpt, Visus 0,7
Bei dieser Patientin ist die Aktivität der mCNV sowohl in der FLA als auch in der OCT-A in Zusammenschau mit dem SD-OCT sichtbar.

a) Fundusphoto b) FLA in Frühphase c) FLA in Spätphase d) Avaskuläre Schicht in OCT-A e) SD-OCT.
Klinikum rechts der Isar, Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde.

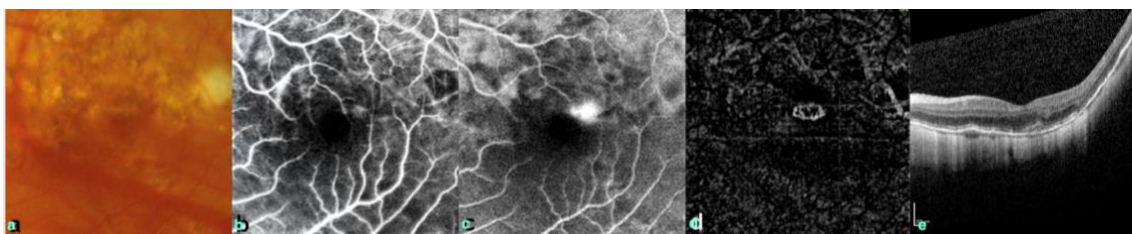


Abbildung 9: Fall 2: 59-jährige Patientin, rechtes Auge: -8,5 dpt, Visus 0,6
Auch im vorliegenden zweiten Fall kann die Aktivität der mCNV sowohl in der FLA als auch in der OCT-A festgestellt werden. Zudem konnte man in der OCT-A Gefäße abgrenzen.

a) Fundusphoto b) FLA in Frühphase c) FLA in Spätphase d) Avaskuläre Schicht in OCT-A e) SD-OCT.
Klinikum rechts der Isar, Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde.

Die Therapieentscheidungen auf Basis der OCT-A Aufnahmen, kombiniert mit den SD-OCT-Aufnahmen, und anschließendem Hinzuziehen der FLA Bilder von zwei unabhängigen, erfahrenen Ophthalmologen erbrachten bei 16 der 17 Patienten übereinstimmende Therapieentscheidungen (94,1%).

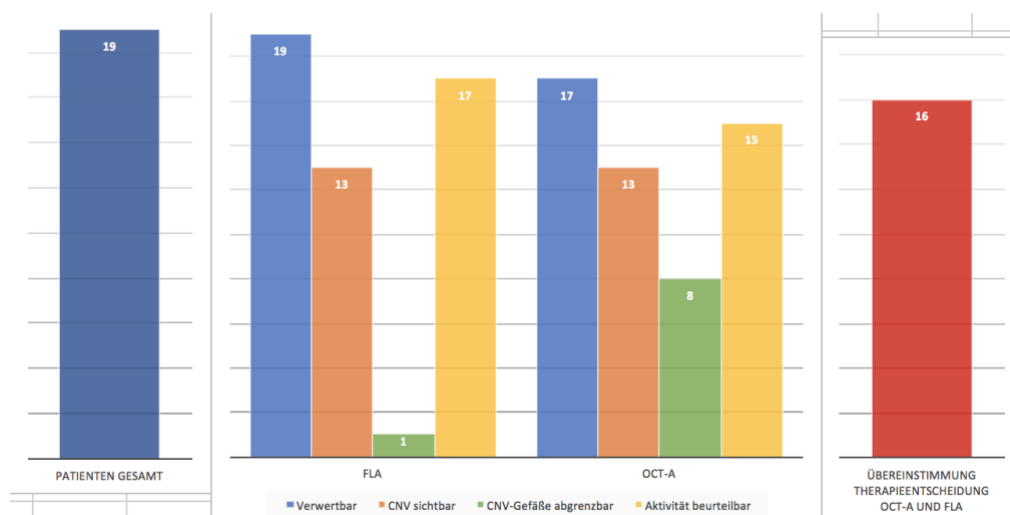


Abbildung 10: Überblick über die Ergebnisse der Studie: 19 Patienten gesamt, davon 17 verwertbar. In allen 17 Fällen konnte mittels FLA die Aktivität beurteilt werden, in nur 15 Fällen gelang dies mittels OCT-A in Kombination mit der SD-OCT. Sichtbar war die CNV in 13 Fällen in der FLA, in 13 Fällen war ein Gefäßnetz in der OCT-A erkennbar. Gefäße ließen sich in nur einem Fall in der FLA und in 8 Fällen in der OCT-A abgrenzen. In 16 der 17 Fälle stimmte die Therapieentscheidung auf Basis der OCT-A Befunde (in Kombination mit SD-OCT) mit den Entscheidungen auf Basis der FLA Befunde überein.

7. Diskussion

7.1. Neue Möglichkeiten durch die OCT-A

Sowohl die SD-OCT als auch die FLA als bewährte Bildgebungsverfahren gehen mit Einschränkungen einher, die die OCT-A teilweise kompensieren kann: Die SD-OCT erzeugt eine hochaufgelöste dreidimensionale Darstellung von Gewebeschichten, die eine gute Beurteilung von Flüssigkeitsansammlungen oder Netzhautdefekten gewährleistet. Bezüglich der Darstellung einzelner Gefäße ist die SD-OCT der FLA und der OCT-A allerdings unterlegen. Die FLA erzeugt eine präzise Darstellung der retinalen Gefäße, liefert jedoch nur zweidimensionale Bilder und setzt die risikobehaftete Injektion eines Farbstoffes voraus. Die OCT-A überzeugt als kontaktlose, dreidimensionale Untersuchungsmethode mit ihrer außergewöhnlich hochauflösenden Darstellung mit geschichteter Präsentation einzelner Gefäße. Dies erlaubt es, sowohl die retinalen als auch die choroidalen Gefäßstrukturen selektiv zu beurteilen (R. F. Spaide, Fujimoto, & Waheed, 2015).

