

Aus der Klinik für Augenheilkunde
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. H. Laqua

**Dreidimensionale Angiographie bei Venenast- und
Zentralvenenthrombose:**

Neue Einblicke in Ausdehnung und Aktivität der Erkrankung

Inauguraldissertation

zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der Medizinischen Fakultät -

vorgelegt von
Kira Hillmann
aus Walsrode

Lübeck 2004

- 1. Berichterstatterin: Prof. Dr. med. Ursula Schmidt-Erfurth**
2. Berichterstatter: Prof. Dr. rer. nat. Horst Pagel

Tag der mündlichen Prüfung: 25.04.2006
Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 25.04.2006

gez. Prof. Dr. med. Wolfgang Jelkmann
-Dekan der Medizinischen Fakultät-

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	Seite 1
1.1 Die Erkrankung: Venenastthrombose (VAT)	Seite 1
1.2 Fluoreszenzangiographie	Seite 3
1.2.1 Fluoreszeinangiographie (FLA)	Seite 4
1.2.1.1 Grundlagen	Seite 4
1.2.1.2 Darstellung der VAT	Seite 5
1.2.2 Indocyaningrünangiographie (ICGA)	Seite 8
1.2.2.1 Grundlagen	Seite 8
1.2.2.2 Darstellung der VAT	Seite 9
1.3 Dreidimensionale topographische Angiographie	Seite 10
1.3.1 Prinzip	Seite 10
1.3.2 Darstellung der VAT	Seite 11
1.4 Therapeutische Ansätze	Seite 12
1.5 Zielsetzung dieser Arbeit	Seite 20
2. Material und Methoden	Seite 22
2.1 Patienten	Seite 22
2.2 Angiographie	Seite 22
Applikation der Farbstoffe und Angiographieschema	Seite 22
2.3 Datengewinnung mittels Angiographie	Seite 23
2.4 Bildgenerierung	Seite 25
2.5 Darstellungsformen der topographischen Angiographie	Seite 28
2.6 Datensicherung	Seite 30
2.7 Interpretation von zwei- und dreidimensionalen Angiogrammen	Seite 31
2.7.1 Beurteilungskriterien der zweidimensionalen Angiogramme	Seite 31
2.7.2 Beurteilungskriterien der dreidimensionalen Angiogramme	Seite 32
2.8 Auswertung der Angiographien unter dem Aspekt der vorliegenden Arbeit	Seite 33
2.8.1 Auswertung der zweidimensionalen Angiographien	Seite 33

2.8.2 Auswertung der dreidimensionalen Angiographien	Seite 34
3. Ergebnisse	Seite 36
3.1 Diagnostische Anwendung	Seite 36
3.1.1 Normbefund	Seite 36
3.1.1.1 Zweidimensionaler Normbefund	Seite 36
3.1.1.2 Dreidimensionaler Normbefund	Seite 37
3.1.2 Befunde bei VAT	Seite 38
3.1.2.1 Zweidimensionale Befunde	Seite 38
3.1.2.2 Dreidimensionale Befunde	Seite 41
3.2 Therapiekontrolle	Seite 43
3.2.1 Darstellung der Auswirkungen von LK auf die Netzhaut zweidimensional	Seite 43
3.2.2 Darstellung der Auswirkungen von LK auf die Netzhaut dreidimensional	Seite 44
3.2.3 Therapieverlauf	Seite 44
3.3 Patientenbeispiele	Seite 45
4. Diskussion	Seite 61
4.1 Zusammenfassende Darstellung	Seite 61
4.2 Fehlerquellen	Seite 63
4.2.1 Mögliche Fehlerquellen bei Erstellung und Auswertung der 2D-Angiographien	Seite 63
4.2.1.1 Datengewinnung	Seite 63
4.2.1.2 Subjektive Einflüsse	Seite 64
4.2.1.3 Interpretation	Seite 65
4.2.2 Mögliche Fehlerquellen bei Erstellung und Auswertung der 3D-Angiographien	Seite 66
4.2.2.1 Fehlerquellen im Programm	Seite 66
4.2.2.2 Subjektive Einflüsse	Seite 67
4.2.2.3 Farbstoffverteilung	Seite 68
4.3 Ergebnisdiskussion	Seite 68
4.3.1 Vorteile der Topographie in der Diagnostik	Seite 69

9. HRA: Heidelberg Retina Angiograph
10. OCT : Optical Coherence Tomography
11. RTA : Retinal Thickness Analyzer
12. CROS : Chorioretinal Optical Sectioning
13. SLT : Scanning Laser Tomography
14. DTA : Dreidimensionale topographische Angiographie

1. Einleitung

1.1 Die Erkrankung: Venenastthrombose

Venenastthrombosen (VAT) sind die zweithäufigste vaskuläre Netzhauterkrankung nach der diabetischen Retinopathie (13,24). Sie sind zwei- bis dreimal häufiger als zentrale Venenthrombosen (3,59). Das Hauptrisikualter liegt zwischen 60 und 70 Jahren, Frauen und Männer sind zu etwa gleichen Teilen betroffen (24,59). VAT werden fast ausschließlich an arteriovenösen Kreuzungen gefunden und zwar vor allem im superotemporalen Quadranten, nasale Befunde sind selten. Dies mag dadurch begründet sein, dass hier arteriovenöse Kreuzungen in höherer Konzentration vorliegen. Liegt der Verschluss nicht an einer arteriovenösen Kreuzung, so muss an eine entzündliche Genese (Vaskulitis) gedacht werden (1,4,13,59).

Zu den Risikofaktoren zählen Hypertonie, Diabetes mellitus und Arteriosklerose, also Erkrankungen, die arterielle Gefäßschädigungen hervorrufen (13,21). Es wird angenommen, dass Veränderungen der arteriellen Gefäßwand die Vene innerhalb einer gemeinsamen Adventitia beeinflussen (1,13,59). Außerdem besteht die Möglichkeit, dass Protein C-, Protein S- und Antithrombin 3-Mangel, sowie eine APC-Resistenz eine Rolle in der Ätiologie der retinalen Venenverschlüsse spielen (9,62,64).

Es gibt jedoch keinen sicheren Beweis für die pathophysiologische Beteiligung einer systemischen Erkrankung (24).

Die VAT macht sich fast immer plötzlich bemerkbar (24), sie verursacht eine Blockade des retinalen Blutflusses und Ischämie am Ort des Verschlusses (59). Durch den erhöhten intrakapillären Druck kommt es zur Leckage-Bildung mit Exsudation von Blutbestandteilen und (im Falle einer Fluoreszenzuntersuchung) Farbstoff in die retinale Nervenfaserschicht (2).

Die Patienten stellen sich mit eingeschränktem Visus oder Felddefekt durch Beeinträchtigung der Makulafunktion vor (6,24,49).

Zu den ophthalmoskopischen Befunden zählen oberflächliche Blutungen, Ödem, oft Cotton-wool-Herde, sowie Dilatation und Schlingelung der Venen in

Einleitung

segmentaler Verteilung (1,4,24), wobei die venösen Läsionen in den meisten Fällen abwärts in Flussrichtung der VAT zu finden sind (41).

Die durch VAT entstehenden Blutungen sind oft intraretinal und können im akuten Stadium bis in den subretinalen Spalt vordringen. Sie bewirken eine Einschränkung des Visus; subretinale Blutungen tun dies zwar nicht direkt, rufen aber ein Makulaödem hervor und können im schlimmsten Fall eine Netzhautabhebung verursachen (49).

Chronische Folgen sind kapilläre Nonperfusion, Dilatation von Kapillaren, sowie Kollateralgefäßentwicklung (24), desweiteren insbesondere bei insuffizienter Anzahl von Kollateralgefäßen Makroaneurysmen (52).

Zu den Komplikationen der VAT gehören Makula-Ödem, Nonperfusion der Makula, sowie Glaskörperblutungen, welche wiederum durch Neovaskularisationen als Folge der Nonperfusion (sofern >5 Papillenflächen) entstehen können. Selten findet sich Rubeosis iridis (1,4,24,32,34,55).

Neovaskularisationen entstehen am wahrscheinlichsten bei Patienten, die initial multiple Cotton-wool-Herde, starke Blutungen und diffuse Ischämien der Retina aufweisen und bei denen später multiple nicht perfundierte Areale nachweisbar sind; die neuen Gefäße entstehen oft zwischen perfundierten und nicht perfundierten Arealen. Solch neue Gefäße können ebenso zu sekundärer Netzhautablösung führen, indem sie die Netzhaut und den Glaskörper „zusammenschweißen“ und somit bei nachfolgenden Kontraktionen des Glaskörpers Traktion auf die Netzhaut ausgeübt wird (Joondeph, Goldberg 1975) (39). Ein dadurch entstehender Riß in der Retina findet sich häufiger am posterioren Pol des Augenhintergrundes als am Äquator, ist entweder hufeisenförmig oder rund und kann fortschreiten und eine Ablatio der Netzhaut hervorrufen. Die einzige Therapie ist dann chirurgisch und beinhaltet gewöhnlich eine Vitrektomie (49).

Hinzu kommt eine Störung der Blut-Augen-Schranke im Sinne einer erhöhten Durchlässigkeit der Blut-Glaskörper-Barriere, insbesondere im akuten Stadium der VAT (47).

Nach Angaben der Branch Vein Occlusion (BVO) study group haben 50-60% der Patienten nach einem Jahr einen Visus von 20/40 oder besser, denn mit der Zeit lösen sich die Blutungen auf und kapilläre Kompensation und

Einleitung

Kollateralgefäßbildung ermöglichen die Wiederherstellung des Blutflusses mit Auflösung des Ödems und Visusverbesserung (1,24).

Bei permanent eingeschränktem Visus durch VAT finden sich Ischämie der Makula, zystoides Makula-Ödem, harte Exsudate, subretinale Fibrosen und epiretinale Membranen (macular pucker) (1,4).

Das Ausmaß des Visusverlustes wird ausschließlich durch die Lage des Gefäßverschlusses und somit etwaige Beteiligung der Makula bestimmt, dann ferner vom Grad des Gefäßverschlusses und der Ischämie sowie von der Menge des Blutes bzw. des Exsudates in dieser Region (4,5,24).

Da die Gefäßveränderungen, die durch eine VAT hervorgerufen werden, dazu neigen, sich bis in die Makularegion auszudehnen, ist eine Visuseinschränkung leider nicht unwahrscheinlich (49). Wird der Visus ausschließlich durch eine intraretinale Blutung herabgesetzt, so kann sich die Sehschärfe allerdings wieder komplett zurückbilden. Ähnlich erlangen etwa ein Drittel der Patienten, die eine Visuseinschränkung aufgrund eines Makulaödems erlitten haben, spontan ihre Sehschärfe zurück.

Anders verhält es sich mit Arealen kapillärer Nonperfusion. Hier kann keine konkrete Prognose gestellt werden, es findet jedoch keine Wiederherstellung des ursprünglichen Visus statt, da es nicht zur Reperfusion kommt (24).

Eine typische Spätfolge der VAT bei Augen mit großen nichtperfundierten Arealen sind variköse Veränderungen und Dekompensation der Kollateralgefäße, was zu Visuseinschränkungen führt .

1.2 Fluoreszenzangiographie

Die Fluoreszenzangiographie ist seit den 70er Jahren fester Bestandteil der ophthalmologischen Untersuchung. Sie beruht auf dem Prinzip der selektiven Anregung eines fluoreszierenden Farbstoffs mittels monochromatischen Lichts mit einer Energie, die keine Schäden an den Strukturen des Auges hervorruft.

Der angeregte Farbstoff emittiert somit elektromagnetische Strahlung einer aufgrund von Energieverlusten niedrigeren Wellenlänge, die Fluoreszenz. Diese wird von einem Detektiersystem empfangen, verstärkt und dargestellt. Um eine

Einleitung

maximale Anregung des Fluoreszenzstoffes und eine möglichst reflektionsfreie Darstellung der emittierten Strahlung zu erreichen, werden Erreger- und Sperrfilter eingesetzt. Während Fluoreszein (FL) eine ausreichende Intensität aufweist, sind beim Indocyaningrün (ICG) verstärkende Geräte notwendig, um die relativ schwache Fluoreszenz sichtbar zu machen. Im Rahmen des heutigen Standards wird das mit einem Scanning Laser Ophthalmoskop (SLO) oder einer Funduskamera detektierte Licht in digitale Signale umgesetzt und computergesteuert ausgewertet (46,63).

1.2.1 Fluoreszeinangiographie (FLA)

1.2.1.1 Grundlagen

Natriumfluoreszein ist strukturell ein Xanthenfarbstoff mit einem relativ niedrigen Molekulargewicht von 332 Dalton (4,63). Dies bedingt gemeinsam mit der geringfügigen Plasmaproteinbindung des FL die freie Diffusion des Farbstoffs aus allen Körperkapillaren. Die Kapillaren der Choriokapillaris entsprechen diesen vom Aufbau her, so dass es zu einer sofortigen Exsudation von FL aus dem gefensterten Endothel nach Füllung der Choroidea kommt. Dies bedingt eine feine Hintergrundfärbung im Angiogramm, die Gefäße der Choroidea selbst werden nur unzulänglich dargestellt. Anders verhält es sich mit den Kapillaren des ZNS, denen auch die Netzhautgefäße angehören. Hier sind die Endothelzellen durch tight-junctions miteinander verbunden und bilden somit die innere Blut-Retina-Schranke, welche ein Austreten größerer Moleküle wie FL oder Proteine verhindert (3,19,20,63). Dies ermöglicht eine genaue Darstellung der Gefäße der Retina. Ein Eindringen von Farbstoff in den subretinalen Raum aus der Choroidea durch die Bruch-Membran wird durch das retinale Pigmentepithel (RPE) verhindert, dessen Zellen ebenfalls durch tight-junctions gegeneinander abgedichtet werden und so die äußere Blut-Retina-Schranke bilden (3,20,46,63). FL wird durch blaues Licht der Wellenlänge 465-490 nm angeregt und emittiert daraufhin Licht im gelb-grünen Bereich der Wellenlänge 520-530 nm (3,63). Dies

Einleitung

resultiert in einer ausgeprägten Interferenz mit intraretinalen Pigmenten, insbesondere dem Melanin des retinalen Pigmentepithels und dem makulären Xantophyll.

Letzteres bewirkt eine starke Absorption speziell im Bereich der Fovea centralis. Aus diesem Grund, sowie durch das Fehlen retinaler Gefäße in diesem Bereich, wird die Fovea in der physiologischen Angiographiesituation als hypofluoreszenter Fleck dargestellt. Dies ermöglicht zwar einerseits eine exakte angiographische Lokalisation der Fovea, andererseits bleiben jedoch subretinale exsudative Prozesse in der FL-Angiographie okkult, also unbemerkt. Sie wird in diesen Fällen sinnvoll durch die Indocyaningrün-Angiographie (ICGA) ergänzt (46).

Bei einer angiographischen Untersuchung mit FL werden 500 mg FL (10%ige Lösung in 5ml oder 5%ige Lösung in 10ml) in eine Kubitalvene injiziert, die Ausscheidung erfolgt innerhalb von drei Tagen über Leber und Niere.

Zu den Nebenwirkungen zählen eine Gelbfärbung von Haut- und Schleimhäuten (für ca. 4 Std.), Übelkeit, Erbrechen, Synkopen, selten anaphylaktische Reaktionen (Wahrscheinlichkeit 1:1900) und sehr selten Todesfälle (Wahrscheinlichkeit 1:222000) (3,63).

Die Nebenwirkungsrate liegt bei 4,8% (3), kontraindiziert ist die Anwendung bei niereninsuffizienten Patienten und Schwangeren (63).

1.2.1.2 Darstellung der VAT

Bei der FLA im Rahmen der Diagnostik einer VAT wird vor allem der Grad der retinalen Ischämie beurteilt, dies kann vom Ausmaß der Perfusionsstörung des Kapillarnetzes abgeschätzt werden (3,4). Die FLA bietet Information über Füllungsverzögerungen und kapilläre Nonperfusion (9). Ferner wird auf eventuell vorhandene Neovaskularisationen untersucht, welche differentialdiagnostisch von Shuntgefäßen abgegrenzt werden müssen (4). Da dies ophthalmoskopisch unter Umständen Schwierigkeiten bereiten kann, ist die FLA hilfreich, indem sie Leckagen aufdecken kann, welche wahrscheinlicher aus Neovaskularisationen, als aus Kollateralgefäßen herrühren (24).

Einleitung

Clemett beschrieb als Erster das Auftreten fokaler Hyperfluoreszenz und Leckage an arteriovenösen Kreuzungen und erwog einen Zusammenhang dieses Befundes mit der VAT (14,33).

Die Gefäße der Retina sind normalerweise nicht farbstoffdurchlässig, erst pathologische Veränderungen, im Fall der VAT ein hypoxämischer Endothelschaden, führen zum Austritt von FL, die betroffenen Kapillaren erscheinen dann vergrößert und „flauschig“ (3,33). Diese fokale Leckage zeigt sich entweder direkt an der arteriovenösen Kreuzung, oder proximal davon, sie ist nicht direkt mit dem Ausmaß des retinalen Funktionsverlustes korreliert (5,6). Eine Leckage kann auch bei der Ausbildung von Neovaskularisationen mit Fenestrationsresultieren.

Der exsudierte Farbstoff kann sich entweder in präformierten Räumen sammeln (zystoides Makulaödem), oder im perivaskulären Gewebe verbleiben. In beiden Fällen resultiert eine Hyperfluoreszenz.

Auch tortuöse oder dilatierte Gefäße, Aneurysmata, Teleangiektasien, Shunts und Kollateralgefäße rufen eine Hyperfluoreszenz hervor.

Ödeme der Netzhaut führen zur Abnahme der natürlichen Transparenz dieser, die Retina erscheint heller, die Hintergrundfluoreszenz der Choroidea fehlt.

Subretinale Blutungen verbergen ebenfalls die Hintergrundfluoreszenz; je nach Lokalisation kann Blut darüber hinaus auch die Fluoreszenz von Netzhaut und Choroidea (präretinal bzw. intraretinal) blockieren (3). In der akuten hämorrhagischen Phase einer VAT findet sich demzufolge lediglich ein großes nichtfluoreszentes Areal, späte Aufnahmen zeigen möglicherweise exsudierten Farbstoff, der über die Grenzen der Blutung hinaus diffundiert.

Cotton-wool-Herde bewirken eine Herabsetzung der retinalen und evtl. auch choroidalen Fluoreszenz (3).

Neben der Hypofluoreszenz durch Blockade, gilt es die Hypofluoreszenz durch Füllungsdefekte zu erwähnen.

Bei der VAT kann die Vene entweder partiell oder vollständig verschlossen sein (3) und zeigt entweder eine partielle oder keine intraluminare Fluoreszenz. Die Anfärbung der Gefäßwand ist oft Ausdruck der hypoxämischen Schädigung.

Nicht perfundierte Areale erscheinen dunkel, gegebenenfalls unterbrochen von Leckagen in das Okklusionsgebiet aus Mikroaneurysmata oder nicht verschlossenen Kapillaren (3).

Einleitung

Die fokale Hyperfluoreszenz und Leckage entlang der Venenwand an der Okklusion ist in der FLA weniger scharf begrenzt und unter Umständen schwieriger detektierbar, als in der ICGA. Sie ist teilweise so massiv, dass die Darstellung der Hyperfluoreszenz am Ort des eigentlichen Verschlusses behindert wird. Ein zweiter Nachteil der FLA gegenüber der ICGA ist die Darstellung von Pathologien auf der Papille. In der FLA werden diese im Gegensatz zur ICGA durch die Fluoreszenz der Papille maskiert. Ähnlich verhält es sich mit Veränderungen unter hämorrhagischen Exsudationen, die ICGA ist auch hier befähigt dennoch pathologische Befunde aufzuzeigen.

Andererseits liefert die FLA bessere Information über geringfügige pathologische Veränderungen in Form von Permeabilitätssteigerungen, da FL durch seine geringe Größe und Proteinbindung leichter exsudiert.

Die Hyperfluoreszenz verschwindet nach 1-6 Monaten (33).

In älteren VAT finden sich unter anderem chronisches Retinaödem, Blockade der Fluoreszenz durch streifenförmige Blutungen, Leckagen und/oder eine Rarefizierung des perifovealen Gefäßnetzes, sofern es betroffen war, sowie evtl. die Ausbildung von Kollateralen und Neovaskularisationen (3).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die FLA während früher Stadien der VAT eine verlängerte Zirkulationszeit sowie kapilläre Leckage mit perivenöser Verfärbung im Verschlussareal demonstriert. Nach Wochen bis Monaten zeigt sich bei Patienten mit moderater VAT eine Dilatation der Kollateralgefäße, milde kapilläre Teleangiektasien sowie eine Verfärbung der Retina unter anderem mit dem typischen Muster des zystoiden Makulaödems. Patienten mit stärker ausgeprägtem Verschluss weisen große nichtperfundierte Areale, evtl. einhergehend mit Neovaskularisationen auf.

1.2.2 Indocyaningrünangiographie (ICGA)

1.2.2.1 Grundlagen

Indocyaningrün ist praktisch erst seit Einführung der Infrarotvideokamera ab 1986 diagnostisch in der Ophthalmologie einsetzbar (46). Frühere Versuche scheiterten an der zu geringen Fluoreszenz (die Fluoreszenz von ICG entspricht ca. 4% der Fluoreszenz von FL (3)). Inzwischen wurde eine noch weitere Verbesserung durch die Entwicklung digitaler Bildauflösungssysteme sowie des Scanning Laser Ophthalmoskops erreicht (46,63). Die ICGA gehört allerdings noch immer nicht zu den Standarduntersuchungen, da eben diese speziellen Geräte erforderlich sind, zudem ist der Farbstoff sehr teuer.

Es handelt sich chemisch um einen wasserlöslichen Tricarbocyaninfarbstoff, sein Molekulargewicht beträgt 775 Dalton (3,63), ferner wird es zu 98% an Plasmaproteine, bevorzugt an Globuline (80%) gebunden (3). Durch diese Eigenschaften verbleibt es länger im Gefäßbett und zwar auch in den fenestrierten Kapillaren der Choriokapillaris, zumal es eine besondere Affinität zu den Gefäßen der Aderhaut aufweist (3,46). ICG absorbiert Licht der Wellenlängen im infrarotnahen Bereich bei 790-805 nm, das Emissionsmaximum liegt bei 835 nm (3). Dadurch interferiert die Fluoreszenz des ICG wesentlich geringer mit den Pigmenten des RPE und dem makulären Xantophyll. Sogar Blut wird leichter durchdrungen. Somit ermöglicht die ICGA eine sehr gute Darstellung der choroidalen Zirkulation (46,63).

Die Injektion erfolgt mit 25-50 mg, in 2-4 ml Aqua ad injectabile gelöst, relativ schnell, gefolgt von 5 ml physiologischer Kochsalzlösung als Nachinjektion, um eine möglichst deutliche Farbstofffront zu erzielen (3).

ICG wird ausschließlich über die Leber und die Gallenwege ausgeschieden, es wird nicht metabolisiert oder resorbiert, es ist weder liquor-, noch plazentagängig, und es findet keine nachweisbare Aufnahme in periphere Gewebe, Niere oder Lunge statt (3,63).

Einleitung

Der Farbstoff ist nicht toxisch (63) und mit einer Nebenwirkungsrate von 0,15% (milde Nebenwirkungen) bis 0,05% (schwere Nebenwirkungen) im Vergleich zu FL (Nebenwirkungsrate 4,8%) relativ nebenwirkungsarm (3).

Dazu zählen allergische Reaktionen bis zum anaphylaktischen Schock (63), besonders achtsam sollte bei Patienten mit Jodallergie gehandelt werden, da ICG zwecks besserer Löslichkeit 5% Natriumjodid enthält (3). Ferner ist die Anwendung bei Schwangeren und Neugeborenen kontraindiziert (63).

1.2.2.2 Darstellung der VAT

Indikation für eine ICGA im Rahmen der Diagnostik von VAT ist das Ödem der Netzhaut sowie die Suche nach Neovaskularisationen. ICG ist besser befähigt, die choroideale Zirkulation darzustellen und Hämorrhagien zu durchdringen (33,46,63) und somit choroideale Neovaskularisationen unter retinalen Blutungen aufzuzeigen (33).

Für die Veränderungen innerhalb des retinalen Gefäßbetts gilt, dass die Hyperfluoreszenz, die durch ICG entsteht, leichter detektierbar ist, als jene durch FL, da sie sich genauer umschrieben darstellt. Es zeigt sich oft eine fokale Hyperfluoreszenz entlang der Venenwand am Ort der Okklusion in der frühen Phase der VAT. Die Hyperfluoreszenz entsteht wie in der FLA entweder direkt auf der arteriovenösen Kreuzung, oder etwas proximal davon, allerdings öfter proximal. Auch hier gilt, dass etwaige retinale Hämorrhagien darunter liegende Pathologien weniger zu maskieren vermögen, da die Wellenlänge des zur Exzitation und durch die Emission des ICG benützten Lichts das Blut durchdringt. Ferner werden Veränderungen auf der Papille prominenter dargestellt als in der FLA. Obwohl ICG somit zur Darstellung von Veränderungen größerer Gefäße mehr Informationen bereithält, ist es aufgrund seiner geringeren Exsudationsfähigkeit weniger hilfreich bei der Detektion kleinerer Veränderungen auf kapillärer Ebene. Insgesamt lässt sich jedoch sagen, dass FLA und ICGA eine ähnliche Sensitivität aufweisen. Die Hyperfluoreszenz in der ICGA ist laut Harino et al mit einer klinischen Verschlechterung der Augen assoziiert, in Augen mit

Hyperfluoreszenz im ICG wurden größere nicht perfundierte Areale gefunden, als in solchen ohne Hyperfluoreszenz (33).

1.3 Dreidimensionale topographische Angiographie

1.3.1 Prinzip

Durch die Entwicklung des konfokalen Scanning Laser Ophthalmoskops (SLO) ist es möglich geworden, Signale aus unterschiedlichen Ebenen ein und desselben Punktes der Retina zu gewinnen. Indem eine Veränderung der Aperturweite vorgenommen wird, kann Licht ausschließlich einer bestimmten Ebene detektiert werden. Dabei werden durch mehrere rotierende und oszillierende Spiegel Lichtreflexe sowie Streulicht ausgeschlossen, es wird nur die Emission des gerade angeregten Punktes der Netzhaut gemessen. Durch diese Vorteile kann das angewandte Laserlicht in seiner Intensität reduziert werden; topographische Daten für die Darstellung des hinteren Augenpoles in der dritten Dimension werden erhältlich (63).

Konkret wird innerhalb eines 30°-Ausschnittes des Fundus, entsprechend eines 9x9mm-Areals (56), welches immer die Makula und einen Teil der Papille als anatomische Referenzstrukturen enthält, jeder Punkt durch Veränderung der Aperturblende in sagittaler Richtung durchgescannt. Somit wird die axiale Fluoreszenzverteilung mittels 32 Intensitätswerten für jede xy-Koordinate beschrieben. Jeder Punkt kann dabei in der z-Achse bis in 6mm Tiefe verfolgt werden. Die Zuordnung der Fluoreszenz zu einer bestimmten Höhe wird durch die Generierung eines Oberflächenprofils und durch eine zusammenhängende Darstellung der erhaltenen Fluoreszenzintensitäten erreicht (63).

1.3.2 Darstellung der VAT

Dreidimensionale Angiogramme werden mittels folgender Kriterien ausgewertet :

- Elevation: entsteht durch Neovaskularisationen oder Leckagen, sowie Ödeme
- Depression: entsteht durch Verlust retinaler oder choriokapillärer Strukturen, z.B. in Laserkoagulationsnarben
- Peak: entspricht einer fokalen Exsudation

Obwohl die konfokale dreidimensionale topographische Fluoreszenzangiographie Informationen über die Fluoreszenzverteilung innerhalb der retinalen Schichten gewinnt und darstellt, ist es wichtig zu erwähnen, dass eine Hyperfluoreszenz in der zweidimensionalen Angiographie nicht zwangsläufig einer Prominenz in der Topographie entsprechen muss, und analog eine Hypofluoreszenz nicht unbedingt einer Depression. Vielmehr bietet diese Entkoppelung zusätzliche Informationen über die im Auge ablaufenden pathologischen Prozesse.

Generell gilt, dass höher gelegene Regionen hell, flache dunkel erscheinen. Auf die Graustufen-Kodierung der Höheninformation wird im Teil „Material und Methoden“ genauer eingegangen.

Im Normalfall erscheint der posteriore Pol leicht konkav gekrümmt, mit den retinalen Gefäßen in Form von Prominenzen aufgelagert, d.h. sie stellen sich heller dar. Die Sehnervenpapille bildet eine umschriebene Vertiefung (dunkel). Ansonsten wirkt der Augenhintergrund glatt.

Bei der Betrachtung dreidimensionaler Bilder von Venenastthrombosen sind folgende Beobachtungen zu machen:

- Tortuositas, Dilatation, Aneurysmen der retinalen Gefäße oder Kollateralgefäßentwicklung
- Prominenzen als Ausdruck eines Ödems der Netzhaut, ggf. trotz Hypofluoreszenz in der zweidimensionalen Angiographie, also auch evtl. trotz

Einleitung

Hämorrhagie; teilweise begrenzt und gut demarkiert, teilweise in Form größerer Flächen, so dass fast der gesamte hintere Pol eleviert erscheint; insgesamt zeigt sich ein gut begrenztes Ödem im okkludierten Areal, welches durch Ausdehnung des Farbstoffs im Zeitverlauf teilweise über den in der zweidimensionalen Angiographie sichtbaren Bereich hinausgeht.

-Peaks durch fokale Exsudationen

-Depressionen im Falle von Laserkoagulationsnarben durch Substanzverlust, welche wie „schwarze Löcher“ in der Retina erscheinen (63).

1.4 Therapeutische Ansätze

Im Rahmen der Behandlung von VAT stehen prinzipiell drei verschiedene Ansätze zur Verfügung: Laserkoagulation (LK), chirurgische Intervention und medikamentöse Maßnahmen. Hierbei nimmt die LK mit Abstand die größte Rolle ein (siehe nachfolgende Ausführungen). Zur chirurgischen Therapie ist Folgendes zu sagen:

Es wurde bereits erfolgreich versucht, eine Verbesserung des Befundes durch chirurgische Dekompression der gemeinsamen arteriovenösen Adventitia an der Kreuzungsstelle und konsekutive retinale Reperfusion zu bewirken. Allerdings bedarf es weiterer Studien, um die Vorteile dieser Methode, speziell im Vergleich zur LK zu evaluieren (50).

Medikamentöse Behandlung kann leider nur als Begleitmaßnahme genutzt werden. Dies ist wie folgt begründet:

Für die Therapie der VAT ist eine Behandlung mit Antikoagulantien nicht zu empfehlen. Sie ist weder geeignet, der Erkrankung vorzubeugen, noch bietet sie therapeutische Vorteile. Darüber hinaus ist es theoretisch möglich, dass Antikoagulantien eine intraretinale Blutung im Rahmen einer VAT verschlimmern. Obwohl kein Beweis für eine Korrelation mit systemischen Erkrankungen besteht, scheint ein Zusammenhang der VAT mit Hypertonie zu existieren, es ist daher ratsam, einen bestehenden Bluthochdruck gut zu kontrollieren (24).

Einleitung

Für die Behandlung der Folgen von VAT, wie Makulaödem und Neovaskularisation, steht die Laserkoagulation (LK) zur Verfügung. Es ist außerdem bereits gelungen, diese einzusetzen, um den Blutfluss aus der Retina mit nichtischämischer Venenast- oder zentraler Venenthrombose wiederherzustellen, bevor oben genannte Komplikationen auftreten, indem eine venöse chorioretinale Anastomose geschaffen wurde, welche die okkludierte Vene entlasten sollte. Allerdings bedarf diese Methode weiterer Untersuchung und Verbesserung, um sowohl die sichere Produktion eines Shunts, als auch eine Visusverbesserung zu gewährleisten (23,45,67).

Mit der LK kann man mehrere Ziele verfolgen. Dazu sind zu zählen:

-retinalen Blutungen Einhalt zu gewähren

-Linderung von Makulaödemem

-Visusverbesserung

-sowohl Prävention, als auch Therapie von Neovaskularisationen

Grundsätzlich besteht bei VAT aufgrund der teilweise guten Spontanremission und ungestörten Funktion trotz angiographischer Befunde Anlass zur sorgfältigen Abwägung der Indikationsstellung zur LK-Therapie unter Berücksichtigung derer negativer Auswirkungen auf die retinale Funktion (s.1.1.) (5,6).

Bei der LK-Therapie sind hinsichtlich des Zeitpunktes der Behandlung erhebliche Unterschiede zu bemerken. Während im akuten Stadium primär die Elimination eines Makulaödems, sowie einer Hämorrhagie und sekundär die Beschleunigung der Resorption von Blut das Ziel der Behandlung darstellen, werden die Hauptkomplikationen im Spätstadium durch Glaskörperblutungen und rißbedingte Netzhautablösung repräsentiert, welche nur chirurgisch behandelt werden kann (s.o.), und somit die Bedeutung eines frühzeitigen Einschreitens zwecks Verhinderung solcher Komplikationen unterstreicht.

Photokoagulation stoppt also nicht nur das Fortschreiten von Hämorrhagien und bewirkt eine rapide Visusverbesserung durch Beschleunigung des Abtransports von Flüssigkeit aus einem Ödem (11,25), sondern sie verhindert auch das

Einleitung

Entstehen ernsthafter Komplikationen eines unbehandelten Verlaufs der Erkrankung.

Das grundsätzliche Ziel einer photokoagulatorischen Behandlung ist, die Dauer des Zustandes zu minimalisieren (Morse 1985) (48). Die schnelle Antwort auf die Therapie gewährleistet eine Erleichterung der finanziellen, psychologischen und sozialen Belastung, die durch verlängerte Behandlung entsteht.

Eine LK ist bei den meisten Patienten mit VAT anzuwenden; zu den Kontraindikationen zählen:

-eine chronische oder alte VAT:

Ist der Zustand schon als „auf natürliche Weise repariert“ anzusehen, da das Blut vollständig resorbiert und die Retina an dieser Stelle diffus atrophiert ist, ohne dass ein zystoides Makulaödem und Neovaskularisation aufgetreten sind, könnte eine LK eine retinovitreale Adhäsion mit nachfolgender vitrealer Traktion hervorrufen, was das Risiko eines Netzhautrisses und einer Glaskörperblutung erhöhen würde.

In so einem Fall sehen die Gefäße im betroffenen Areal weiß ummantelt aus, sind aber nicht dilatiert.

-eine neue VAT, bei der die pathologischen Veränderungen lokalisiert und nicht die Makularegion betreffend sind:

Denn eingeschränkte Sehkraft durch VAT ist das Resultat von Makulaödem oder Kapillarverschluss nahe der Fovea centralis, welche hier nicht bestehen können. Auch neue Gefäßformationen sind bei so begrenztem Befund unwahrscheinlich. Bei länger bestehender VAT mit dieser Ausdehnung ist eine LK ebenfalls kontraindiziert, weil der Prozess nicht progressiv ist und somit keine Komplikationen im Sinne von Netzhautrissen und Glaskörperblutungen verursacht. Eine wichtige Ausnahme dieser Regel ist eine VAT im superioren oder inferioren Teil des Discus nervi optici, welche normalerweise aufgrund der Distanz zur Makula asymptomatisch ist. Ein solcher Befund birgt jedoch ein erhöhtes Risiko für sekundäre Verschlüsse des Gefäßbetts, und dies kann wiederum zu allen

Einleitung

nachfolgenden Komplikationen führen. Deshalb ist ein prophylaktisches Einschreiten in Form präventiver LK hier grundsätzlich indiziert.

-bei zu befürchtenden Nebenwirkungen:

Hier ist an erster Stelle an die präretinale Makulafibrose zu denken, welche durch eine LK in ihrer Entwicklung beschleunigt werden kann. Da die Makula von diesem Prozess betroffen ist, könnte eine Verschlechterung des Visus die Folge sein. Trotz dieses Risikos kann eine Photokoagulation bei Patienten mit sich auszubreitender drohender VAT und eventuellen Komplikationen von Vorteil sein, eine LK ist hier also nicht grundsätzlich auszuschließen (49).

-über starker intraretinaler Hämorrhagie:

die Energie des Lasers kann hier durch die Blutschicht anstatt im retinalen Pigmentepithel absorbiert werden, und so die Nervenfaserschicht schädigen oder eine präretinale Fibrose verursachen. Ferner kann in Anwesenheit einer Blutung keine adäquate FLA zur präoperativen Diagnostik durchgeführt werden (24).