Bei stärker ausgeprägten Pathologien wie bei hoch myopen Augen oder ödematös geschwollener Retina kann die Darstellbarkeit einer CNV und somit die Interpretation der OCT-A-Bilder jedoch erschwert sein. Weiterhin stellt die verlängerte Aufnahmezeit der OCT-A-Bilder eine Herausforderung vor allem für ältere Patienten mit Fixationschwierigkeiten dar, die häufig zu Bewegungsartefakten führen kann (Pauleikhoff et al., 2018). Ebenfalls kann die OCT-A als nicht-dynamische, kontrastmittelfreie Untersuchungsmethode gefäßassoziierte Phänomene der FLA wie Pooling, Staining, oder Leckage nicht darstellen.

Die OCT-A hat seit ihrer Einführung zunehmend an Beachtung gewonnen und sich als zusätzliche Modalität in der Diagnostik von CNV sowohl bei AMD als auch bei PM etabliert. Als präzise Ergänzung in der Diagnostik der mCNV ist in vielen Fällen der Verzicht auf die klassische FLA denkbar. Vor allem die leichte Reproduzierbarkeit sowie die schnelle Durchführung erleichtern regelmäßige „follow-up“ Untersuchungen erheblich und verbessern die diagnostische Sicherheit.

Seit Einführung der OCT-A war ihr Nutzen und ihre Verlässlichkeit in der Diagnostik der mCNV bei PM bereits Gegenstand einiger Arbeiten. Bezüglich der Erkennung von mCNV mittels OCT-A berichten Miyata et al. von einer Sensitivität von 94,1% (16 von 17 Augen) (Miyata et al., 2016). Querques et al. fanden in ihrer Studie eine Sensitivität der OCT-A von 90,48% bei der Erkennung von mCNV (19 von 21 Augen) (Querques et al., 2016). Bruyere et al fanden eine Sensitivität der OCT-A von 90% für die Detektion von myoper CNV (18 von 20 Augen) (Bruyere, 2017). Bagchi et al. geben eine Sensitivität der OCT-A (in Kombination mit der SD-OCT) von 96,16% an (Bagchi, Schwartz, Hykin, & Sivaprasad, 2019).

Sowohl Miyata et al. als auch Bagchi et al. schlugen bereits mögliche Algorithmen für die Implementierung der OCT-A in der Diagnostik und Therapie der myopen CNV-Patienten vor. Ein solcher möglicher Algorithmus könnte wie in Abbildung 6 dargestellt aussehen:

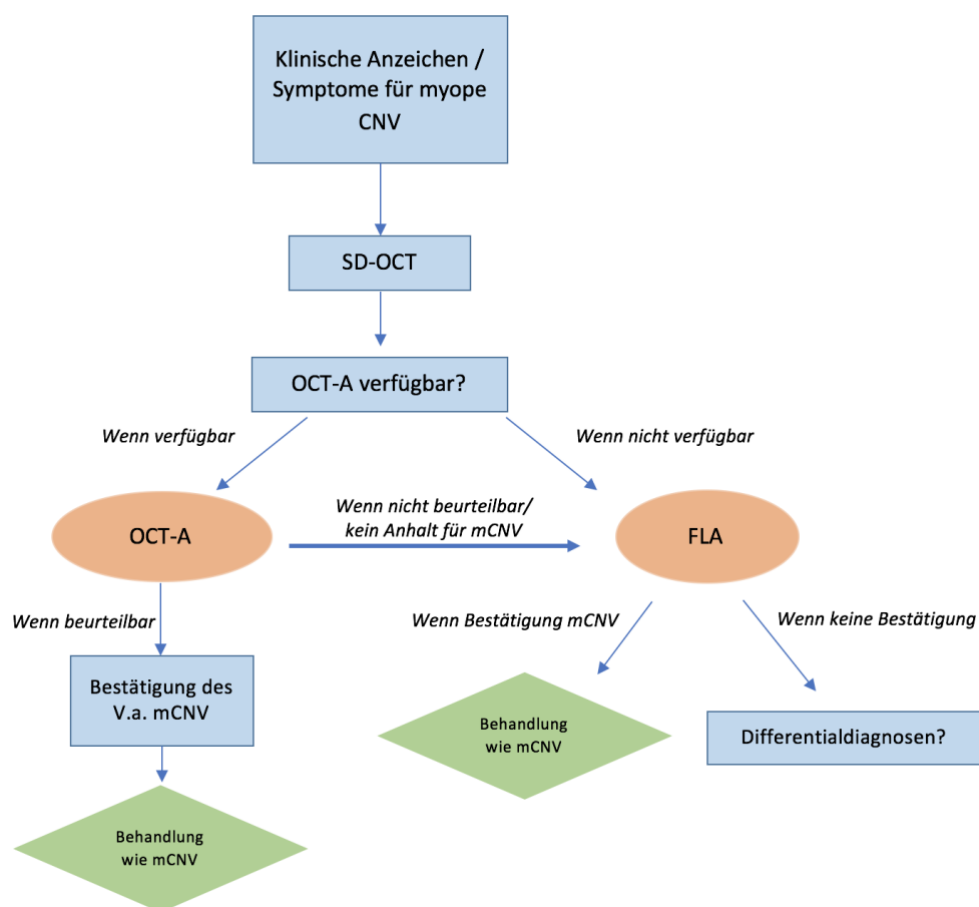


Abb. 6: Das Flussdiagramm zeigt diagnostischen Algorithmus zur Implementierung der OCT-A in die Diagnostik und Therapie der mCNV, angelehnt an Bagchi et al. (Bagchi et al., 2019)

Auch die Einsatzfähigkeit der OCT-A Diagnostik bei AMD bedingter CNV wurde in Studien untersucht (Miyata et al., 2016; Pauleikhoff et al., 2018; Songshan Li, 2020). Hier zeigte sich eine vergleichsweise geringere Sensitivität für die CNV Erkennung mittels OCT-A als bei PM, was in der Lokalisation und Größe der CNV bei PM begründet sein kann (Miyata et al., 2016; Songshan Li, 2020).