Außer im Falle einer dieser Kontraindikationen ist eine LK bei Patienten mit VAT grundsätzlich indiziert, ungeachtet, ob es sich um akute oder späte Stadien handelt. Grundsätzlich ist die Therapie als dringender anzusehen, wenn dem Visus des Patienten fortschreitende Verschlechterung oder dauerhafte Beeinträchtigung droht.

Eine frische VAT erfordert eine Photokoagulationsbehandlung, wenn ein Makulaödem droht, in ein zystoides Makulaödem fortzuschreiten, oder wenn ein solches bereits besteht (49). Laut der Collaborative Branch Vein Occlusion Study (BVOS), einer randomisierten klinischen Multicenter Studie, ist eine Photokoagulationsbehandlung für die Therapie eines Makulaödems dann von Vorteil, wenn die Patienten bestimmte Kriterien erfüllen. Dazu zählen eine frische VAT, die seit 3-18 Monaten besteht (man wartet 3 Monate, um eine etwaige natürliche Auflösung des Ödems abzuwarten), Resorption der retinalen Hämorrhagie, sofern diese das Zentrum der Fovea betrifft, ein Makulaödem, welches die Fovea centralis miteinbezieht, eine Visusreduktion auf 20/40 oder

Einleitung

weniger nach bestmöglicher Korrektur, Ausschluss einer diabetischen Retinopathie (4,24). Es gilt ebenfalls mittels FLA ein größeres Areal kapillärer Nonperfusion, welches für den Verlust an Sehschärfe verantwortlich sein könnte, auszuschließen (24).

Für die Prävention von Neovaskularisationen gilt keine erhebliche Dringlichkeit für die Applikation von LK, da es meist mehrere Jahre dauert, bevor sich in großen Arealen von Okklusion und Hämorrhagie neue Gefäße bilden.

Anders bei älteren Befunden, in denen die ursprüngliche Hämorrhagie schon resorbiert ist. Gerade hier ist die umgehende Behandlung von Bedeutung. Besteht etwa schon ein Netzhautriss, ohne dass dies von einer Netzhautablösung begleitet wird, so bietet die LK die besten Ergebnisse. Im Falle einer fortschreitenden Ablatio ist eine chirurgische Behandlung erforderlich. Ist der Zustand jedoch stabil und die Ablösung im Durchmesser kleiner als drei Papillendurchmesser, so kann versucht werden, das gesamte okkludierte Areal inklusive des abgelösten Bezirkes in die LK einzuschließen, da dies gelegentlich einem Fortschreiten vorbeugt. Selbst falls danach dennoch ein chirurgischer Eingriff notwendig werden sollte, ist dies von Vorteil, da die LK das Risiko für intraoperative Komplikationen senkt.

VAT können zu verschiedenen Formen von Neovaskularisationen führen, welche unterschiedlich hohe Risiken für eine Glaskörperblutung bergen. Die Prognose hängt von evtl. bestehenden Adhäsionen mit dem Glaskörper ab (Takahashi 1981) (65). Es ist aber in jedem Fall erstrebenswert, das okkludierte Areal früh mit LK zu behandeln und somit Neovaskularisationen einzudämmen.

Die Methoden LK zu applizieren, unterscheiden sich grundsätzlich danach, welchen Zweck (Beschleunigung der Resorption von Blut, Milderung eines Makulaödems, Prävention oder Therapie von Neovaskularisationen) die Behandlung verfolgt. Zur Beschleunigung der Resorption von Hämorrhagien trägt zwar jegliche Form der LK bei, es ist jedoch wichtig, zu verstehen, warum Photokoagulation diesen Effekt hat, um die optimale Methode auszuwählen. Hierbei sind drei Mechanismen zu erwähnen, die zur Resorption beitragen:

- die Reduktion des zirkulierenden Blutvolumens: durch Fibrosierung der Gefäße im hämorrhagischen Areal wird eine Ausdünnung und somit die Verminderung des erhöhten venösen Blutdrucks und -volumens bewirkt. Das Problem der

Einleitung

Vasodilatation und der Extravasation von Blut aus dem überlasteten venösen Schenkel wird somit verringert.

- die Ausdünnung der Retina: neurale Elemente werden atrophiert. Da das retinale Ödem zur fortlaufenden Hämorrhagie beiträgt, resultiert dies gleichzeitig in einer Milderung der Blutung.

- die Eliminierung der progressiven Gefäßpermeabilität: diese beruht theoretisch (wie auch die Gefäßdilatation) auf einer Reaktion der Gefäße auf die Ischämie im retinalen Gewebe durch die venöse Okklusion. Durch die LK wird das Gewebe atrophiert und somit die Vasodilatation und die gesteigerte Permeabilität reduziert.

Die optimale Methode, um die Resorption von Blut zu beschleunigen, ist eine disseminierte Koagulation über das gesamte Okklusionsareal. Diese führt zur Ausdünnung des Gefäßbetts und gleichzeitig zur Atrophie der Neuroretina. Zu empfehlen ist ein Laser langer Wellenlänge, um das Blut zu penetrieren und zur Netzhaut vorzudringen. Es ist offensichtlich, dass hierbei ein jeder Laser, der oberhalb 610nm emittiert (z.B. Krypton rot, Emission bei 647nm) , einem Argon Laser überlegen ist, da Hämoglobin unterhalb 610nm absorbiert. Wird die Photokoagulation korrekt angewandt, so wird die Hämorrhagie innerhalb von 3-6 Wochen resorbiert.

Die gleiche Form der Applikation ist für die Prävention bzw. Therapie von Neovaskularisationen zu empfehlen. Hierbei ist das Ziel der Behandlung weniger, neue Gefäße zu koagulieren und zu zerstören, als vielmehr durch Atrophie der ischämischen Areale der Retina die Formation neuer Gefäße zu verhindern, indem der Reiz zur Bildung neuer Gefäße, ausgehend von der Ischämie, ausgeschaltet wird, sowie bereits bestehende Neovaskularisationen zurrückzudrängen (49). Es wird anderen Arealen ermöglicht, eine verbesserte Zirkulation zu erzielen und so den Stimulus zur Gefäßneubildung zu verringern, indem nonperfundierte Areale koaguliert und somit komplett anoxisch werden (30). In Anbetracht der Tatsache, dass lediglich Patienten mit nonperfundierten Arealen größer als fünf Papillendurchmesser ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Neovaskularisationen tragen, wird allerdings nur eine LK-Behandlung nach bereits vorhandenen Gefäßneubildungen empfohlen, um unnötige Laserkoagulationen zu

Einleitung

verhindern. Laut BVOS ist die Therapie von Neovaskularisationen ebenso effektiv darin, Glaskörperblutungen zu verhindern, wie die präventive LK (24).

Schwieriger gestaltet sich die Therapie des Makulaödems, da diese direkt mit der Erhaltung bzw. Verbesserung der Sehkraft zusammenhängt. Ein persistierend herabgesetzter Visus liegt meist in einem chronischen Makulaödem begründet, dieses muss unbedingt vor LK von einer Makulaischämie abgegrenzt werden (13,40).

Zu einem Makulaödem führen zwei verschiedene Mechanismen. Zum Einen kann ein retinales Ödem aus der Umgebung der Hämorrhagie bis zur Fovea vordringen, zum Anderen können Vasodilatation und gesteigerte Gefäßpermeabilität im Bereich der Fovea selbst in der Bildung eines Makulaödems resultieren. Letzteres ist schwer zu behandeln. Es kann also versucht werden, dem ersten Mechanismus durch Milderung des Ödems im Areal der ursprünglichen Blutung Einhalt zu gebieten, indem man eine Methode wählt, die Blut eliminiert und gleichzeitig das Ödem mildert (49).

Die BVOS empfiehlt die LK-Applikation mit der blau-grünen Wellenlänge eines Argon-Lasers in Form eines Gittermusters im Leckage-Areal, welches mit Hilfe von FLA ermittelt wird, nicht näher an die Fovea reichend, als bis zum äußeren Rand der fovealen avaskulären Zone (FAZ) und nicht weiter peripher, als bis zu den großen Gefäßarkaden, mit einer Dauer von 0,1 Sekunden, Spots von 100 µm Durchmesser und einer Energie, die suffizient ist, einen „mittelweißen Fleck“ zu setzen. Falls der Visus nach 2 bis 4 Monaten weiterhin herabgesetzt sein sollte, wird eine wiederholte FLA mit nachfolgender LK-Applikation auf noch exsudierende Areale empfohlen (24). In der BVOS wurde ebenfalls herausgefunden, dass der Effekt der LK nicht davon abhängt, ob nach 6, oder nach 18 Monaten behandelt wird (5).

Friberg und Karatza stellten fest, dass ein mikropulsierender 810nm Dioden Laser effektiv zur Therapie von Makulaödemem nach VAT eingesetzt werden kann. Dabei ist die Anwendung zwar etwas schwieriger, es werden jedoch erheblich sanftere Läsionen gesetzt, als beispielsweise mit einem Argon oder Krypton Laser (29).

Ein Makulaödem kann sehr schnell in ein zystoides Makulaödem übergehen. Um dem vorzubeugen, gilt es, eine frühe Resorption des Blutes anzustreben, um eine Ausbreitung in den Bereich der Makula zu verhindern, sowie den Blutfluss zu

Einleitung

reduzieren, um die Menge des durch die Makula drainierten Blutes gering zu halten. Es kann auch versucht werden, massiver vorzugehen, indem eine Serie von Koagulationspunkten zwischen die Fovea centralis und das Okklusionsareal gesetzt wird, um sie voneinander abzugrenzen. Eine LK ist im Falle eines Makulaödems leider keine Garantie für Besserung, und selbst wenn diese eintritt, so dauert dies bis zu 6-8 Wochen postoperativ (49). LK bietet keinen therapeutischen Vorteil gegenüber der natürlichen Heilung in Augen mit Macular branch retinal vein occlusion, einer Subform der VAT, in der nur ein kleiner, die Makula drainierender Venenast betroffen ist. Dies lässt die ischämische Schädigung der Photorezeptoren mit größerer Wahrscheinlichkeit als das Makulaödem als Ursache für die Visusverschlechterung erscheinen (7,8).

Wird die Behandlung mit Photokoagulation nicht korrekt angewandt, so kann dies den Zustand verschlimmern, anstatt von Vorteil zu sein. Zu den wichtigsten Komplikationen zählen Traktion auf die Makula lutea und gesteigerte zirkulatorische Defekte. Wird die Umgebung der Fovea einer zu intensiven LK ausgesetzt, z.B. durch zu große Koagulationspunkte oder eine zu hohe Energie des Lasers, so resultiert dies in einer Kontraktion der inneren Schichten der Netzhaut, welche somit Traktion auf die Fovea ausübt. Dies führt zu Metamorphopsien und reduzierter Sehkraft. Das Risiko für solche Kontraktionen steigt mit kürzerer Wellenlänge des Lasers, da diese einen größeren Effekt auf die inneren Schichten der Retina haben: ein Argon Laser bewirkt also wahrscheinlicher eine foveale Traktion, als ein Krypton rot Laser.

Werden versehentlich Gefäße, welche die Drainierung aus dem Okklusionsareal übernommen haben (dilatierete Kapillaren oder Kollateralgefäße), koaguliert, so verschlimmert dies die Anhäufung von Blut am Ort des Verschlusses mit allen nachfolgenden Komplikationen. Es ist ebenso wichtig, die Gefäße im Gebiet der Blutung selbst zu verschonen. Deshalb sollte möglichst präoperativ mittels FLA die Richtung des Blutflusses bestimmt werden (49).

Auch bei korrekter Applikation können unerwünschte Effekte auftreten. Barbazetto und Schmidt-Erfurth beobachteten beispielsweise in einer Studie in über 50% der behandelten Patienten eine Vergrößerung des ursprünglichen Skotoms, die Ausdehnung erfolgte nach peripher in Richtung der großen Gefäßarkaden. Dabei ist nicht sicher zu beantworten, ob dies durch Ganglionfaserschädigung als Folge der LK, oder durch weitere Okklusionen verschuldet ist, wahrscheinlich spielen

Einleitung

beide Mechanismen eine Rolle. Dieser Zustand kann dennoch mit einer Verbesserung der Sehkraft einhergehen. Die gleiche Studie fand heraus, dass die Visusverbesserung nach LK nicht durch eine Verkleinerung der insgesamten Skotomgröße, sondern vielmehr durch wachsende Entfernung des Skotoms von der Fovea erreicht wird. Bei extrem schlechter retinaler Sensitivität besteht eine Ischämie des betroffenen Areals und LK wird nicht von Vorteil sein. Ähnlich sollten Areale mit ausgedehnter Leckage aber ohne funktionale Einschränkungen aufgrund der möglichen Schädigung intakter Bereiche nicht koaguliert werden. Die LK ist von Vorteil in umgebendem ödematösem Gewebe und im okkludierten Areal selbst (5,6).

1.5 Zielsetzung dieser Arbeit

Diese Arbeit dient dem Vergleich zweier Methoden zur Diagnostik, zum präoperativen Informationsgewinn und zur Therapiekontrolle der VAT.

Konventionell werden Patienten mit Verdacht auf strukturelle oder exsudative Veränderungen des Gefäßbetts des Augenhintergrundes mittels zweidimensionaler Fluoreszenzangiographie untersucht. Zwar wird hier teilweise versucht, durch parallele Anwendung beider Farbstoffe ein möglichst differenziertes Ergebnis zu erzielen, es bleiben jedoch Ungewissheiten über den tatsächlichen Befund stets bestehen, da Informationen über die Verhältnisse in der sagittalen Achse unzugänglich bleiben. Beispielsweise muss eine Hyperfluoreszenz in der zweidimensionalen Angiographie nicht zwangsläufig in der gesamten Ausdehnung einem retinalen Ödem entsprechen, oder umgekehrt. Die pathologischen Veränderungen genau bestimmen zu können, ist jedoch für Diagnose, Therapie, Therapiekontrolle und Prognosestellung von essentieller Bedeutung.

Mit Hilfe der dreidimensionalen topographischen Angiographie kann es möglich werden, die nötigen zusätzlichen Informationen zu gewinnen und so eine verbesserte Therapie zu gewährleisten, sowie den Verlauf der pathologischen Zustände besser beurteilen zu können. Dies kann weiterhin zu einem besseren Verständnis des Krankheitsverlaufes führen.

Einleitung

Zu diesem Zweck werden die Patienten zunächst sowohl mittels FLA, als auch mittels ICGA untersucht, zweidimensionale Ergebnisse werden gewonnen. Mit Hilfe während dieser Untersuchungen gewonnener Daten werden später dreidimensionale Informationen in Form eines topographischen Abbildes des hinteren Augenpoles erarbeitet. Um Aussagen über die Validität und Relevanz beider Diagnostika treffen zu können, werden beide im Verlauf der angiographischen Früh- und Spätphasen quantitativ ausgewertet. Somit wird Information über Pathogenese und Exsudation eingeholt. So können Art und Ausmaß der Veränderungen am Augenhintergrund im Vergleich beider Methoden besser abgeschätzt werden.

Zusätzlich wird die Reaktion auf therapeutisches Einschreiten, in diesem Fall eine LK-Behandlung, untersucht. Hierbei können mittels der unterschiedlichen Diagnostika zwei verschiedene Aspekte des Therapieerfolges betrachtet werden: zum Einen der Rückgang des retinalen Ödems in der Flächenausdehnung in der zweiten Dimension, zum Anderen die Entwicklung der Höhe des Ödems in der dritten Dimension. Somit werden wichtige zusätzliche Informationen für die Therapiekontrolle gewonnen. Ein Vergleich der Ergebnisse aus zwei- und dreidimensionaler Angiographie zeigt etwaige Korrelationen zwischen beiden auf.

2. Material und Methoden

2.1 Patienten

Die in dieser Studie verwendeten Daten wurden von 33 in der Augenklinik des Universitätsklinikums Lübeck mittels 49 Angiographien untersuchten Patienten gewonnen. Es gingen Patienten beider Geschlechter (16 Frauen und 17 Männer) des mittleren bis hohen Lebensalters in die Studie ein. Die Untersuchungen fanden in den Jahren 1999 und 2000 statt. Sie wurden nach vollständiger augenärztlicher Untersuchung sowie nach kompletter Aufklärung der Patienten über Ablauf und eventuelle Komplikationen des Eingriffs und deren anschließender schriftlicher Einverständniserklärung durchgeführt.

Dabei handelte es sich um 33 Erstvorstellungen, von denen 14 Patienten nachuntersucht worden sind: 12 von diesen ein zweites, und 2 ein zweites und ein drittes Mal. Somit wurden folgende Angiographien erworben: 19 Einfachuntersuchungen, 12 Zweifachuntersuchungen (= 24 Bilder) und 2 Dreifachuntersuchungen (= 6 Bilder); im Ganzen also 49 Angiographien. Ferner handelte es sich bei 12 dieser Patienten um Untersuchungen vor und nach einer LK-Behandlung.

Fast alle Patienten litten an einer Venenastthrombose, ein Patient war an Zentralvenenthrombose erkrankt.

2.2 Angiographie

Applikation der Farbstoffe und Angiographieschema

Nach Indikationsstellung und Zuführung eines Patienten zur angiographischen Untersuchung werden die beiden Farbstoffe ICG und FL nacheinander getrennt über einen kubitalen venösen Zugang als Bolus injiziert. Um eventuell auftretende

allergische Reaktionen sofort zu erkennen und entsprechend zu behandeln, werden die Patienten während der gesamten Untersuchung aufmerksam beobachtet. Um optimale Sicht auf den Fundus zu gewährleisten, wird ca. 20 Minuten zuvor ein Mydriatikum appliziert.

Anschließend werden für jeden Farbstoff Einzelbilder und Fokalserien aus je Früh- und Spätphase aufgenommen und mittels des Heidelberg Retina Angiographen (HRA: Heidelberg Engineering, Heidelberg, Deutschland) digital gespeichert.

Die zeitlich verzögerte Applikation und die unterschiedlichen Eigenschaften der beiden Farbstoffe (ICG besitzt eine längere Exsudationszeit als FL) ermöglichen ein hintereinandergeschaltetes Aufzeichnen von Früh- und Spätphasen.