Im Rahmen unserer Studie konnten wir der OCT-A eine Sensitivität für die Erkennung von mCNV bei PM von 88,2% (15 von 17) zuschreiben und liegen damit in im ähnlichen Bereich wie vergleichbare Studien anderer Autoren (siehe Tabelle 2). Größere Studien sind zum heutigen Zeitpunkt leider noch ausstehend.

Tabelle 2: Sensitivität und Spezifität der OCT-A bei der Erkennung von mCNV bei PM

	Miyata et al. (Miyata et al., 2016)	Querques et al. (Querques et al., 2016)	Bruyere et al. (Bruyere, 2017)	Bagchi et al. (Bagchi et al., 2019)	Unsere Studie
Sensitivität	94,1%	90,48%	90%	96,16%	88,2%

7.2. Grenzen der OCT-A

Ein großes Problem bei der Bildgebung mittels OCT-A stellen Artefakte (siehe Abbildung 12) dar, die zu inkorrekt Interpretation der Befunde führen können (R. F. Spaide, Fujimoto, et al., 2015). Das Auftreten von Artefakten kann verschiedene Ursachen haben, welche von Lang et al. in drei Gruppen eingeteilt werden (Lang, Enders, Loidl, Lang, & Werner, 2017):

7.2.1. Systemimmanente Artefakte der OCTA

Gemeint sind Artefakte, die aufgrund der Methode an sich, unabhängig vom verwendeten Gerätetyp, auftreten. Zu diesen zählen Projektionsartefakte, bei denen es durch Blutflussdetektion eines oberflächlichen Gefäßes zu Signalveränderungen in tieferen Gewebeschichten kommen kann. Somit können oberflächliche Gefäßstrukturen in tiefere Schichten projiziert werden. Durch Algorithmen kann diese Fehlerquelle

reduziert werden. Weiterhin kann es zum Auftreten von Abschattungsartefakten kommen, bei denen die Lichteinstrahlung durch Eintrübung des vorgelagerten Mediums, wie beispielsweise bei Glaskörpertrübungen oder – blutungen, abgeschwächt wird.

Komplementär hierzu ist der Fenstereffekt, bei dem durch Fehlen oberflächlicher Schichten, wie bei der RPE Atrophie, Gefäße tiefer gelegener Schichten oberflächlicher erscheinen.

Zuletzt kann es zu einem Verlust des Scanfokus kommen, wenn sich, wie beispielsweise bei der hohen Myopie, der hintere Augenabschnitt außerhalb des Scanausschnittes befindet.

7.2.2. Artefakte durch Bildprozessierung

Sie werden verursacht durch Algorithmen zur Datenverarbeitung und sind abhängig vom eingesetzten Gerätetyp. Da die OCT-A Bezug zu den physiologischen Gefäßschichten nimmt, kann es bei Abweichungen durch Pathologien zu Fehlerkennung von Schichten, und somit zu Segmentierungsartefakten, kommen. Es ist daher wichtig, die automatische Segmentierung mittels OCT-Schnittbild zu überprüfen.

Weiterhin kann es zu Duplikation von Gefäßen kommen, wenn das Gerät versucht, Bewegungsartefakte auszugleichen, und somit dieselben Gefäße direkt nebeneinander darstellt.

7.2.3. Bewegungsartefakte

Da die Technologie der OCT-A darauf beruht, Kontrastveränderungen kurz hintereinander aufgenommener B-Scans der exakt selben Netzhautabschnitte zu detektieren, stören Augenbewegungen oder Blinzeln die Aufnahmequalität. So können Aufnahmen, die sich nicht mehr genau überlagern lassen, Artefakte in Form dünner schwarzer oder weißer Linien produzieren. Dadurch können Gefäße abgebrochen oder seitlich versetzt erscheinen.

Durch gerätespezifische Methoden, wie beispielsweise Eye-Tracking und Motion correction, kann dieser Fehlerquelle entgegengewirkt werden.

Kommt es zu Veränderung des Abstands zwischen Gerät und Auge, kann es zu unterschiedlicher Helligkeit der B-Scans und somit zu einer Bandenbildung kommen, welche sich als breite horizontale Streifen in den Aufnahmen zeigen.

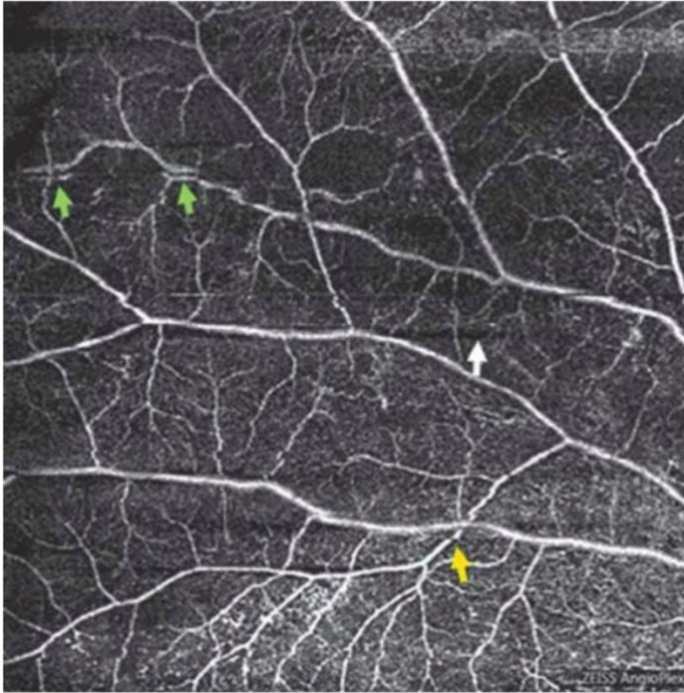


Abbildung 11: Aufgrund von mangelnder Compliance des Patienten kann es zu Bewegungsartefakten (gelber Pfeil), Blinzelartefakten (weißer Pfeil), Gefäßduplikationen (grüne Pfeile) und Bandenbildung (dunkle und helle Streifen) kommen. Aus: (Lang et al., 2017)

7.3. Grenzen der OCT-A bei PM

Verschiedene Eigenschaften der PM können die Verwertbarkeit der OCT-A einschränken. Liegt beispielsweise ein posteriores Staphylom vor, reduziert dies die Bildqualität und limitiert die Interpretation von mCNV, vor allem wenn diese im entsprechenden Bereich liegt (Songshan Li, 2020).