Daraus lässt sich das Schema für Fokalserien ableiten:

Abb.1: Angiographieprotokoll:

<u>Farbstoff</u>	<u>Angiographiephase</u>	<u>Serienaufzeichnung</u>
FL	Frühphase	1 Minute p.i.
	Mittelphase	5 Minuten p.i.
	Spätphase	10 Minuten p.i.
ICG	Frühphase	1 Minute p.i.
	Mittelphase	5 Minuten p.i.
	Spätphase	15 Minuten p.i.

p.i.= post injectionem

2.3 Datengewinnung mittels Angiographie

Die Angiographie erfolgte bei allen an der Studie beteiligten Patienten mittels des HRA, in welchen ein konfokales Laser-Scanning-System integriert ist. Dieses ermöglicht die digitale FLA und ICGA.

Material und Methoden

Es kann Laserlicht im Bereich vierer verschiedener Wellenlängen emittiert werden, das Prinzip der Angiographie beruht auf dem physikalischen Phänomen der Fluoreszenz :

-ein Farbstoff wird durch Licht einer bestimmten Wellenlänge angeregt, indem seine Elektronen durch die physikalische Energie dieses Lichts auf eine energetisch höhere Ebene befördert werden. Bei Verlassen dieser Ebene wird wiederum Energie in Form von Licht (elektromagnetischer Strahlung) frei, welches nun durch den Verlust von Energie eine längere Wellenlänge hat - die Fluoreszenz oder Lumineszenz.

Zur Anregung von ICG wird ein Diodenlaser der Wellenlänge 795 nm benutzt, für die infraroten Reflektivitätsbilder (Fundusbilder vor der Angiographie) ein solcher mit 830 nm.

Für die Detektion - und auch die Anregung im Falle von FL - der Fluoreszenzen der einzelnen Farbstoffe werden Sperr- und Erregerfilter eingesetzt, welche die Registrierung von je kürzer- bzw. längerwelligem Licht verhindern. Sie steigern also die Fluoreszenzselektivität und somit den Bildkontrast.

So wird zur Anregung von FL ein Erregerfilter verwendet, der für Wellenlängen oberhalb 490 nm nicht passierbar ist. Für die Detektion der Fluoreszenz hingegen dient ein Sperrfilter, der Wellenlängen unter 510 nm blockiert. Analog fungiert bei der Aufzeichnung der Lumineszenz von ICG ein Sperrfilter im Beobachtungsstrahlengang für Wellenlängen unterhalb 810 nm als Trennmedium von erregender und emittierter Strahlung. So wird eine maximal reflektionsfreie Darstellung der Fluoreszenz ermöglicht.

Die Positionierung und Fokussierung des Laserstrahls erfolgt manuell, zu letzterer dienen Vorschaltlinsen im Bereich von -12 bis +12 Dioptrien. Während der Aufzeichnung der Bilder wird der Laser periodisch von oszillierenden Spiegeln abgelenkt, so dass sequentiell ein zweidimensionales Areal der Netzhaut abgetastet und dessen Fluoreszenzintensität für jeden Punkt direkt aufgenommen wird.

Es können Einzelbilder sowie Fokalserien in verschiedenen Größen aufgezeichnet werden, der Augenhintergrund wird dabei auf einen 30°-Ausschnitt so eingestellt, dass der periphere Anteil der Papille, die Makula und die Gefäßarkaden als Referenzstrukturen enthalten sind.

Im Prozess der Bildaufnahme wird also zunächst der Bildausschnitt mit Hilfe des Infrarotemitters gewählt, die Intensität wird vorerst maximal eingestellt, sodann erfolgt die Injektion des entsprechenden Farbstoffs. Mit Beginn der ersten Fluoreszenz wird die Intensität erneut angepasst und es werden die Infrarotbilder erstellt. Ist die Farbstofffüllung nach ca. 1 Minute komplett, beginnt die Aufzeichnung der Fokalserien. Sie erfolgt innerhalb der Tiefe von 4 mm mittels 32 Schnittebenen, die mit einer Frequenz von 20 Hz gescannt werden. Weitere Aufnahmen erfolgen nach etwa 5, 10 bzw. 15 Minuten, entsprechend den Angiographie-Phasen (s. 2.2).

Das konfokale System des HRA ermöglicht darüber hinaus die Unterdrückung von außerhalb der Fokalebene emittiertem Licht. Streulicht wird so herausgefiltert und eine Zuordnung von Läsionen zu einer bestimmten Tiefe wird möglich.

Ferner können Bilder mit zu hoher bzw. zu niedriger Fluoreszenzintensität in der Darstellung durch manuelle Einstellung optimiert und somit gleich gut beurteilt werden.

Die entstandenen Bilder werden digital zunächst auf der Festplatte mit einer Auflösung von 256x256 Pixels gespeichert, von hier ist eine Übertragung auf magnetoptische Disketten möglich.

Zur Auswertung der Angiographien dienen Unterprogramme der in den HRA integrierten Software, in dieser Arbeit wurde beispielsweise vom Flächenmessungsprogramm Gebrauch gemacht.

2.4 Bildgenerierung

Die Erstellung dreidimensionaler Angiogramme erfolgt mittels der Fokalserien. Wie schon erwähnt, wird bei diesen Serien der hintere Augenpol durch eine Tiefe von 4 mm in 32 Schichten, welche einen Abstand von je 125 µm zueinander haben, gescannt. Um nun Topographien zu erstellen, werden diese 32 Schichtaufnahmen alle übereinander projiziert.

Dabei müssen Bewegungsartefakte korrigiert werden.

Material und Methoden

Nach Durchlauf der ersten Sichtung innerhalb der Programmroutine, welche die 32 einzelnen Schichtbilder wie einen Film abspielt und dem Beobachter so einen flüchtigen Überblick erlaubt, ist der erforderliche Korrekturmodus einzugeben. Die Bilder können auf Verschiebungen, Drehungen und/oder Verzerrungen korrigiert werden, dies kann je nach Bedarf von Hand oder automatisch rechnergestützt erfolgen. Dabei ist zu erwähnen, dass die Resultate der rechnergestützten Korrekturen meist besser sind. Für diese Arbeit wurden alle Serien nach allen drei Kriterien berichtigt.

Nach Durchführung dieses Prozesses wird das Ergebnis, eine auf Translation, Rotation und Distorsion korrigierte Übereinanderprojektion der 32 Ebenen vom Programm präsentiert, und der Beobachter erhält die Möglichkeit, eventuell noch vorhandene Mängel manuell zu beheben.

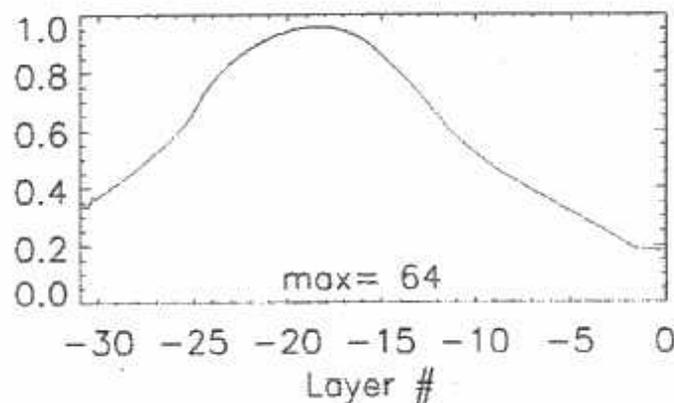
Der nächste Schritt nach Akzeptierung der oben beschriebenen Bewegungskorrektur ist das Intensitätsbild - die Summe der 32 Einzelbilder. Es entspricht noch einem, wenn auch additiven, konventionellen Fluoreszenzbild, bei dem ebenfalls eine lokale Hyperfluoreszenz in einer hellen Darstellung, und lokale Hypofluoreszenz in dunkler Darstellung resultiert.

Bei der Generierung der dreidimensionalen Fluoreszenzangiogramme im weiteren Verlauf wird diese Korrelation entkoppelt.

Zur eigentlichen Berechnung der Topographien wird nun jeder Punkt im 30°-Ausschnitt in sagittaler Richtung durch alle 32 Ebenen gescannt und so der Verlauf der Fluoreszenzintensitäten ermittelt.

Dieser wird im sogenannten Intensitäts-Profil folgendermaßen dargestellt (s. Abbildung):

Abb. 2: Intensity Profile: sagittaler Verlauf der Fluoreszenzintensitäten



aus (63)

Material und Methoden

Auf der x-Achse werden von rechts nach links die Schnittebenen aufgetragen, auf der y-Achse die relative Intensität der Fluoreszenz. Der Kurvenverlauf ist auf die maximale Fluoreszenzintensität (hier 64) eines jeden Sagittalscans normiert. Dabei verläuft die x-Achse nach rechts in Richtung des anterioren Augenpols, und nach links in Richtung des posterioren Augenpols. Das anregende Licht kommt also von rechts und penetriert so sukzessive die 32 Schichten. Dies erklärt den Parabel-ähnlichen Verlauf der Kurve (s.Abb.), die jedem der 32 Punkte der x-Achse die entsprechende Fluoreszenzintensität zuordnet:

Da sich im Bereich des Glaskörpers und anterior der retinalen Gefäßstrukturen nur wenig Farbstoff ansammelt, finden sich im rechten Bereich der Kurve niedrige Intensitäten. Der Kurvenverlauf steigt sodann zur Mitte hin an, denn hier befinden sich die maßgeblich blut- und somit farbstoffversorgten Strukturen des hinteren Augenpols, die dementsprechend am meisten Lumineszenz emittieren. Im linken Abschnitt sind mit den tieferen Schichten die Areale dargestellt, welche die anregenden Strahlen erst nach Penetration der vorderen Anteile des Bulbus, und somit geschwächt, erreichen. So finden sich hier wiederum geringere Intensitäten, zumal auch die von hier abgegebene Fluoreszenz anteilig von den darüber liegenden Strukturen absorbiert wird bevor sie zum Ort der Messung vordringt. Ferner befindet sich hinter diesen Strukturen die Sklera. Diese ist nicht perfundiert und trägt somit auch nicht zur Fluoreszenzerzeugung bei.

Man erhält also einen Sagittalschnitt durch die Abfolge der 32 Ebenen, die Tiefeninformation wird visuell darstellbar.

Jedes Intensitäts-Profil ist an die individuelle maximale Fluoreszenzintensität des entsprechenden Sagittalscans angepasst, so dass auch Orte geringerer Intensität gut erkennbar wiedergegeben werden.

Die absolute Fluoreszenzintensität liegt zwischen 0 und 255 und ist abhängig von zwei Größen. Dies ist zum Einen die detektierte Fluoreszenzintensität in pW/cm^2 , und zum Anderen die am HRA-Gerät eingestellte Verstärkung. Diese muss allerdings innerhalb einer Fokalserie immer gleich bleiben.

Um nun die Tiefe der detektierten Fluoreszenz festzulegen, wird die maximale emittierte Intensität der Serie ermittelt und dann eine Parallele zur x-Achse bei 75% dieses Maximalwerts durch die Kurve gelegt. Wird das Lot von dem Schnittpunkt der Kurve mit der Parallele auf die x-Achse gefällt, so erhält man den

Ort der Fluoreszenz innerhalb der 32 Schichten durch die 4 mm. Die Distanz von der Ebene 0 lässt sich in μm errechnen. Somit wird zusätzlich zur x- und y- die z-Koordinate ermittelt.

Dieses Verfahren ergibt sich aus der Überlegung, dass bei einem Großteil der Intensitätskurven eine präzise Ermittlung der Lokalisation des Maximums als topographisch relevante Struktur aufgrund des Vorhandenseins eines Plateaus nicht möglich ist. Die so erhaltene Annäherung an das Maximum stellte sich in der Praxis als am aussagekräftigsten heraus.

Die hiermit errechnete Höheninformation eines jeden Punktes wird für je drei unmittelbar benachbarte Pixels gemittelt, um kleine Artefakte auszumerzen. Außerdem vermittelt dies einen plastischeren Eindruck.

Das Produkt dieser Berechnungen ist die nächste Ansicht, das zweidimensionale Höhenprofil. Dieses enthält schon sämtliche topographische Information der Fluoreszenz, welche allerdings mittels Graustufenkodierung noch zweidimensional dargestellt wird. Genau wie in der endgültigen Topographie ist der Zusammenhang von absoluter Fluoreszenzintensität und Fluoreszenztiefe aufgehoben. Die 256x256 Bildpunkte stellen sich je nach der zugeordneten der 256 Graustufen heller, dementsprechend „oberflächennäher“ oder dunkler, also „tiefer gelegen“ dar. Die Graustufenkodierung der z-Ebenen ist mittels der z-min- und z-max-Einstellung manuell anpassbar, wobei sich die Relationen der einzelnen Punkte zueinander nicht ändern, sondern die Abstände der Ebenen reguliert werden, wodurch Höhenunterschiede feiner bzw. gröber dargestellt werden. Somit kann die Kontrastierung optimiert werden.

Die dreidimensionale Darstellung kann letztendlich in verschiedenen Ansichten erfolgen:

2.5 Darstellungsformen der topographischen Angiographie

Bei allen Ansichten, mit Ausnahme der Section-Ansicht kann aus verschiedenen Betrachtungsrichtungen frei gewählt werden.

1. Section-Ansicht

Die Topographie wird nach Generierung der Daten zunächst in der Section-Ansicht präsentiert. Diese ermöglicht einen ersten Einblick in die Abfolge der 32 Schichten eines jeden, beliebigen Punktes mittels eines Fadenkreuzes, welches durch die Horizontal- und Vertikalebene verläuft. Die Schnittflächen dieses Fadenkreuzes werden im Intensitäts-Kurvenverlauf im Kasten unterhalb des eigentlichen Bildes sichtbar. So können die Signalstärke, etwaige Artefakte und die Qualität der Bewegungskompensation überprüft werden.

Indem das Fadenkreuz in Lokalisationen von besonderer Relevanz postiert wird, können erste Höhenmessungen erfolgen und die Umgebung dieser kann beurteilt werden. So kann zum Einen die Ausdehnung von dreidimensional interessant erscheinenden Strukturen, wie beispielsweise einem „peak“ analysiert werden, zum Anderen werden Fehlinterpretationen vermeidbar.

2. Contour-Ansicht

Diese entspricht einer landkartenähnlichen Wiedergabe der Fundusoberfläche. Isometrische Linien kennzeichnen Areale gleicher Höhenausdehnung und machen diese somit messbar.

3. Color-Relief-Ansicht

Es stehen 16 Farbstufen zur Verfügung, um geringfügige Höhenunterschiede deutlicher hervorzuheben. In der klinischen Routine ist diese Ansicht allerdings von untergeordneter Bedeutung.

4. Relief-Ansicht

Die Relief-Ansicht ist die routinemäßige Standardansicht der topographischen Angiographie. Die Darstellung erfolgt wie beim zweidimensionalen Höhenprofil anhand der Graustufenkodierung, nur hier entsteht ein dreidimensionales Relief.

Die Kontrastierung kann zum Einen optimiert werden durch Manipulation der Mittelung der Höheninformation mittels der Einstellung „box size“, zum Anderen durch die z-min- und z-max-Einstellung, wie schon weiter oben besprochen (siehe 2.3). Je kleiner hier die Abstände der z-Ebenen gewählt werden, desto feiner stellen sich Höhenunterschiede dar, jedoch führt ein zu geringer Abstand zum Verlust der Abgrenzung umgebender Strukturen.

Ferner gilt es zu erwähnen, dass das Programm Daten, die nach bestimmten festgelegten Kriterien als nicht valide gelten, durch ein rotes Areal kennzeichnet. So werden Fehlinterpretationen vermieden.

Zu diesen Kriterien zählen:

- die maximale absolute Fluoreszenzintensität (der Wert 255) wird überschritten oder mehr als einmal erreicht. Dies stellt sich in Form einer oben abgeschnittenen Kurve dar.
- innerhalb eines Sets unterschreitet die maximale Intensität das „Rauschen“, welches definiert ist als der geringste Fluoreszenzwert im gesamten Set aller 32 Schnittebenen.
- die detektierte Intensität in der ersten Schicht des Tiefenscans ist um mindestens 10 kleiner, als die Maximalintensität des entsprechenden Scans, da dies bedeutet, dass die Schnittführung zu weit hinten beginnt.

2.6 Datensicherung

Jeder Datensatz wird nach Generierung, optimaler Ausrichtung, gewünschter Auswertung und ggf. Bearbeitung (s. unten) unter der jeweiligen Angiographieseriennummer gespeichert. So stehen die Daten einem erneuten Zugriff und einer Darstellung mittels gegebenenfalls auch anderen Medien, wie z.B. Dias, jederzeit zur Verfügung. Des Weiteren wird von jedem Bild ein Ausdruck zwecks Dokumentation erstellt.

2.7 Interpretation von zwei- und dreidimensionalen Angiogrammen

Vor der Beschreibung der Interpretation der jeweiligen Angiographieform soll kurz der grundsätzliche Unterschied zwischen beiden aufgezeigt werden:

Während bei der konventionellen zweidimensionalen Angiographie Aufschlüsse über die vorliegenden Pathologien ausschließlich anhand einer lokalen Hyper- bzw. Hypofluoreszenz gewonnen werden, erhält man bei der konfokalen dreidimensionalen Angiographie durch die Entkopplung der Werte Fluoreszenzintensität und Fluoreszenztiefe sich ergänzende, voneinander unabhängige Informationen.

2.7.1 Beurteilungskriterien der zweidimensionalen Angiographien

1. eine Hypofluoreszenz kann bedingt sein durch:
 - a) Blockadeeffekte: die Fluoreszenz wird durch z.B. Blutungen (epi-, intra- oder subretinal), Ödeme oder Cotton-wool-Herde nicht zur Darstellung gebracht.
 - b) Interferenz von FL mit dem retinalen Pigmentepithel (siehe Einleitung, 1.2.1.1)
 - c) Füllungsdefekte, wie sie entstehen bei zum Beispiel VAT oder anderen retinalen oder choroidalen Gefäßokklusionen, z.B. nach LK, bei Atrophie der Gefäße, oder auch physiologisch.
2. eine Hyperfluoreszenz kann entstehen aufgrund von:
 - a) Leckage, z.B. aus Neovaskularisationen, oder

Material und Methoden

- b) jeglicher Art von Gefäßerweiterung oder -neubildung wie Tortuositas, Aneurysma-Bildung, Dilatation, Neovaskularisation, Kollateral-Bildung
- c) „Fenstereffekt“ durch Defekt oder Ausdünnung des retinalen Pigmentepithels und nachfolgend verstärkter Transmission choroidaler Fluoreszenz
- d) Pseudofluoreszenz von Seiten der retinalen Pigmente oder durch Lipidakkumulation.

2.7.2 Beurteilungskriterien der dreidimensionalen Angiographien

Wie schon unter 1.3.2 in der Einleitung besprochen, sind maßgeblich drei Begriffe an der Beschreibung pathologischer Befunde in Topographien von Bedeutung:

- a) Elevation: hervorgerufen durch Neovaskularisationen, Leckagen oder Ödeme,
- b) Depression: entsprechend einem Verlust von retinalen oder choroidalen Strukturen, z.B. LK-Narben
- c) „Peak“: kennzeichnet fokale Exsudationen

Es sei noch einmal darauf hingewiesen, dass hierbei eine Prominenz nicht zwangsläufig einer Hyperfluoreszenz, und ebenso wenig eine Depression einer Hypofluoreszenz der konventionellen Angiogramme entsprechen muss.

Somit ergibt sich aus der Kombination der zwei- und der dreidimensionalen Angiographie ein erweitertes Informationsspektrum und daher die Möglichkeit zur Kontrolle bisher gültiger pathogenetischer Konzepte.

2.8 Auswertung der Angiographien unter dem Aspekt der vorliegenden Arbeit

2.8.1 Auswertung der zweidimensionalen Angiographien

Das Medium zur Auswertung der zweidimensionalen Angiogramme ist die Flächenmessung. Diese wurde mittels des in die Software des HRA integrierten Flächenmessungsprogramms durchgeführt.

Die Lokalisationen der Pathologien wurden zunächst anhand der Hyper- bzw. Hypofluoreszenzen aufgesucht, anschließend wurde die Größe dieser bestimmt. In einigen Fällen überschritt die Größe des Areals diejenige des 30° Bildausschnitts. Hier musste sich auf ein Gebiet beschränkt werden, dessen Grenzen anhand von anatomischen „Hilfsstrukturen“, wie beispielsweise Gefäßästen definiert wurde.

Lag diese Komplikation bei Patienten vor, die mehrfach untersucht worden waren, so musste folglich darauf geachtet werden, dass dieses Gebiet bei allen Augenhintergrundaufnahmen gleich bestimmt wurde. Ebenso musste die Höhenmessung in den dreidimensionalen Angiogrammen in einem (und bei wiederholten Untersuchungen stets identischen) Punkt innerhalb diese Areals erfolgen. Einige Angiogramme ließen aufgrund von unpräziser Wiedergabe der anatomischen Strukturen und der Pathologien nicht in allen Bildern eine Flächenmessung zu. Diese Bilder konnten somit nicht in die Auswertung eingehen.

In allen anderen Fällen wurde folgendermaßen die Größe des pathologisch veränderten Areals bestimmt:

Nachdem der Cursor an einen Punkt im Randbezirk der Pathologie bewegt wurde, wurde dieser Punkt angeklickt und nun das gesamte Gebiet mit der Maus umfahren, ohne dass die Maustaste dabei losgelassen wurde. Währenddessen wurde die zurückgelegte Strecke in Form einer farbigen Linie sichtbar. In dem Augenblick, in dem die Maustaste losgelassen wurde, wurde die Eingrenzung beendet, die beiden Enden der Linie schlossen sich zusammen. Während des

Material und Methoden

Vorgangs war es möglich, eventuell auftretende Fehler zu korrigieren, oder einen Versuch ganz zu löschen und die Demarkierung erneut zu beginnen.

War ein Bezirk komplett umfahren und die Enden der Begrenzungslinie berührten sich, so errechnete das Programm automatisch den Inhalt des Areal in mm².

Dieser Prozess wurde bei allen Untersuchungen durchgeführt und die Ergebnisse anschließend tabellarisch aufgetragen: zum einen für die 33 Erstuntersuchungen, zum anderen für alle 49 Untersuchungen insgesamt und für die Untersuchungen der 12 LK-Patienten, und zwar vor und nach der LK-Behandlung.

Dabei wurden die Werte nach verwendetem Farbstoff (FL/ICG) und Früh- bzw. Spätaufnahme geordnet, um den zeitlichen Verlauf der Größe des Defektareals zu verfolgen. Ferner konnte daraus später ersehen werden, welche Aufnahme zu welchem Zeitpunkt die verlässlichsten Ergebnisse lieferte.

2.8.2 Auswertung der dreidimensionalen Angiographien

Zur Beurteilung der Topographien wurden die Prominenzen bestimmt und vermessen. Wie schon unter 2.8.1 erwähnt, galt es dabei die Höhe der Läsion innerhalb des zweidimensional in die Wertung eingegangenen Areal, und bei mehrmaligen Untersuchungen in derselben Lokalisation zu messen.

Die Höhenmessung erfolgte konkret, indem das Fadenkreuz in der Section-Ansicht an der gewünschten Position platziert wurde; daraufhin erhielt man in zwei separaten Fenstern unterhalb der Relief-Ansicht die vertikale, bzw. horizontale „Cross Section“, welche die beiden Schnittflächen darstellten. Innerhalb dieser war die Lokalisation des Fadenkreuzes durch einen Stern markiert.

Indem nun zum Einen die axialen Maximalwerte um das normale Niveau des Augenhintergrundes an dieser Stelle, zum Anderen diejenigen um das der Prominenz gemittelt wurden und anschließend die Differenz beider Höhen bestimmt wurde, wurde das ungefähre Ausmaß der Elevation ermittelt. Dies wurde für je ein Bild der Serien einer Fundusuntersuchung durchgeführt.

Diese Resultate wurden ebenfalls in eine Tabelle eingetragen, gleichfalls nach Farbstoff und Früh- bzw. Spätaufnahme eingeteilt. Dabei entsprach das pure Vorhandensein einer Prominenz dem qualitativen Teil, die Höhe derer dem

Material und Methoden

quantitativen Teil. Analog zur Auswertung der zweidimensionalen Angiogramme erfolgte die Prominenzbestimmung für die 33 Erstuntersuchungen, alle 49 Untersuchungen und die 12 LK-Untersuchungen vor und nach Therapie.

Die Höhenvermessung der Prominenzen wurde bei den 33 Erstuntersuchungen, sowie den 12 LK-Patienten prä und post Behandlung durchgeführt.

So konnten Ausmaß der Pathologie, zeitlicher Verlauf, Therapieerfolg und Korrelation mit zweidimensionalen Befunden, sowie Validität der Methode beurteilt werden.

Um eine verlässliche Aussage über den Therapieverlauf machen zu können, musste bei Nachuntersuchung eines Patienten eine präzise Re-Platzierung des Fadenkreuzes an die gleiche Lokalisation gewährleistet werden.

3. Ergebnisse

3.1 Diagnostische Anwendung

3.1.1 Normbefund

3.1.1.1 Zweidimensionaler Normbefund

Die Darstellung des Augenhintergrundes in zwei Dimensionen unterscheidet sich geringfügig in Abhängigkeit vom verwendeten Farbstoff.

Wie schon in der Einleitung beschrieben, bildet sich in der FLA eine homogene Hintergrundfärbung durch Austritt von Farbstoff aus den Kapillaren der Choroidea aus. Dadurch und durch das absorbierende Melanin des RPE wird eine präzise Darstellung der Strukturen der Aderhaut selbst verhindert. Ansonsten erscheint der Hintergrund relativ dunkel. Im Bereich der Makula wird die Fluoreszenz von Seiten der Choroidea durch das hier vorhandene Xantophyll (Absorption bei einer Wellenlänge von 514 nm) absorbiert, somit entsteht hier in der FLA ein schwarzes Areal, auf dem sich die retinalen Gefäße nach Farbstofffüllung deutlich abheben. Die Gefäße der Netzhaut sind durch tight-junctions gegen ein Austreten von Farbstoff-Molekülen geschützt, so dass sie nach Injektion des Fluoreszeins exakt zur Darstellung kommen.

Diese Charakteristik entfällt bei Verwendung von ICG, da die Moleküle dieses Farbstoffs höhermolekular sind und somit nicht durch die Wände der Aderhautgefäße diffundieren. Daraus resultiert eine stärkere Hintergrundzeichnung von Seiten der choroidalen Gefäße, welche hier intensiver dargestellt werden und die geringgradige Fluoreszenz der retinalen Strombahn schlechter erkennbar werden lassen.

Ebenso tritt das Problem der Interferenz mit retinalen Pigmenten aufgrund des andersartigen Absorptions- und Emissionsspektrums in den Hintergrund.

Man erhält also ein Bild mit dunklem Hintergrund, mehr (ICGA) oder weniger (FLA) starker Hintergrundzeichnung durch die Choroidalgefäße, auf welchem sich hell die Strombahn der Retina abhebt. Randständig findet sich die Papille als

Ergebnisse

dunkler Fleck, am oberen und unteren Bildrand die retinalen Gefäßarkaden, in deren Zentrum sich die Makula befindet.

Die bessere Darstellung der choroidalen Zirkulation in der ICGA führt zu einer erschwerteren Abgrenzung der retinalen Perfusion, die ansonsten in Ablauf und Morphologie derjenigen im FLA entspricht.

Die Makula zeichnet sich in der FLA deutlicher als in der ICGA durch ein dunkles Areal temporal der Papille aus.

Ein weiteres Unterscheidungskriterium von FLA und ICGA ist der Injektionsablauf. Während bei der FLA die Frühphase mit der Injektion der retinalen Arterienäste beginnt, und sodann die nachfolgenden Gefäßabschnitte perfundiert werden, entspricht die Frühphase einer ICGA der Füllung des makulären Areals mit nachfolgender vollständiger Injektion der choroidalen Strombahn. Erst dann kommt es zur retinalen Perfusion. Außerdem ist für die ICGA eine nasale und temporale Füllungsverzögerung typisch.

Die ICGA bietet also durch Darstellung der choroidalen Zirkulation einerseits Vorteile in Form von Zusatzinformation gegenüber der FLA, andererseits durch die schlechtere Abgrenzbarkeit der retinalen Strombahn auch Nachteile. Die beiden Farbstoffe ergänzen sich somit.

3.1.1.2 Dreidimensionaler Normbefund

In der dreidimensionalen topographischen Angiographie entsteht unabhängig von der Wahl des Farbstoffs ein ähnliches Bild vom Augenhintergrund.

Der Fundus stellt sich leicht konkav gekrümmt dar, wobei der Krümmungsradius individuell unterschiedlich ausfällt. Randständig befindet sich die Papille in Form einer ungefähr 400 µm tiefen Exkavation mit einem leicht elevierten Randwall.

Von hier aus kann man den bogenförmigen Verlauf der A. und V. centralis retinae und deren Ästen, die als erhabene, etwa 100 µm im Querschnitt messende Strukturen über die Netzhaut ziehen, verfolgen. Auf die Darstellung dieser Höhenverhältnisse mittels der Graustufenkodierung wurde ausführlich im Teil Material und Methoden eingegangen.

Die leicht wellige Erscheinung der Oberfläche ist auf minimale Artefakte durch Bewegungen und/oder Korrekturverzerrungen zurückzuführen. Ferner kommt die Fluoreszenz des choroidalen Farbstoffs oberflächlich zum Ausdruck.

Ergebnisse

Anders als bei der konventionellen Angiographie, verliert die Darstellung der einzelnen Strukturen in der Spätphase nicht an Präzision. Dies ist der Tatsache zu verdanken, dass nicht ausschließlich die Fluoreszenzintensität, sondern auch die topographischen Verhältnisse an sich die Information zur Bildgenerierung liefern.

3.1.2 Befunde bei VAT

3.1.2.1 Zweidimensionale Befunde

Grundsätzlich lassen sich bei einer VAT in der zweidimensionalen Angiographie, wie schon unter 1.2.1.2 und 1.2.2.2 eingehend erläutert, verschiedene Pathologien beobachten:

1. zum Einen das Phänomen der Hyperfluoreszenz, bedingt durch exsudierten Farbstoff als Ausdruck einer Leckage, oder durch Dilatation, Tortuositas, Aneurysmata, Shunts oder Kollateralgefäße.

2. zum Anderen Hypofluoreszenzen, hervorgerufen durch

a) Füllungsdefekte, die Perfusionsstörungen, wie z.B. Füllungsverzögerungen oder kapillärer Nonperfusion entsprechen, und somit ein Maß für die retinale Ischämie sind, oder

b) Blockadeeffekte, wie beispielsweise durch epi-, intra- oder subretinale Ödeme oder Blutungen, sowie Cotton-wool-Herde.

Nicht perfundierte Areale erscheinen somit dunkel. Je nach Ausmaß der Perfusionsstörung können die Venen komplett oder partiell verschlossen sein, und dementsprechend keine oder eine nur partielle Fluoreszenz darbieten.

Ebenfalls dunkel stellen sich Orte mit ödematösen oder hämorrhagischen Veränderungen dar. Beide setzen die natürliche Transparenz der Netzhaut herab, und verhindern so je nach Lokalisation die Signaldetektion aus Choroidea

Ergebnisse

(subretinale -), oder Choroidea und Retina (intraretinale oder präretinale Veränderung).

Während bei Vorliegen eines Ödems die Retina heller als im physiologischen Zustand erscheint, so stellen sich Blutungen dunkel dar, beide verdecken jedoch, wie auch Cotton-wool-Herde, die Hintergrundfluoreszenz. So entstehen nichtfluoreszente Areale.

Allerdings gilt es zu erwähnen, dass bei Verwendung von ICG, aufgrund des diesem Farbstoff eigenen Absorptions- und Emissionsspektrums, Hämorrhagien leichter durchdrungen werden, und somit Pathologien unterhalb dieser gegebenenfalls dennoch erkannt werden können. Da ICG zusätzlich Vorteile in der Darstellung der choroidealen Zirkulation aufweist (s. 3.1.1.1), ist es besonders nützlich zur Aufdeckung von choroidealen Neovaskularisationen unter retinalen Blutungsarealen.

Ferner lässt sich die durch ICG hervorgerufene Hyperfluoreszenz leichter detektieren, als die von Seiten des FL, da sie sich besser umschrieben darstellt. Diese Hyperfluoreszenz entsteht als fokale Hyperfluoreszenz am Ort der Okklusion, also entweder an arteriovenösen Kreuzungen, oder proximal davon, sowie bei Neovaskularisationen mit fenestriertem Endothel außerhalb der ursprünglich pathologisch veränderten Region.

FL steht hier dem ICG nach, da die Exsudation durch diesen Farbstoff teilweise so massiv ist, dass der Ort der eigentlichen Leckage evtl. unerkennbar bleibt.

Hingegen weist FL Vorteile bei der Ermittlung geringfügigerer Pathologien aufgrund seiner kleineren Molekülgröße und damit einhergehender rascherer Diffusionsfähigkeit auf.

In zeitlicher Anordnung lassen sich die pathologischen Vorgänge der VAT folgendermaßen darstellen:

In der Frühphase eines Venenastverschlusses sind eine verlängerte Zirkulationszeit, kapilläre Leckage und perivenöse Verfärbung zu beobachten, während bei schon länger bestehenden Befunden ein chronisches Retinaödem, streifenförmige Blutungen, sowie Kollateralgefäße oder Neovaskularisationen mit entsprechenden oben erwähnten angiographisch sichtbaren Veränderungen auffallen.

Ergebnisse

Zur Auswertung der Angiogramme :

Tab. 1: Zweidimensionale angiographische Befunde der 33 Erstvorstellungen :

	positiv	Größe
FLA-früh	100%	18.3mm ²
FLA-spät	97%	19.2mm ²
ICGA-früh	61.9%	18.1mm ²
ICGA-spät	76.2%	18.4mm ²

Tab. 2: Zweidimensionale angiographische Befunde der 49

Gesamtuntersuchungen:

	positiv	Größe
FLA-früh	100%	18.5mm ²
FLA-spät	98%	19.3mm ²
ICGA-früh	67.7%	16.9mm ²
ICGA-spät	83.9%	17.5mm ²

Zu Tab. 1+2: Positiv= hyper- bzw. hypofluoreszentes Areal

Größe= zweidimensional vermessenes Ausmaß des pathologisch veränderten Areals

Bei allen Untersuchungen boten also in der frühen FLA je 100% positiv auswertbare Aufnahmen, die Qualität nahm vom späten FLA zu den ICGA-Untersuchungen hin ab.

Dabei nahm die Größe des Defektareals bei Verwendung beider Farbstoffe im zeitlichen Verlauf von den Frühaufnahmen zu den Spätaufnahmen hin im Sinne einer progredienten Diffusion zu (s. Tabelle).

Ergebnisse

Dies weist die frühe FLA mit 100% Auswertbarkeit als die zuverlässigste zweidimensionale Untersuchung aus. Die ICGA erlaubt ebenfalls bei vielen Patienten eine gute Darstellung.

Die Größe des VAT-Areals erscheint nahezu identisch und reproduzierbar in beiden Modalitäten (FLA und ICGA).

Zur Auswertung der zweidimensionalen Angiographien im Rahmen der Therapiekontrolle bei LK s. 3.2.

3.1.2.2 Dreidimensionale Befunde

In den topographischen Angiographien von VAT-Patienten sind, wie schon unter 1.3.2 und 2.7.2 besprochen, alle auch zweidimensional das Krankheitsbild ausweisenden Veränderungen, wie z.B. Leckagen, Ödeme, Blutungen, Gefäßveränderungen im weiteren Sinn oder auch LK-Narben erkennbar.

Dies geschieht anhand der Kriterien Elevation, Depression und „peak“ und wird ermöglicht durch die Graustufenkodierung der Topographie.

Von besonderer Bedeutung ist dabei, dass die dreidimensionale Angiographie in der Lage ist, die Oberflächenkonturen trotz Exsudation von beispielsweise Blut darzustellen. Dies bietet wertvolle Zusatzinformation zum zweidimensionalen Befund, welcher in solchen Fällen lediglich Verfärbungen zeigt, und eventuell vorhandene tieferliegende Pathologien verdeckt.

Gleichfalls kann das Ausmaß eines Ödems, welches sich in der konventionellen Angiographie ebenso lediglich durch farbliche Demarkierung auszeichnet, präzise in der Höhe bestimmt werden.

Sowohl Leckagen, als auch Neovaskularisierungen und Blutungen, sowie insbesondere Ödeme als entscheidende pathologische Korrelate von VAT stellen sich prominent, also in Form von Elevationen dar.

Deshalb wurden in der vorliegenden Arbeit die Topographien anhand von vorhandenen Prominenzen und deren Ausmaß, das Ödem quantifizierend, bewertet.