7.4. Beurteilung der mCNV Aktivität durch OCT-A

In der bisherigen Literatur hat man sich auf keine eindeutigen Merkmale in der OCT-A geeinigt, an denen eine Aussage über den Aktivitätszustand der mCNV getroffen werden kann. Die OCT-A kann selbst in atrophischen oder vernarbten CNV Phasen einen Fluß anzeigen, in denen eine FLA keine Leckage und eine OCT keine Exsudation zeigen (Ohno-Matsui et al., 2018). Weiterhin kann es zu Maskierungen des Signals kommen, wodurch die OCT-A keinen Fluß anzeigt, in der FLA jedoch eine Leckage zu sehen ist (Ohno-Matsui et al., 2018).

In der Studie von Songshan et. al wurden 41 aktive und 41 nicht-aktive mCNV mittels OCT-A untersucht (Songshan Li, 2020). Anhand verschiedener Parameter wurde die Aktivitätserkennung von mCNV mittels OCT-A geprüft. So zeigten Augen mit „tiny

branching“ des Gefäßnetzes als Aktivitätszeichen in der OCT-A die höchste Sensitivität bei der Erkennung von Aktivität von mCNV mittels OCT-A (82,9%). Als weitere Parameter werden „medusa“ oder „sea-fan“ Gefäßnetzformen sowie „loops“ oder Anastomosen beschrieben. Songshan et al.'s Vorschlag ist demnach, eine CNV als aktiv zu beurteilen, wenn das Hauptkriterium („tiny branching“), oder zwei Nebenkriterien (Erscheinungsbild und Anastomosen/loops) vorliegen (Songshan Li, 2020).

7.5. Ausblick

Zukünftige Entwicklungen könnten eine kontinuierlichere Flussbeobachtung beinhalten. Außerdem könnte es zukünftig möglich werden, einen größeren Fundusbereich darzustellen und die Aufnahmezeit könnte sich verkürzen (R. F. Spaide, Klančnik, et al., 2015). Ebenfalls ist es momentan noch nicht möglich, Flussraten zu quantifizieren, was eine spannende Weiterentwicklung der OCT-A sein könnte (Richard F. Spaide, Fujimoto, Waheed, Sadda, & Staurenghi, 2018).

7.5.1. Weitere Anwendungsbereiche

Die OCT-A hat bereits als potentielle Untersuchungsmethode bei verschiedenen anderen Krankheitsbildern, wie bei vaskulären Verschlusskrankheiten, der diabetischen Nephropathie, der Uveitis, der AMD, und einige weitere, an Beachtung gewonnen (Richard F. Spaide et al., 2018).

Weiterhin spielt die OCT-A für die Forschung eine interessante Rolle, da mit ihrer Hilfe präzise Beobachtungen von Gefäßentwicklungen und Krankheitsverläufen ohne bzw. unter Therapie gemacht werden können und ein besseres pathophysiologisches Verständnis ermöglicht wird. Spaide et al. konnten beispielsweise beobachten, dass durch anti-VEGF-Therapie nur die Angiogenese gehemmt wird, die Arteriogenese jedoch nicht beeinflusst wird. So kommt es, dass sich kleine Gefäße unter der Therapie zurückbilden und größere Gefäße mit hohen Flussraten bestehen bleiben (Richard F. Spaide et al., 2018).

8. Zusammenfassung

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die OCT-A eine sichere, nicht invasive Methode in der Diagnostik von mCNV bei PM darstellt. Die Möglichkeit der dreidimensionalen Darstellung auch kleinerer Gefäße, die bisher in FLA und ICGA nicht sichtbar waren, ist bahnbrechend.

Der Vorschlag von Miyata et al. und Bagchi et al., die OCT-A in einen Diagnostik-Algorithmus bei Patienten mit myoper CNV der FLA vorzuschalten, wird durch unsere Ergebnisse und Einschätzung gestützt (Bagchi et al., 2019; Miyata et al., 2016). So könnte bei eindeutigen Befunden in der nicht-invasiven Bildgebung mittels SD-OCT und OCT-A auf die FLA verzichtet werden.

Patienten mit klinischem Verdacht auf mCNV sollten nach einer SD-OCT Untersuchung, unabhängig davon, ob diese den Verdacht erhärtet, zunächst mittels OCT-A untersucht werden, die der FLA gegenüber weniger invasiv und schneller verfügbar ist. Sollten die Kriterien für eine aktive mCNV erfüllt sein, könnte die Therapieindikation mit anti-VEGF gestellt werden. Ist in der OCT-A kein Anhalt für mCNV-Aktivität trotz auffälliger Klinik, sollte in diesen Fällen eine FLA herangezogen werden. Ergibt sich in der FLA ebenfalls kein Anhalt für eine mCNV, sollten mögliche Differentialdiagnosen in Betracht gezogen werden.

Ob oben genannter Algorithmus bei zukünftigen Stellungnahmen Berücksichtigung findet und die FLA in der Diagnostik der mCNV mittelfristig ablösen kann bleibt abzuwarten und wird noch ausständige größere Studien bzw. Metaanalysen voraussetzen.

9. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Waagerechter schematischer Schnitt durch den rechten Augapfel (Grehn, 2012).....	6
Abbildung 2: Modellzeichnung einer klassischen CNV (R = Retina, RPE = retinales Pigmentepithel, Ch = Choroidea) (aus (Grossniklaus & Gass, 1998)).....	9
Abbildung 3: Netzhautschichten dargestellt mittels Optischer Kohärenztomographie (OCT) (aus: https://www.auge-online.de/Diagnostik/Spezialdiagnostik/OCT zuletzt aufgerufen am: 21.06.2021 (Werdermann, 2020))	12
Abbildung 4: FLA und OCT-A bei aktiver myoper CNV: 35-jährige, weibliche Patientin, linkes Auge, -8,2 dpt, Visus 0,9 a) FLA in Frühphase (Rahmen zeigt entsprechenden OCT-A Bereich in b), b) Avaskuläre Schicht OCT-A, Blutflusssignale der mCNV (Pfeil). Klinikum rechts der Isar, Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde.	14
Abbildung 5: Normalbefund einer OCT-A bei einer gesunden Patientin, automatische Segmentierung 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. Klinikum rechts der Isar, Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde.	16
Abbildung 6: Normalbefund einer Optischen Kohärenztomographie - Angiographie (OCT-A) bei einer gesunden Patientin, automatische Segmentierung a) „Superficial“ Schichtung zwischen roter und grüner Linie mit Darstellung des oberflächlichen retinalen Gefäßplexus b) „Deep“ Schichtung zwischen grünen Linien mit Darstellung des tiefen retinalen Gefäßplexus c) „Outer Retina“ Schichtung zwischen roter und grüner Linie mit Darstellung der gefäßarmen äußeren Netzhaut d) „Choroid Capillary“ Schichtung zwischen roten Linien mit Darstellung der Choriokapillarisgefäße (aus: (Pauleikhoff et al., 2018)).....	17
Abbildung 7: Manuelle Segmentierung in der Optischen Kohärenztomographie – Angiographie (OCT-A) a) 50-µm-tiefes Segment auf die innere Grenzmembran (ILM) gerichtet b) 50 µm-tiefes horizontales Segment c) ein dickes Segment, das alle	

Schichten zwischen ILM und RPE umfasst und sich für den Vergleich mit FLA-Aufnahmen gut eignet d) dünnes Segment auf das ILM Profil geschnitten (nützlich für Beurteilung feinsten Gefäßstrukturen) (aus: (Coscas et al., 2016))	18
Abbildung 8: Fall 1: 63-jährige Patientin, linkes Auge, -7 dpt, Visus 0,7 Bei dieser Patientin ist die Aktivität der mCNV sowohl in der FLA als auch in der OCT-A in Zusammenschau mit dem SD-OCT sichtbar. a) Fundusphoto b) FLA in Frühphase c) FLA in Spätphase d) Avaskuläre Schicht in OCT-A e) SD-OCT. Klinikum rechts der Isar, Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde.	24
Abbildung 9: Fall 2: 59-jährige Patientin, rechtes Auge: -8,5 dpt, Visus 0,6 Auch im vorliegenden zweiten Fall kann die Aktivität der mCNV sowohl in der FLA als auch in der OCT-A festgestellt werden. Zudem konnte man in der OCT-A Gefäße abgrenzen. a) Fundusphoto b) FLA in Frühphase c) FLA in Spätphase d) Avaskuläre Schicht in OCT-A e) SD-OCT. Klinikum rechts der Isar, Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde.	24
Abbildung 10: Überblick über die Ergebnisse der Studie: 19 Patienten gesamt, davon 17 verwertbar. In allen 17 Fällen konnte mittels FLA die Aktivität beurteilt werden, in nur 15 Fällen gelang dies mittels OCT-A in Kombination mit der SD-OCT. Sichtbar war die CNV in 13 Fällen in der FLA, in 13 Fällen war ein Gefäßnetz in der OCT-A erkennbar. Gefäße ließen sich in nur einem Fall in der FLA und in 8 Fällen in der OCT-A abgrenzen. In 16 der 17 Fälle stimmte die Therapieentscheidung auf Basis der OCT-A Befunde (in Kombination mit SD-OCT) mit den Entscheidungen auf Basis der FLA Befunde überein.....	25
Abbildung 12: Aufgrund von mangelnder Compliance des Patienten kann es zu Bewegungsartefakten (gelber Pfeil), Blinzelartefakten (weißer Pfeil), Gefäßduplikationen (grüne Pfeile) und Bandenbildung (dunkle und helle Streifen) kommen. Aus: (Lang et al., 2017).....	30

10. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Demographische Daten der eingeschlossenen Patienten	21
Tabelle 2: Sensitivität und Spezifität der OCT-A bei der Erkennung von mCNV bei PM .	28

11. Abkürzungsverzeichnis

AMD	Altersbedingte Makuladegeneration
BCVA	Best corrected visual acuity
Ch	Choroidea
CNV	Choroidale Neovaskularisation
dpt.....	Dioptrien
FLA	Fluoreszein-Angiographie
ILM	innere Grenzmembran
mCNV	myope choroidale Neovaskularisation
OCT-A	Optische Kohärenztomographie - Angiographie
PM.....	Pathologische Myopie
R.....	Retina
RPE	retinales Pigmentepithel
SD-OCT	Spectral Domain - Optische Kohärenztomographie
SS-OCT.....	Swept Source - Optische Kohärenztomographie
VEGF.....	Vascular Endothelial Growth Factor

12. Abstrakt

Hintergrund: In der Diagnostik myoper choroidaler Neovaskularisationen (mCNV) bei pathologischer Myopie ist die Fluoreszein-Angiographie (FLA) der aktuelle Goldstandard. Aufgrund der besonderen Anatomie pathologisch myoper Augen ist die Qualität der Bildgebung oft eingeschränkt. Das Ziel der Arbeit war es zu untersuchen, ob die Optische Kohärenztomographie-Angiographie (OCT-A), eine neuere, nicht-invasive Bildgebungsmethode, die FLA in der Diagnostik von mCNV ersetzen oder ergänzen könnte.