Die Ergebnisse sind der Tabelle zu entnehmen.

Ergebnisse

Tab. 3: Dreidimensionale angiographische Befunde der 33 Erstuntersuchungen:

	Positiv
FLA-früh	75.8%
FLA-spät	84.4%
ICGA-früh	84.2%
ICGA-spät	88.9%

Mittelwert=83.3%

Positiv= dreidimensional erkennbare pathologische Veränderungen (Prominenz)

Die Topographie lieferte somit bei insgesamt 33 Erstuntersuchungen in 83.3% der Fälle positive Resultate, wobei einem positiven Befund eine deutlich erkennbare Prominenz entspricht. Hierbei sind pro Patientenuntersuchung je alle 4 Messungen (FLA bzw. ICGA jeweils früh und spät) in die Wertung eingegangen. Bei allen 49 Untersuchungen waren 80.6% positiv.

Am effizientesten waren die Leckage-Areale in der topographischen ICGA dokumentierbar, mit 84.2% Nachweis in der frühen, und 88.9% Nachweis in der späten Phase.

Die exakte Höhe des Ödems war bei 30 von 33 Erstvorstellungen in mindestens einer von den 4 Untersuchungen messbar (entsprechend 90.9%), und lag im Mittel bei 373.3 μm .

Bei allen 49 Untersuchungen war das präzise Ausmaß der retinalen Elevation in 46 Fällen bestimmbar (entsprechend 93.9%), es lag im Mittel bei 334.8 μm .

Dies ist veranschaulicht in Tabelle 4:

Ergebnisse

Tab.4 : Dreidimensional vermessene Ödemhöhe:

	positiv	Höhe
33 Erstuntersuchungen	90.9%	373.3 µm
49 Gesamtuntersuchungen	93.9%	334.8 µm

Positiv= vermessbares Ödem vorhanden

Höhe= mittlere ausgemessene Höhe

Zur Beeinflussung der Ödemhöhe durch LK s. 3.2.

Die verlässlichste Untersuchung für die Höhenmessung ist die frühe FLA, sie liefert am häufigsten von allen durchgeführten Angiographien auswertbare und messbare Ergebnisse.

3.2 Therapiekontrolle

Im Rahmen der LK-Therapie lassen sich folgende Feststellungen machen:

3.2.1 Darstellung der Auswirkungen von LK auf die Netzhaut zweidimensional

Im herkömmlichen Angiogramm präsentieren sich die Spuren der LK, welche Retinanarben entsprechen, als dunkle, also nicht-fluoreszente Punkte.

Diese Punkte sind nach BVOS-Empfehlungen im Leckageareal in Form eines Gittermusters zwischen dem äußeren Rand der fovealen avaskulären Zone und den großen Gefäßarkaden mit einem Durchmesser von je 100 µm verteilt (s. 1.4).

3.2.2 Darstellung der Auswirkungen von LK auf die Netzhaut dreidimensional

In der Topographie sind die LK- Narben als fokal umschriebene Depressionen erkennbar, welche somit den Verlust oder die Ausdünnung von retinalen und choroidalen Strukturen widerspiegeln.

In Anordnung und Ausdehnung entsprechen sie selbstverständlich den Befunden in der konventionellen zweidimensionalen Angiographie (s. 3.2.1 und 1.4).

3.2.3 Therapieverlauf

Bei Betrachtung der Tabellen 5.1 und 5.2 ist ersichtlich, dass bei den 12 LK-Patienten die Größe des pathologisch veränderten Areals vor der Behandlung bei im Mittel 19.8 mm² lag, nach der LK hingegen bei im Mittel 16.9 mm², also 2.9 mm² weniger. Dies entspricht einer Verkleinerung der Ödemfläche um 14.9%. Die Höhe der Prominenz wiederum lag vor Therapie bei durchschnittlich 429 µm, hinterher bei 267 µm.

Die LK reduziert die Ödemhöhe folglich um 162 µm, entsprechend 37.8%.

Tab.5.1 : Größe und Ödemhöhe prä LK:

	FLA	ICGA
Größe	21mm ²	18.6mm ²
Durchschnittliche Höhe	429µm	

Mittelwert Größe: 19.8mm²

Ergebnisse

Tab.5.2 :Größe und Ödemhöhe post LK:

	FLA	ICGA
Größe	19.4mm ²	14.4mm ²
Durchschnittliche Höhe	267µm	

Mittelwert Größe:16.9mm

Das Areal wird dementsprechend nicht wesentlich kleiner, aber entscheidend flacher.

Daraus lässt sich ableiten, dass die LK die flächenhafte Ausdehnung der Läsion offenbar nicht signifikant beeinflusst, in der Höhe wird die Netzhaut-Schwellung allerdings deutlich und messbar reduziert.

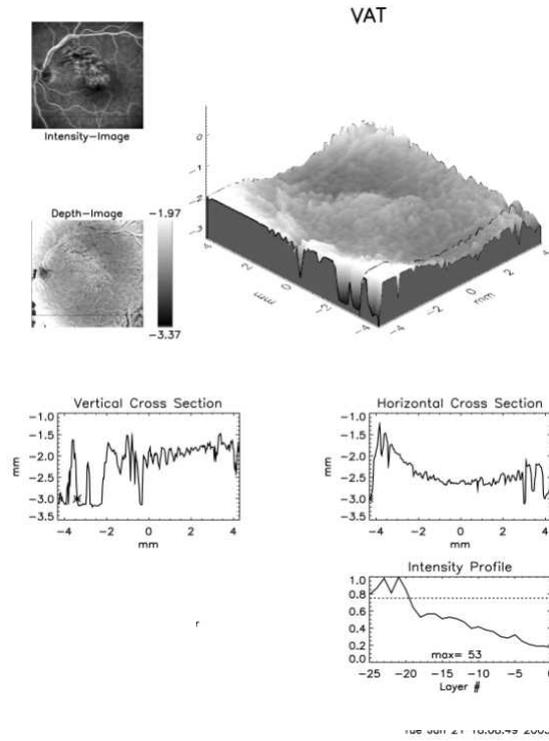
3.3 Patientenbeispiele

Nachfolgend sollen anhand einiger Patientenbeispiele die bisherigen Ausführungen veranschaulicht werden. Dabei sind die Bilder hier im Ergebnisteil zwecks Überschaubarkeit klein wiedergegeben, sie sind jedoch noch einmal alle einzeln in DIN-A-4 Format hinter dem Literaturverzeichnis zur genaueren Betrachtung zu finden.

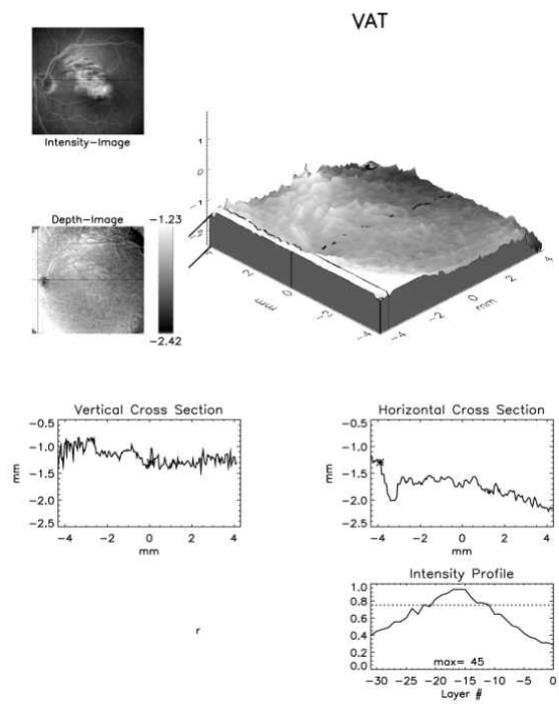
1. Abb. 3.3.1: Charakteristische Darstellung der retinalen Leckage durch FLA:
Diese Abbildung dient der Präsentation des Leckage-Areals in der FLA: in der Frühphase (Abb. A) demarkiert sich das VAT-Areal nur schwach in der konventionellen FLA (links oben), die topographische FLA zeigt das Areal bereits als helle Prominenz (links unten). Im 3D-Bild ist der Ödembezirk in Ausdehnung und Prominenz präzise detektierbar (rechts). Späte FLA (Abb. B): die exsudative Aktivität im weiteren Verlauf zeigt eine Zunahme der Hyperfluoreszenz im Bereich der VAT in der 2D-FLA (links oben), die späte topographische FLA zeigt die Verlagerung der Leckage in das obere VAT-Areal (links unten). Im 3D-Bild erscheint die Dynamik der Leckage mit Ödemverstärkung im oberen Abschnitt der Läsion (rechts).

Ergebnisse

A)

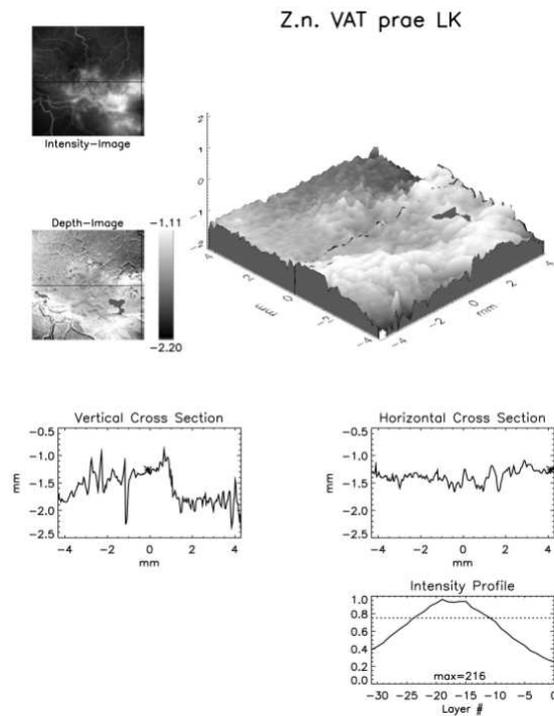


B)



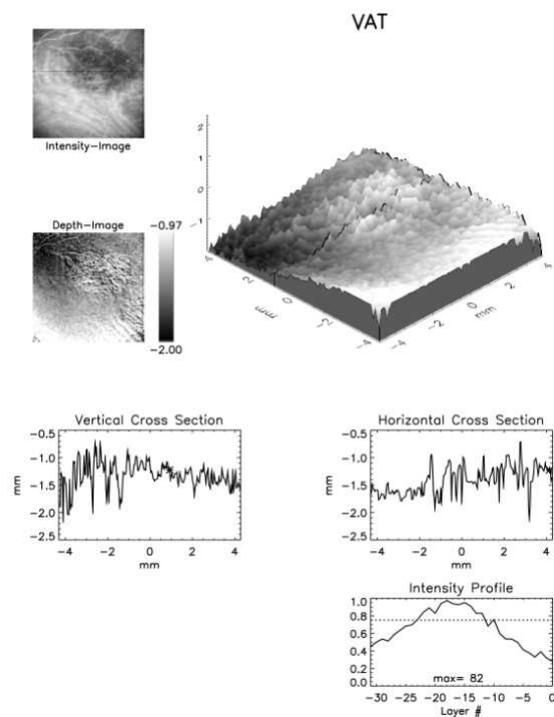
Ergebnisse

2. Abb. 3.3.2: Ödem-Demarkation: Dieses Beispiel dient der Darstellung der Ödemverteilung. Sehr präzise stellt sich die Elevation im 3D-Bild (rechts) hier entsprechend der Ödemverteilung im 2D-FLA (links oben) dar. Auch in der 2D-Topographie (links unten) ist im gleichen Bezirk eine helle Demarkation sichtbar.



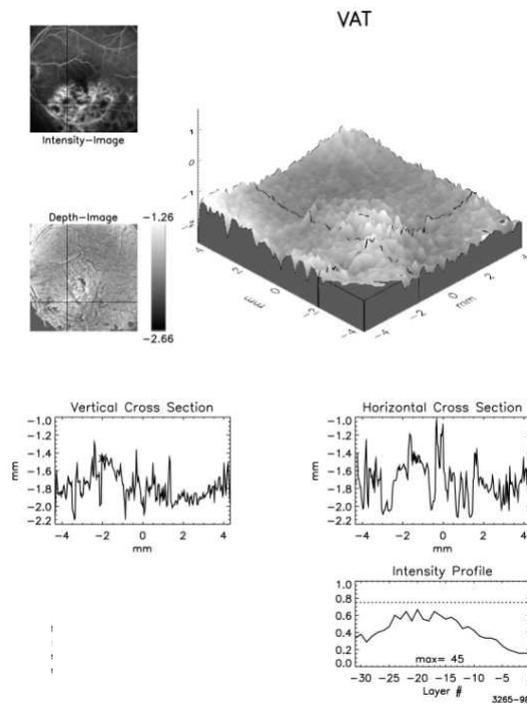
Ergebnisse

3. Abb. 3.3.3: Unterschiedliche Erscheinung des retinalen Ödems in zwei- und dreidimensionaler Angiographie: Diese Kombination von zwei- und dreidimensionalen Bildern demonstriert beispielhaft die Möglichkeit mittels der Topographie Höhenverhältnisse naturgetreu darzustellen; hier entsteht dreidimensional eine Prominenz in der ICG-Topographie (rechts), wo im zweidimensionalen Angiogramm (links oben) eine Hypofluoreszenz detektiert wurde. Dieser Fall zeigt also weiterhin, dass Hypofluoreszenz in der konventionellen, und Depression in der dreidimensionalen Angiographie nicht zwangsläufig korreliert sind. Das dreidimensionale Verfahren lässt hiermit die Pathologie dieses Patienten wesentlich besser verstehen, als die alleinige zweidimensionale Interpretation.



Ergebnisse

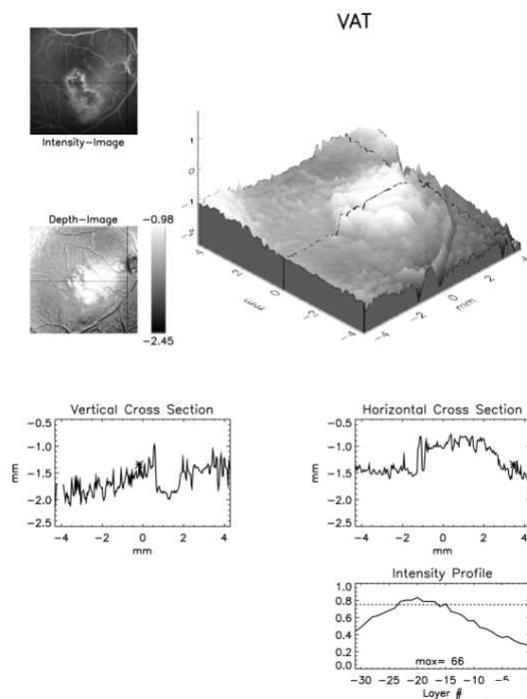
4. Abb. 3.3.4: Unterschiedliche Detektion zwei- und dreidimensional: Auch mittels dieser Bilder ist eine eindrucksvolle Demonstration des Ödems in drei Dimensionen möglich, welches, wie in Abb.3.3.3, zweidimensional nicht nachweisbar ist. In der konventionellen Angiographie zeichnet sich in der Frühphase lediglich eine leichte Leckage ab (links oben), welche, wie in der topographischen FLA bereits als helle Prominenz erkennbar (links unten), im 3D-Bild einem gut demarkierten Ödem entspricht (rechts).



Ergebnisse

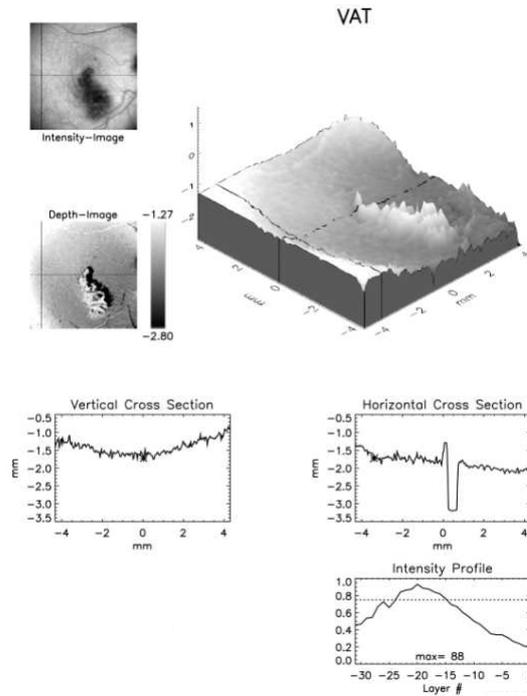
5. Abb. 3.3.5: Unterschiedliche Präsentation von retinalem Ödem in FLA und ICGA: In der konventionellen FLA (Abb. A) demarkiert sich das VAT-Areal im Bereich der Ischämie (links oben), die topographische FLA zeigt das gesamte Ausmaß des Ödems bis zum Optikus (links unten), plastisch dargestellt in der 3D-Aufnahme (rechts). In der konventionellen ICGA (Abb. B) erscheint der Ödembezirk als hypofluoreszente Blockade (links oben). Die tatsächliche Farbstoffexsudation im VAT-Areal auch mit großmolekularem ICG und ICG-Albuminkomplexen, zeigt sich in der Topographie (links unten). Das 3D-Bild demarkiert exakt das Zentrum von Verschuß und konsekutiver Leckage (rechts). Ferner ist zu beobachten, dass das ödematös veränderte Areal im 3D-ICGA präziser umschrieben und insgesamt kleiner dargestellt ist.