Methodik: 19 pathologisch myope Augen mit mCNV wurden am selben Tag mittels FLA und OCT-A untersucht. Die Aufnahmen wurden verglichen im Hinblick auf folgende Kriterien: Verwertbarkeit des Bildmaterials, Detektierbarkeit der CNV, Abgrenzung von Gefäßen, sowie Beurteilbarkeit der Aktivität (Leckage in FLA vs. Pathologisches Gefäßnetz in OCT-A, unterstützt durch Aktivitätszeichen wie intra- oder subretinale Flüssigkeit in der SD-OCT). Weiterhin wurden zunächst die OCT-A und anschließend die FLA-Bilder von 2 Netzhautexperten bezüglich Therapieempfehlungen unabhängig ausgewertet und verglichen.

Ergebnisse: Bei den 19 untersuchten Augen konnten zwei Augen aufgrund mangelhafter Bildqualität in der OCT-A nicht verwertet werden. In diesen Fällen war jedoch in der Spätphase eine Leckage im Sinne einer CNV in der FLA erkennbar. Aktivitätszeichen einer mCNV waren in allen 17 Augen in der FLA in Kombination mit den SD-OCT-Aufnahmen beurteilbar. Dabei konnte in der OCT-A ein pathologischer Blutfluss in 15 Fällen (88,2%) festgestellt werden und korrespondierte hier mit den FLA Befunden. In 16 Fällen (94,1%) ergaben sich übereinstimmende Therapieentscheidungen auf Basis der OCT-A Aufnahmen (kombiniert mit den SD-OCT-Aufnahmen) und anschließendem Hinzuziehen der FLA Bilder der zwei unabhängigen Ophthalmologen.

Diskussion: Die OCT-A ist eine sichere, nicht invasive Methode in der Diagnostik von mCNV bei PM und erlaubt eine gute, der FLA oft überlegende Darstellung der CNV-Gefäßnetze. Durch geschichtete Darstellung der Netzhautgefäße ermöglicht die OCT-A bei myopen Augen mit großen Atrophiebereichen eine klare CNV-Darstellung ohne „choroid Blooming“. Bei 16 von 17 Augen (94,1%) wurde auf Basis der OCT-A-Ergebnisse eine korrekte Diagnose und Therapieentscheidung getroffen. In Zukunft könnte die OCT-A für die Nachuntersuchung hoch myoper Augen mit mCNV an Bedeutung gewinnen, da

sie detaillierte Bilder der Gefäßabgrenzung liefert. Die OCT-A allein scheint jedoch nicht in allen Fällen ein ausreichendes Diagnoseinstrument zu sein und sollte daher stets in Kombination mit SD-OCT und in unklaren Fällen mit FLA eingesetzt werden. Technische Vorteile sowie die unbegrenzte Möglichkeit der Wiederholung der Aufnahmen können diese Nachteile teilweise kompensieren.

ABSTRACT

Background: The current gold standard for the diagnostic analysis of myopic choroidal neovascularization (mCNV) is fluorescein angiography (FAG). The certain anatomy of highly myopic eyes presents a challenge for diagnostics in the ocular fundus: generating high-quality images is often difficult and additionally challenging due to time-sensitive recording techniques. The purpose of this essay was to examine whether the optical coherence tomography angiography (OCT-A), a newer, non-invasive and thus less risky technology could replace or reduce FAG examinations.

Methods: 19 eyes with mCNV were examined using FAG and OCT-A on the same day. The results were compared with respect to: image quality, traceability/detectability of CNV, demarcation of vessels, as well as assessability of activity (leakage in FA vs. flow in OCT-A, supported by SD-OCT). Furthermore OCT-A images (in combination with SD-OCT) were presented to two experienced ophthalmologists. After a decision for treatment was made based on OCT-A, FAG images were presented for an evaluation of the previous OCT-A decisions.

Results: Of the 19 eyes, 2 had to be excluded due to poor image quality in OCT-A. However, in these 2 cases, snapshots of leakage were detectable during late phase FAG. Generally, signs of activity were assessable in FAG in combination with SD-OCT in all of the 17 eyes, while in OCT-A, pathological flow could be seen in just 15 eyes in corresponding areas (88,2%). In 16 cases the indication for treatment with VEGF-inhibitors based on OCT-A images were in line with the correct diagnosis of mCNV.

Conclusions: For patients with high myopia, OCT-A allows an accurate assessment of mCNV, often superior in the presentation of blood vessel networks compared to FAG. As OCT-A gives a layered presentation of the retinal vessels, in myopic eyes with large atrophy areas, OCT-A allows for clear imaging without choroid blooming. In 16 of the 17 eyes with good image quality in OCT-A, a correct diagnosis and therapy decision was

made on the basis of the OCT-A outcomes. In the future, the OCT-A might gain relevance for follow-up screenings of highly myopic eyes with mCNV by presenting detailed images of vascular demarcation. However, OCT-A by itself does not seem to be a sufficient diagnostic tool in all cases of mCNV and thus should be used in combination with SD-OCT and FAG in challenging cases. Technical advances as well as the unlimited ability to repeat acquisition can partially compensate for these disadvantages.

13. Literaturverzeichnis

Bagchi, A., Schwartz, R., Hykin, P., & Sivaprasad, S. (2019). Diagnostic algorithm utilising multimodal imaging including optical coherence tomography angiography for the detection of myopic choroidal neovascularisation. *Eye*, *33*(7), 1111-1118.

Blinder, K., Blumenkranz, M., Bressler, N., & al., e. (2003). Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia. *Ophthalmology*, *110*(4), 667-673.

Bourne, R. R. A., Stevens, G. A., White, R. A., Smith, J. L., Flaxman, S. R., Price, H., . . . Taylor, H. R. (2013). Causes of vision loss worldwide, 1990–2010: a systematic analysis. *The Lancet Global Health*, *1*(6), e339-e349.

Bruyere, E. M., Alexandra; Cohen, Salomon Yves; Martiano, David; Sikorav, Anne; Popeanga, Andrada; Semoun, Oudy; Querques, Giuseppe; Souied, Eric H.x. (2017). Neovascularization secondary to High Myopia imaged by Optical Coherence Tomography Angiography. *Retina*, *37*(11), 2095-2101.

Coscas, G., Lupidi, M., & Coscas, F. (2016). Image Analysis of Optical Coherence Tomography Angiography. *Dev Ophthalmol*, *56*, 30-36.

Coscas, G., Lupidi, M., Coscas, F., Francais, C., Cagini, C., & Souied, E. H. (2015). Optical coherence tomography angiography during follow-up: qualitative and quantitative analysis of mixed type I and II choroidal neovascularization after vascular endothelial growth factor trap therapy. *Ophthalmic Res*, *54*(2), 57-63.

Cuellar-Partida, G., Lu, Y., Kho, P. F., Hewitt, A. W., Wichmann, H. E., Yazar, S., . . . MacGregor, S. (2016). Assessing the Genetic Predisposition of Education on Myopia: A Mendelian Randomization Study. *Genet Epidemiol*, *40*(1), 66-72.

Curtin, B. J., & Karlin, D. B. (1970). Axial length measurements and fundus changes of the myopic eye. *Transactions of the American Ophthalmological Society*, *68*, 312-334.

Dimitrova, G., Tamaki, Y., Kato, S., & Nagahara, M. (2002). Retrobulbar circulation in myopic patients with or without myopic choroidal neovascularization. *Br. J. Ophthalmol.*, *86*, 771-773.

Duke-Elder, S. (1970). Pathological refractive errors. System of Ophthalmology. St. Louis: Mosby. *Ophthalmic Optics and Refraction.*, *5*, 297-373.

- Fang, P. P., Harmening, W. M., Muller, P. L., Lindner, M., Krohne, T. U., & Holz, F. G. (2016). Technische Grundlagen der OCT-Angiographie. *Ophthalmologie*, *113*(1), 6-13.
- Fischer, M. D., Inhoffen, W., & Ziemssen, F. (2012). Spectral-Domain-optische-Kohärenztomographie in der Behandlung der myopen choroidalen Neovaskularisationsmembran. *Ophthalmologie*(109), 758-765.
- Garcia-Layana, A., Salinas-Alaman, A., Maldonado, M. J., Sainz-Gomez, C., & Fernandez-Hortelano, A. (2006). Optical coherence tomography to monitor photodynamic therapy in pathological myopia. *Br J Ophthalmol*, *90*(5), 555-558.
- Giorno, P., Iacono, P., Scarinci, F., Di Renzo, A., Varano, M., & Parravano, M. (2020). Microvasculature Changes of Myopic Choroidal Neovascularization and the Predictive Value of Feeder Vessel Disappearance after Ranibizumab Treatment Revealed Using Optical Coherence Tomography Angiography. *Ophthalmologica*, *243*(4), 263-270.
- Grehn, F. (2012). *Augenheilkunde* (31. Auflage ed.): Springer.
- Grossniklaus, H., & Gass, J. (1998). Clinicopathologic correlations of surgically excised type 1 and type 2 submacular choroidal neovascular membranes. *Am J Ophthalmol.*, *126*.
- Grossniklaus, H., & Green, W. (1992). Pathologic findings in pathologic myopia. *Retina*, *12*(2), 127-133.
- Hermann, H., Kellner, U., & Foerster, M. H. (2004). *Angiographie-Atlas des Augenhintergrundes*. Stuttgart: Thieme Verlag.
- Holden, B. A., Fricke, T. R., Wilson, D. A., Jong, M., Naidoo, K. S., Sankaridurg, P., . . . Resnikoff, S. (2016). Global Prevalence of Myopia and High Myopia and Temporal Trends from 2000 through 2050. *Ophthalmology*, *123*(5), 1036-1042.
- Ikuno, Y., Sayanagi, K., Soga, K., Sawa, M., Tsujikawa, M., Gomi, F., & Tano, Y. (2009). Intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization attributable to pathological myopia: one-year results. *Am J Ophthalmol*, *147*(1), 94-100 e101.
- Ishida, T., Watanabe, T., Yokoi, T., Shinohara, K., & Ohno-Matsui, K. (2019). Possible connection of short posterior ciliary arteries to choroidal neovascularisations in eyes with pathologic myopia. *Br J Ophthalmol*, *103*(4), 457-462.

Jia, Y., Tan, O., Tokayer, J., Potsaid, B., Wang, Y., Liu, J. J., . . . Huang, D. (2012). Split-spectrum amplitude-decorrelation angiography with optical coherence tomography. *Opt Express*, *20*(4), 4710-4725.

Kornblau, I. S., & El-Annan, J. F. (2019). Adverse reactions to fluorescein angiography: A comprehensive review of the literature. *Surv Ophthalmol*. doi:10.1016/j.survophthal.2019.02.004

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. *Ophthalmology*, *98*(7), 1139-1142.

Lagreze, W. A. (2017). Myopie. *Ophthalmologie*, *114*(1), 4.

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.

Lim, H. B., Kim, Y. W., Kim, J. M., Jo, Y. J., & Kim, J. Y. (2018). The Importance of Signal Strength in Quantitative Assessment of Retinal Vessel Density Using Optical Coherence Tomography Angiography. *Sci Rep*, *8*(1), 12897.

Maier, M. (2013). *Diagnose und Therapie der pathologischen Myopie*. Bremen: Uni-Med.

Milani, P., Massacesi, A., Setaccioli, S., Mantovani, E., Ciaccia, S., & Bergamini, F. (2013). Sensitivity of fluorescein angiography alone or with SD-OCT for the diagnosis of myopic choroidal neovascularization. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, *251*(8), 1891-1900.

Miyata, M., Ooto, S., Hata, M., Yamashiro, K., Tamura, H., Akagi-Kurashige, Y., . . . Yoshimura, N. (2016). Detection of Myopic Choroidal Neovascularization Using Optical Coherence Tomography Angiography. *Am J Ophthalmol*, *165*, 108-114.