A)



Ergebnisse

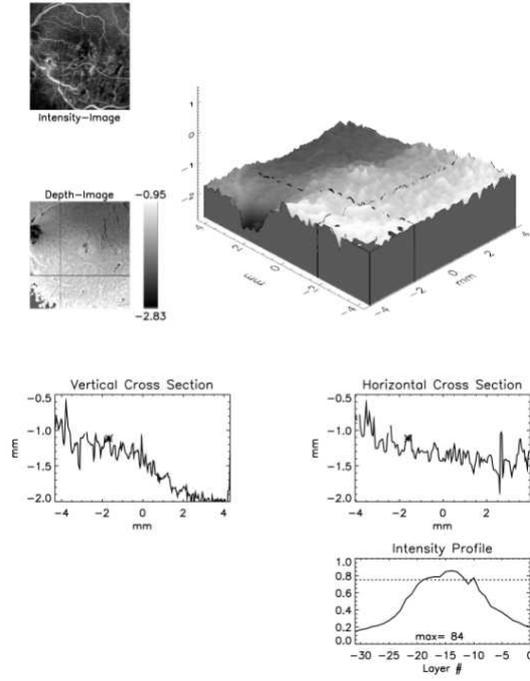
B)



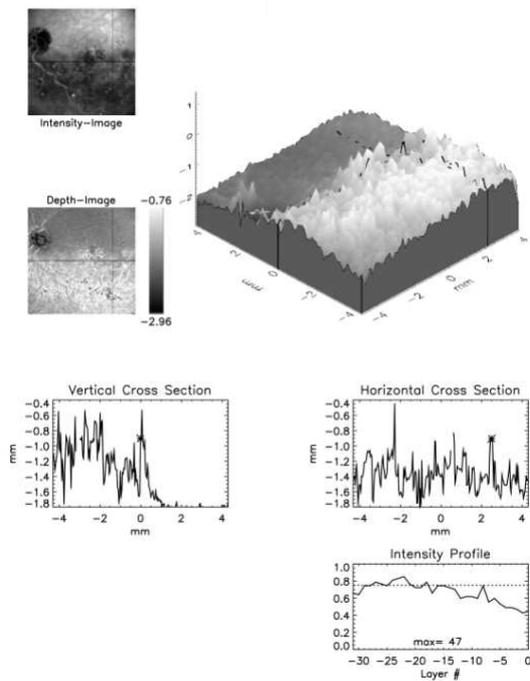
6. Abb. 3.3.6: Topographischer Befund bei Blutung: In diesem Fall ist die Ödemgrenze in der dreidimensionalen Bildgebung sowohl der FLA (Abb. A), als auch der ICGA (Abb. B) sehr gut erkennbar (je rechts). Ferner weist er einen topographischen Befund trotz Hämorrhagie in zwei Dimensionen, ebenfalls bei beiden verwendeten Farbstoffen auf. Bei Betrachtung der konventionellen Angiogramme (je links oben) lassen sich in Früh- und Spätphase hypofluoreszente Signale in den Blutungsgebieten (untere Bildhälfte) registrieren, die sich in der dritten Dimension erhaben darstellen und so auf das vorliegende Ödem hinweisen. Die Topographie zeigt somit die tatsächlichen dreidimensionalen Verhältnisse auf.

Ergebnisse

A)



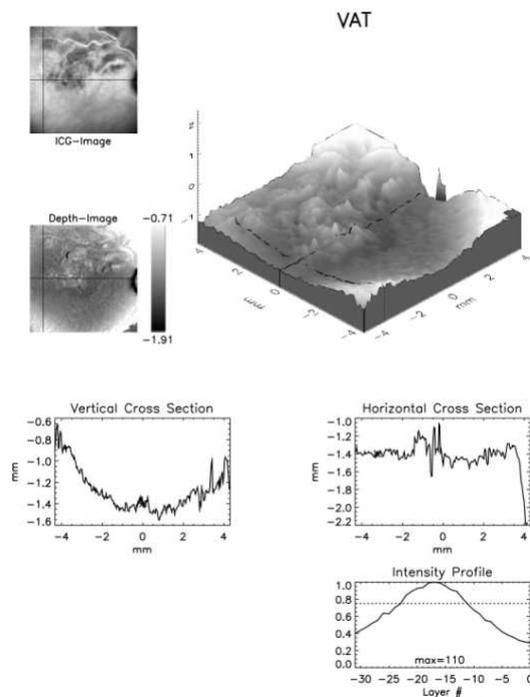
B)



Ergebnisse

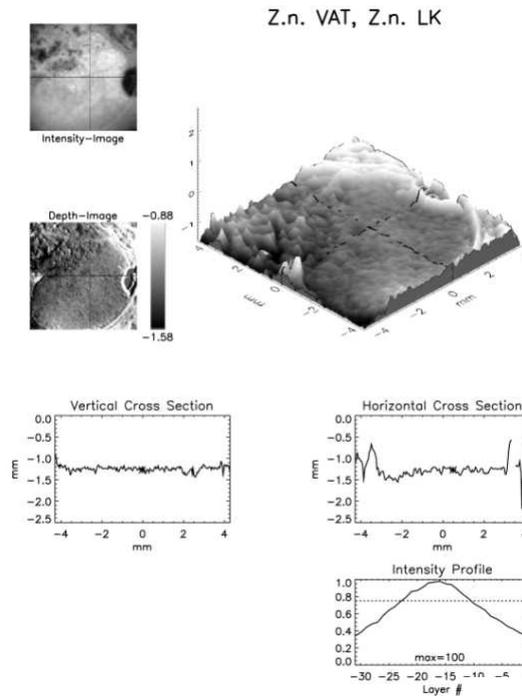
7. Abb. 3.3.7: ICGA vor und nach LK: Bei Vergleich der ICGA dieses Patienten vor (Abb. A) und nach (Abb. B) LK sind in den herkömmlichen Angiogrammen (je links oben) außer den LK-Narben in Form von runden Herden keine wesentlichen Unterschiede zu vermerken. Der Läsionsbezirk ist weiterhin als Hypofluoreszenz in den beiden oberen Quadranten registrierbar. Bei Betrachtung der 3D-Bilder (je rechts) fallen ebenfalls im post-Therapie-Bild die LK-Herde auf: es finden sich umschriebene, in Lokalisation und Ausdehnung dem zweidimensionalen Befund entsprechende Depressionen v.a. im oberen, linken Quadranten. Ferner ist jedoch eine deutliche Abflachung des Ödems nach Therapie nachweisbar. Dies ist auch in den topographischen ICGA (je links unten) nachvollziehbar, wo vor der LK eine helle Prominenz im VAT-Areal erschien, ist nach der Behandlung lediglich ein den Narben entsprechender welliger, jedoch mit der Umgebung isofluoreszenter Bezirk zu finden. Hier zeigt sich somit auch ein Therapieerfolg.

A)



Ergebnisse

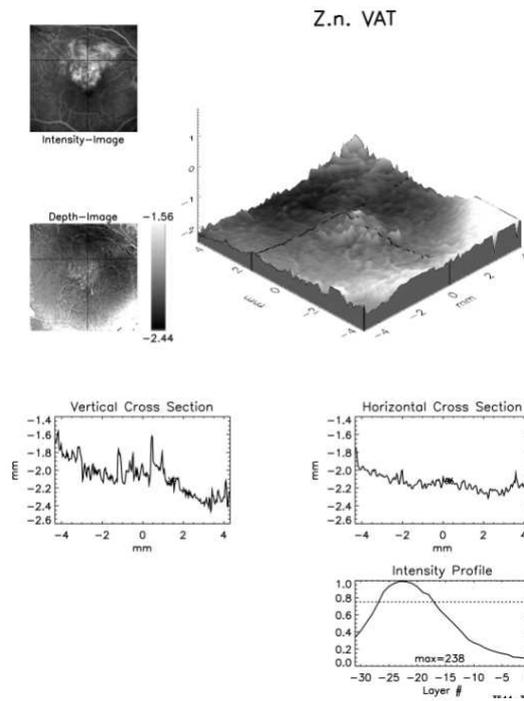
B)



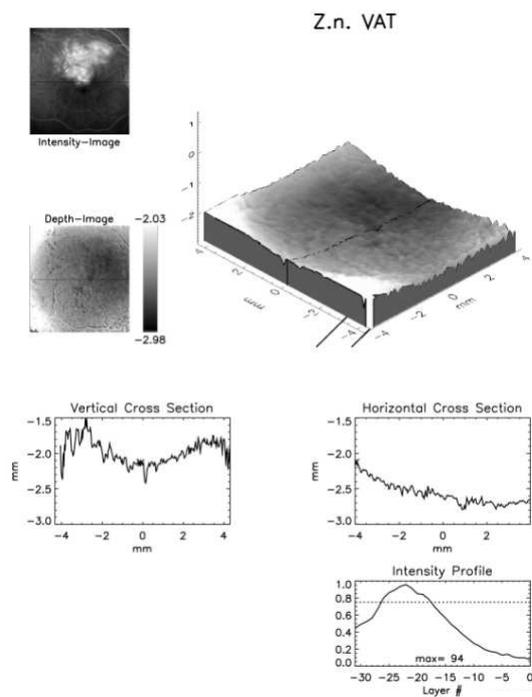
8. Abb. 3.3.8: FLA vor und nach LK: Dies ist ein weiteres Beispiel für ein gutes Ansprechen auf die Laser-Behandlung. In der Frühphase des konventionellen FLA vor LK (Abb. A) ist eine ausgedehnte Hyperfluoreszenz detektierbar (oben links). Die zweidimensionale Topographie weist eine umschriebene, im Umfang etwas kleinere, hell demarkierte Prominenz auf (links unten). Auch im 3D-Bild zeigt sich der Ödembezirk von geringerer Ausdehnung, als die Hyperfluoreszenz zweidimensional (rechts). Nach erfolgter Therapie (Abb. B) ist im späten 2D-Bild weiterhin eine Hyperfluoreszenz im VAT-Areal registriert (links oben), dreidimensional hingegen zeigt sich ein fast vollständiger Rückgang der Ödemhöhe (rechts), der auch in der topographischen FLA durch nicht vorhandene Aufhellung bestätigt wird (links unten).

Ergebnisse

A)



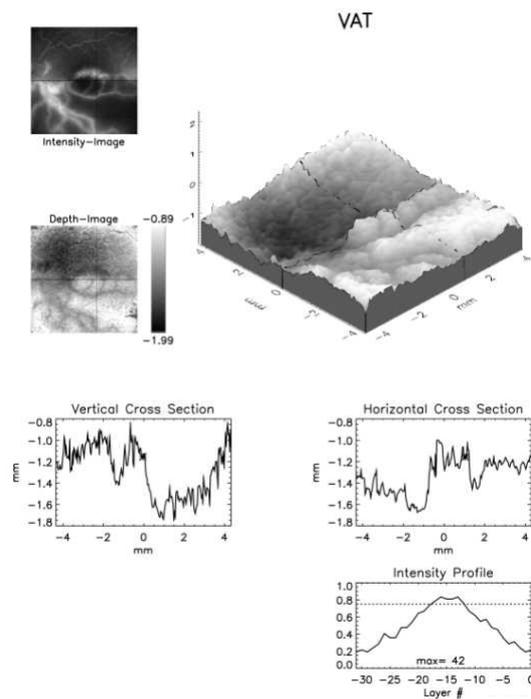
B)



Ergebnisse

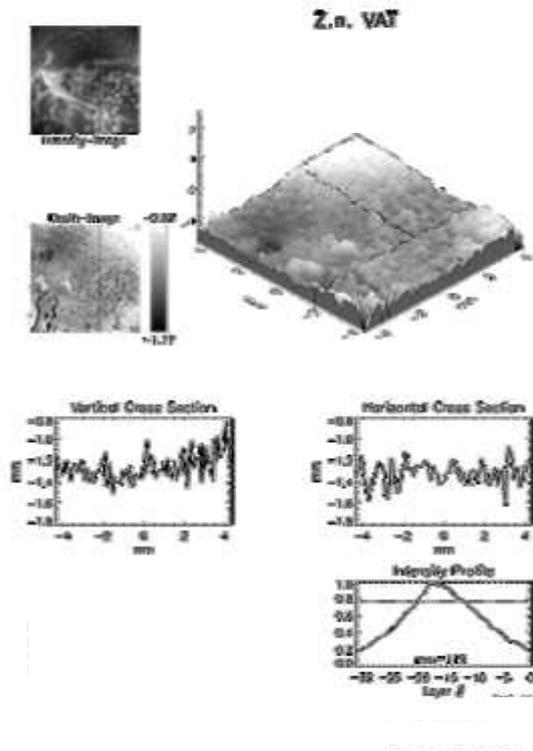
9. Abb. 3.3.9: Charakteristisches Auftreten des retinalen Ödems vor und nach LK: Die unbehandelte Ischämiezone (Abb.A) erscheint in der konventionellen FLA dunkel (links oben), die topographische FLA zeigt eine ödematöse Netzhaut-Prominenz (links unten), die sich in der 3D-Aufnahme plastisch darstellt (rechts). Es zeigt sich eine gute Oberflächenmodellierung trotz Hämorrhagie in der späten FLA. Nach LK (Abb.B) sind die Laserherde angiographisch demarkiert (links oben), die Topographie stellt die Herdlokalisation identisch dar. Im 3D-Bild erscheint der Rückgang der Ödem-Prominenz ebenso wie chorioidalen Substanzdefekte durch LK (rechts).

A)



Ergebnisse

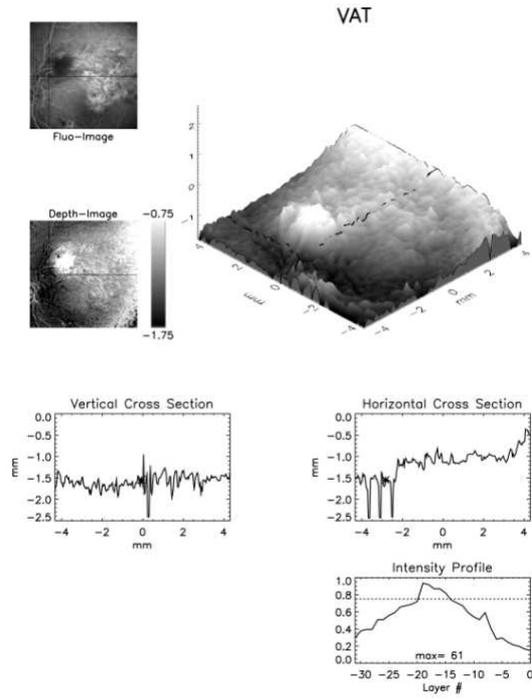
B)



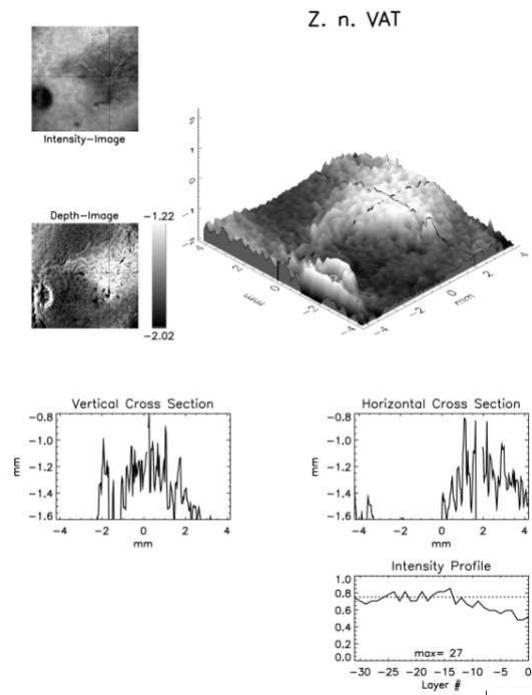
10. Abb. 3.3.10: Fehlender Therapieerfolg: Bei Betrachtung des 2D-FLA vor LK (Abb. A) ist ein relativ gut demarkiertes, hyperfluoreszentes Leckage-Areal erkennbar. Im äußersten linken Bereich des VAT-Bezirks befindet sich eine Hypofluoreszenz, einem Blutungsherd entsprechend (links oben). In der topographischen FLA zeichnet sich besonders diese Hypofluoreszenz hell ab (links unten). Im 3D-Bild erstreckt sich das elevierte Areal noch über den zweidimensional detektierbaren Ödembezirk hinaus. Auch hier ist der Ort der zweidimensionalen Hypofluoreszenz besonders prominent. Es zeigt sich eine gute Demarkation in der FLA. Auch besonders spät in der ICGA posttherapeutisch (Abb. B) findet sich eine optimale Abgrenzung des pathologisch veränderten Areals. In zwei Dimensionen wird hier ein hypofluoreszentes Signal registriert (links oben), dem im Tiefenbild eine helle Prominenz entspricht (links unten). Das 3D-Bild lässt eine exakte Bestimmung des Ausmaßes und der Lokalisation des Ödems zu (rechts). Somit zeigt dieser Befund im Verlauf keine Besserung nach LK.

Ergebnisse

A)



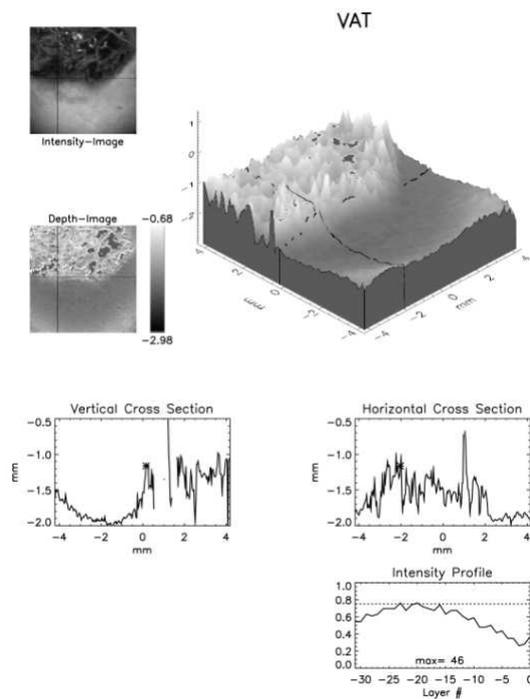
B)



Ergebnisse

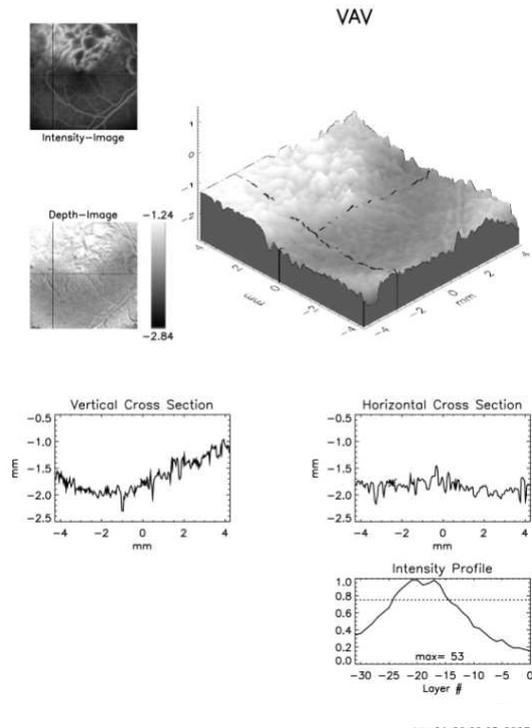
11. Abb.3.3.11: Therapieverlauf in FLA und ICGA: Eine weitere Demonstration von Befunden prä- und posttherapeutisch sowohl im FLA, als auch im ICGA. Vor der Therapie (Abb. A) ist hier in der Spätphase des ICGA zweidimensional eine ausgeprägte Hypofluoreszenz detektierbar (links oben). Topographisch stellt sich diese sowohl zwei-, als auch dreidimensional hell und somit prominent dar (links unten und rechts). In allen drei Bildgebungen ist die Abgrenzung des Defekt-Areals sehr gut. Nach LK (Abb. B) demonstriert das konventionelle FLA Leakage im gleichen Bereich (links oben), unterhalb des austretenden Farbstoffs ist weiterhin eine Hypofluoreszenz erkennbar. Auch nach Therapie ist hier nun in der topographischen FLA eine markante Prominenz nachweisbar (links unten und rechts). Allerdings ist die Ödemhöhe etwas zurrückgegangen.