Montero, J., & Ruiz-Moreno, J. (2010). Treatment of Choroidal Neovascularization in High Myopia. *Current Drug Targets*, *11*(5), 630-644.

Neelam, K., Cheung, C. M., Ohno-Matsui, K., Lai, T. Y., & Wong, T. Y. (2012). Choroidal neovascularization in pathological myopia. *Prog Retin Eye Res*, *31*(5), 495-525.

Ohno-Matsui, K., Ikuno, Y., Lai, T. Y. Y., & Gemmy Cheung, C. M. (2018). Diagnosis and treatment guideline for myopic choroidal neovascularization due to pathologic myopia. *Prog Retin Eye Res*, *63*, 92-106.

Ohno-Matsui, K., Yoshida, T., Futagami, S., Yasuzumi, K., Shimada, N., Kojima, A., . . . Mochizuki, M. (2003). Patchy atrophy and lacquer cracks predispose to the development of choroidal neovascularisation in pathologic myopia. *Br J Ophthalmol*, *87*, 570-573.

Pauleikhoff, L. J. B., Blobner, K., Wehrmann, K., Feucht, N., Lohmann, C. P., & Maier, M. (2018). [Fluorescein, indocyanine green and optical coherence tomography angiography in patients with native exudative age-related macular degeneration]. *Ophthalmologe*, *115*(7), 579-584.

Querques, L., Giuffrè, C., Corvi, F., Zucchiatti, I., Carnevali, A., A De Vitis, L., . . . Bandello, F. (2016). Optical coherence tomography angiography of myopic choroidal neovascularisation. *British Journal of Ophthalmology*.

Rose, K. A., French, A. N., & Morgan, I. G. (2016). Environmental Factors and Myopia: Paradoxes and Prospects for Prevention. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*, *5*(6), 403-410.

Schaeffel, F. (2002). Das Rätsel der Myopie. Störungen in der Feinabstimmung von Länge und Brennweite des Auges. *Der Ophthalmologe*, *99*(2), 120-141.

Schaeffel, F. (2016). Biologische Mechanismen der Myopie. *Ophthalmologe*.

Songshan Li, L. S., Xiujuan Zhao, Sijian Huang, Xiaoling Luo, Aiyuan Zhang, Chonglin Chen, Zhirong Hirong Wang, Chengxi Liu, Xiaoyan Ding. (2020). Assessing the activity of myopic choroidal neovascularisation -Comparison between optical coherence tomography angiography and dye angiography. *Retina*, *40*, 1757–1764.

Soomro, T., Talks, J., & Medscape. (2018). The use of optical coherence tomography angiography for detecting choroidal neovascularization, compared to standard multimodal imaging. *Eye (Lond)*, *32*(4), 661-672.

Soubrane, G. (2008). Choroidal neovascularization in pathologic myopia: recent developments in diagnosis and treatment. *Surv Ophthalmol*, *53*(2), 121-138.

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., Fujimoto, J. G., Waheed, N. K., Sadda, S. R., & Staurengi, G. (2018). Optical coherence tomography angiography. *Progress in Retinal and Eye Research*, *64*, 1-55.

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.

Wakabayashi, T., & Ikuno, Y. (2010). Choroidal filling delay in choroidal neovascularisation due to pathological myopia. *Br J Ophthalmol*, *94*(5), 611-615.

Werdermann, D. (2020). [Netzhautschichten dargestellt mittels Optischer Kohärenztomographie (OCT)]. <https://www.auge-online.de/Diagnostik/Spezialdiagnostik/OCT>.

Wong, T. Y., Ferreira, A., Hughes, R., Carter, G., & Mitchell, P. (2014). Epidemiology and Disease Burden of Pathologic Myopia and Myopic Choroidal Neovascularization: An Evidence-Based Systematic Review. *Am J Ophthalmol*, *157*(1), 9-25.

Wong, T. Y., Ohno-Matsui, K., Leveziel, N., Holz, F. G., Lai, T. Y., Yu, H. G., . . . Tufail, A. (2015). Myopic choroidal neovascularisation: current concepts and update on clinical management. *Br J Ophthalmol*, *99*(3), 289-296.

Young, T. L. (2004). Dissecting the genetics of human high myopia: a molecular biologic approach. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.*, *102*, 423-446.

Ziemssen, F., Lagreze, W., & Voykov, B. (2017). Sekundärerkrankungen bei hoher Myopie. *Ophthalmologe*, *114*(1), 30-43.

14. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater und Direktor der Augenklinik Herrn Prof. Dr. med. Mathias Maier für die Ermöglichung dieser Dissertation sowie für seinen Einsatz, seine Motivation und seine Unterstützung zu jeder Zeit.

Außerdem bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. Dr. med. Chris P. Lohmann, ehemaliger Direktor der Augenklinik rechts der Isar.

Ich bedanke mich bei Herrn Dr. med. Klaus Wehrmann für die freundliche Unterstützung und Betreuung. Insbesondere bedanke ich mich auch bei dem ganzen Bildgebungsteam der Augenklinik des Klinikums rechts der Isar.

Hervorheben möchte ich ebenfalls die beispiellose Unterstützung und immer freudige Zusammenarbeit mit Frau Dr. med. Sofia Groselli, die diese Arbeit unvergesslich gemacht hat und eine gute Freundin geworden ist.

Schließlich möchte ich meinen Eltern danken, die mich zu jeder Zeit auf allen Lebenswegen unterstützt haben. Zuletzt gilt mein Dank meinem Sohn Friedrich, der mich mit seinen strahlenden Augen immer wieder motiviert hat, diese Arbeit fertigzustellen.

15. Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit eidesstattlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig angefertigt habe. Die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Die Arbeit wurde bisher keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die Ethikkommission an der Technischen Universität München erhebt keine Einwände gegen die Durchführung der Studie (Ethikvotum vom 17.05.2017).

München, den 3.11.2022

Katharina Rüther