A)



Ergebnisse

B)



4. Diskussion

Der Schwerpunkt dieser Arbeit liegt einerseits in der Aufdeckung von mittels konventioneller, zweidimensionaler Angiographie nicht erkennbaren Ödemen, und andererseits in der Präsentation und Objektivierung der Höhe dieser Ödeme bei Augen mit retinalen Venenastthrombosen, insbesondere in der Verlaufskontrolle vor und nach LK. Beides wurde anhand einer neuartigen dreidimensionalen Angiographietechnik im Vergleich mit der bereits etablierten zweidimensionalen Angiographie durch Verwendung identischer Daten erreicht.

Zur Demonstration dieser ineinandergreifenden Aspekte folgen eine zusammenfassende Darstellung, eine Aufzeigung möglicher Fehlerquellen und eine Diskussion der Ergebnisse.

4.1 Zusammenfassende Darstellung

Die Arbeit befasst sich erstmals mit der Anwendung einer neuartigen diagnostischen Methodik beim Krankheitsbild der VAT, dabei ergeben sich völlig neue Einblicke in die Perfusionssituation und die tatsächliche Leckageaktivität im Erkrankungsareal. Die Verwendung der konventionellen Angiographiemethode erbrachte in der überwiegenden Mehrheit auswertbare Abbildungen. Die besten Ergebnisse lieferte dabei die frühe FLA, aber auch die anderen Untersuchungen erwiesen sich als durchaus zuverlässig.

Die flächenhafte Ausdehnung des VAT-Areals erschien dabei bei Verwendung beider Farbstoffe gleich groß und somit verlässlich und reproduzierbar.

Auch die neue dreidimensionale Angiographietechnik erwies sich als valide diagnostische Methode. Des Weiteren bietet sie die wertvolle Möglichkeit, zusätzliche Information zur Angiographie in zwei Dimensionen zu erhalten. Bei Verwendung der topographischen Darstellung können Blockadephänomene durch intraretinale Blutung beispielsweise komplett eliminiert werden und der Blick auf die neben der Hämorrhagie bestehende Pathologie wird verfügbar.

Diskussion

Ebenso erweisen sich im herkömmlichen Angiogramm teilweise blande Hypofluoreszenzen in der Topographie als durchaus relevante Netzhautprominenz.

Hierdurch erreicht man ein besseres Verständnis der Erkrankung und kann die Therapie effizienter gestalten. Dieses ermöglicht Fortschritte in der Behandlung und steigert sowohl die Heilungschancen der Patienten als auch deren Zufriedenheit.

Auch für die Topographie gilt die frühe FLA als beste Untersuchung, allerdings lediglich speziell zur Höhenbestimmung des Ödems. Am effizientesten darstellbar sind die Leckage-Areale in der ICGA.

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Arbeit ist die Bedeutung der Topographie für die Therapiekontrolle bei LK-Behandlung, sowie die Auswirkung der Therapie auf die zwei- und dreidimensionale Ausbreitung der ödematösen Veränderung bei VAT.

Auch hier bietet die neue Technik entscheidende Vorteile, denn sie zeigt insgesamt einen signifikanten Rückgang der Ödemhöhe, der allein mittels konventioneller Angiographie nicht detektierbar gewesen wäre.

Hinzu kommt, dass die Ausdehnung in der Fläche durch die Behandlung nicht bedeutend abnahm, so dass hier allein mit zweidimensionalen Bildern nicht auf einen Therapieerfolg hätte geschlossen werden können.

Die LK-Therapie beeinflusst die Ödem-Zone im Ischämie-Areal des Venenastverschlusses also nicht in der Flächenausdehnung, wohl aber in der Höhe der retinalen Schwellung.

Diese positiven Ergebnisse der Topographie ließen sich mit beiden Modalitäten (sowohl FLA, als auch ICGA) erzielen. Teilweise unterschieden sich die dreidimensionalen Resultate in der Ausdehnung der dargestellten Prominenz. Da es in diesen Fällen die ICGA-Aufnahmen waren, welche die Befunde geringerer Größe erbrachten, lässt sich folgern, dass dieser Unterschied aufgrund der Molekülgröße entsteht, wie auch in den konventionellen Angiogrammen.

4.2 Fehlerquellen

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sind Fehlerquellen in drei verschiedenen Instanzen möglich.

Zunächst an der Basis des Gesamtprozesses, bei der Datengewinnung mittels Fluoreszenzangiographie.

Aus den gleichen Daten werden die dreidimensionalen Bilder errechnet, dementsprechend können sich einerseits Fehler aus der Datengewinnung bis hierher fortpflanzen, andererseits bildet die Generierung an sich eine neue Resource für Fehler.

Schließlich bildet die Interpretation und Auswertung der Angiogramme eine dritte Fehlerquelle.

4.2.1 Mögliche Fehlerquellen bei Erstellung und Auswertung der 2D-Angiographien

Definitiv von Nachteil ist die Tatsache, dass stets ein Teil der Angiogramme aufgrund von unpräziser Darstellung zweidimensional nicht auszuwerten ist. Der überwiegende Anteil dieser unverwertbaren Bilder ist in der Kategorie der frühen ICGA-Aufnahmen angesiedelt, gefolgt von derjenigen der späten ICGA-Bilder.

Die Begründung für diesen Sachverhalt liegt in der bereits in der Einleitung erwähnten relativ starken chorioidalen Fluoreszenz während der ICGA, welche eine Abgrenzung retinaler Strukturen und auch Pathologien erschwert.

4.2.1.1 Datengewinnung

Die Ergebnisse zweidimensionaler Angiogramme sind in beiden Modalitäten grundsätzlich von verschiedenen Einflüssen abhängig. Dazu gehören z.B. alle

Diskussion

Faktoren, die im Rahmen einer angiographischen Untersuchung zum Einsatz kommen:

Von Seiten des Patienten sind zu erwähnen: die Gefäßverhältnisse jedes einzelnen Patienten und dessen Compliance. Unbedingt zu vermeiden sind Bewegungen während der Aufzeichnung. Der Grad der Mydriasis hingegen ist für die Durchführung der konfokalen Angiographie gleichgültig (23).

Von Seiten des Untersuchers nehmen Volumen und Konzentration des benutzten Farbstoffs Einfluss auf Intensität und Qualität des Bildes, ebenso Art und Ort der Durchführung der Farbstoffapplikation; ferner sind verschiedene Einstellungen, wie Auflösung und Sensitivität des Angiographen oder Helligkeit von Bedeutung. Darüber hinaus sind die Wahl des Angiographen an sich, Routine und Geschicklichkeit des Untersuchers (24), sowie der Zeitpunkt der Aufnahmen qualitätsbestimmend.

Besonders die vom Patienten ausgehenden Einflüsse sind nicht auszuschließen, für die Untersuchenseite ist die Einhaltung des Angiographieprotokolls (s.2.2) empfehlenswert.

4.2.1.2 Subjektive Einflüsse

Abgesehen von diesen Fehlerquellen liegen weitere im Untersucher selbst.

Er ist derjenige, der aus den gesamten Serien zu den unterschiedlichen Phasen der Angiographie die Einzelbilder aussucht, die später in die Wertung eingehen. Erfolgt diese subjektive Selektion nicht im Sinne einer repräsentativen Stichprobe, so wird hiermit ein grundlegender Fehler begangen.

Auch die erfolgreiche Interpretation der Aufnahmen verlangt Erfahrung und Kenntnis der anatomischen und pathophysiologischen Charakteristika (s.4.2.1.3).

Darüber hinaus und speziell im Zusammenhang mit dieser Arbeit sei auf ein technisches Problem hingewiesen:

Zur Auswertung der zweidimensionalen Angiogramme wurden innerhalb aller Bilder, wie unter 2.8.1 beschrieben, die Defekt-Areale mittels des Flächenmessungsprogramms ausgemessen. Hierbei bereitete es unter Umständen Schwierigkeiten, eine präzise Begrenzung des

Diskussion

thrombosegeschädigten Bezirks zu bestimmen. Zum einen, da die Darstellung der jeweiligen Pathologie von der Quantität und Qualität der Farbstoffexsudation abhängt. Dies macht es zuweilen schwer, exakte Grenzen der Hypo- oder Hyperfluoreszenz zu erkennen, denn nicht bei allen Patienten weisen die Leckage-Areale distinkte Formen auf.

Zum anderen, da bei einigen Patienten die Grenzen des betroffenen Gebietes über den gewählten 30°-Ausschnitt hinausgingen. In diesen Fällen musste das entsprechende Areal anhand von Hilfsstrukturen ermittelt werden. Es wurden in zumindest einem Bereich also stellvertretende Grenzen in Gefäßästen, Papillenrand, etc. gesucht. In mindestens einer Richtung musste der betroffene Bezirk jedoch frei begrenzbar sein, um die Entwicklung des Krankheitsprozesses verfolgen zu können.

So wurde nicht das gesamte Gebiet erfasst, sondern nur ein repräsentativer Ausschnitt gemessen. Dieser wurde zwar im Verlauf ebenso beobachtet und erneut vermessen, wie vollständige Bezirke in anderen Aufnahmen, aber über das volle Ausmaß der Pathologie konnte hier keine Information gewonnen werden. Außerdem muss ein gewisser Unsicherheitsfaktor bei der Flächenmessung eingeräumt werden, da sie von Hand geschieht. Sie bringt trotz maximaler Bemühungen mechanische Ungenauigkeiten zum einen, und subjektive Einflüsse zum anderen mit sich. Deshalb muss bei wiederholtem Ausmessen im Rahmen von Nachuntersuchungen und Therapiekontrollen darauf geachtet werden, im Verhältnis zur Erstuntersuchung die gleichen Regeln einzuhalten.

4.2.1.3 Interpretation

Folgende Phänomene können Schwierigkeiten bei der Interpretation zweidimensionaler Angiogramme machen:

1. Interferenz retinaler Pigmente mit der tatsächlich emittierten Fluoreszenz
2. zum Teil exzessive Farbstoff-Exsudation im FLA, oder zu geringe Exsudation im ICGA, die beide ein Ermitteln des Leckage-Ursprungs unmöglich machen können

Diskussion

3. Blockadeeffekte durch beispielsweise Blut mit Verhinderung weitergehender Analyse
4. Pseudofluoreszenz durch retinale Pigmente oder Lipidakkumulation.

Diese Faktoren bergen Probleme in der Interpretation der vorliegenden Befunde und können ein vollständiges Verständnis der zugrundeliegenden Pathologie zeitweise unmöglich machen.

4.2.2 Mögliche Fehlerquellen bei Erstellung und Auswertung der 3D-Angiographien

Auch die Analyse der Topographien ergab einen gewissen, wenn auch niedrigen Anteil nicht auswertbarer Angiographien.

Hierbei war, anders als bei den konventionellen Angiogrammen, der Großteil der negativen Resultate nicht in den ICGA angesiedelt, sondern in der frühen FLA.

Die Kriterien, die eine Erstellung der Topographien unmöglich machen, wurden unter 2.5 beschrieben.

Ferner sind einige Abbildungen in Prominenzverteilung und Darstellung für die Höhenvermessung ungeeignet.

4.2.2.1 Fehlerquellen im Programm

Ähnlich wie bei den zweidimensionalen Angiographien haben auch bei den Topographien Artefakt-Quellen eine gewisse Bedeutung.

Hierbei kann es zunächst innerhalb der vielen Computeralgorithmen während der Generierung der dreidimensionalen Bilder zu Fehlern kommen. Wie unter 2.4 eingehender beschrieben, werden die Angiogramme nach den vom Untersucher gewählten Kriterien korrigiert. Auch diese Korrekturmodi nehmen durch die Mittelung Einfluss auf die spätere Analyse. Die bereits hocheffiziente Korrektur bleibt immer noch unvollständig, d.h., es gelingt niemals, alle während der 1,5s-

Aufzeichnungsphase auftretenden Verschiebungen zu eliminieren. Dies bewirkt eine leicht gewellte Erscheinung des Reliefs der Fluoreszenz.

Die ebenfalls unter 2.4 beschriebene Mittelung direkt benachbarter Pixel erreicht eine unvollständige Nivellierung störender Unterschiede in der Oberflächenmodellierung auch auf Kosten der Original-Darstellung des Fundus, da die Daten zu diesem Zweck ebenfalls verrechnet werden müssen.

4.2.2.2 Subjektive Einflüsse

Ein weiterer Punkt sind Mittelungsfehler, die bei der Höhenbestimmung des Ödems entstehen. Hierzu wurden die horizontalen und vertikalen „Cross Sections“ wie folgt ausgewertet (s. auch 2.8.2):

Voraussetzung für eine informative und verlässliche Analyse der Topographien ist, dass das Fadenkreuz, also die Schnittlinien horizontal und vertikal durch die Topographie, vom Untersucher durch den Ödembezirk gelegt werden. So erhält man im Schnittbild eine Darstellung der Höhenverhältnisse im ödematös veränderten Areal, und am Rand dessen die physiologischen Höhenrelationen. Dazwischen muss eine Grenze oder ein Übergang erkennbar sein.

Dann werden die Ausschläge, also die Fluoreszenzintensitätsmaxima, aus beiden Bezirken gemittelt, und durch eine horizontale Gerade wird die durchschnittliche Höhe der Prominenz gekennzeichnet. Anschließend werden die Höhenmaße der Pathologie und die des gesunden Bereichs in Beziehung zueinander gesetzt, die Differenz ergibt das Ausmaß der Netzhautschwellung.

Hiermit gehen also bereits zwei Mittelwertbildungen in die Wertung ein, zudem eine willkürlich gewählte Lokalisation der Höhenmessung. Diese können Fehler in den Messwerten bedingen.

Zur Optimierung wird an der Entwicklung einer Programmroutine gearbeitet, welche die automatische Mittelung in einem beliebigen Bereich des Angiogramms gewährleistet und so die durchschnittliche axiale Ausdehnung angeben kann (6).

Da diese Arbeit allerdings nur die Charakterisierung der Oberflächenbeschaffenheit, insbesondere im Verlauf nach LK, darstellen soll,

diente die quantitative Interpretation maßgeblich der Beschreibung von Veränderungen.

Hierzu war es selbstverständlich nötig, die Schnittlinien in der Section-Ansicht bei Nachuntersuchungen der selben Patienten an den exakt gleichen Koordinaten anzubringen. Auch hier verbirgt sich dementsprechend eine weitere Fehlerquelle, denn keine Fundus-Aufnahme ist mit einer anderen oder vorherigen identisch, und so war die Festlegung der Lokalisation auf anatomische Richtstrukturen angewiesen.

Dennoch bietet die ermittelte Höhenangabe einen Anhalt für die topographische Ausdehnung der Ödemzone, und auch im Verlauf kann sie die Reaktion der Netzhautschwellung auf die LK demonstrieren.

4.2.2.3 Farbstoffverteilung

Bei Erstellung der dreidimensionalen Topographien spielt im Gegensatz zu den zweidimensionalen Angiographien eine niedrige Fluoreszenzintensität oder eine verminderte Transmission keine Rolle.

Wie schon im Teil Material und Methoden erläutert, können auch bei Blockadephänomenen wie unter hämorrhagischem Exsudat oder bei geringer Farbstoffakkumulation durchaus präzise Daten bestimmt werden.

4.3 Ergebnisdiskussion

Die Reproduzierbarkeit der Datenerhebung mittels topographischer Angiographie wurde bereits bei Untersuchungen gesunder und auch erkrankter Augen postuliert (6) und konnte in dieser Arbeit weiterhin bestätigt werden. Anhand der fixen Strukturen des hinteren Augenpoles, wie Funduskrümmung, retinalen Gefäßen und der Papille als Referenzbild konnten Aussagen über die im einzelnen vorliegenden pathologischen Veränderungen gemacht werden.

Diese sollen im Folgenden im Hinblick auf eine klinische Anwendung diskutiert werden.

4.3.1 Vorteile der Topographie in der Diagnostik

4.3.1.1 Darstellung der Fluoreszenztiefe

Die topographische Angiographie erwies sich in der Leckagediagnostik als vorteilhaft gegenüber der zweidimensionalen Technik, da sie die Fluoreszenzlokalisierung unabhängig von der Farbstoffkonzentration anzugeben vermag. Diese Aussage lässt sich in Übereinstimmung mit einer früheren Studie (6) machen, was die Ergebnisse gegenseitig bestätigt.

Als Beispiel sei hier auf Abb.3.3.3 hingewiesen. Hier ist im späten ICG-Bild der Fluoreszenzangiographie am Ort der Läsion keine vermehrte Farbstoffakkumulation detektierbar, der Bezirk erscheint im Vergleich zur Umgebung hypofluoreszent. In der 3D-Angiographie hingegen zeichnet sich deutlich eine Elevation ab, welche die Ausdehnung der Leckage axial und lateral exakt bestimmen lässt. Die Topographie erlaubt dem Untersucher in diesem Fall ein erweitertes Verständnis der Pathologie im Vergleich zur alleinigen zweidimensionalen Interpretation.

Auch in Abb.3.3.5 wurde zweidimensional eine Hypofluoreszenz registriert, sowohl im ICGA, als auch im FLA. In beiden zugehörigen Topographien wird das vollständige Ausmaß des Ödems dreidimensional exakt wiedergegeben.

Zwar zeigt sich die Leckage auch im ICGA mit dem größermolekularen Farbstoff, jedoch ist hier ein Unterschied zum FLA durchaus deutlich zu beobachten. Im ICG-Bild ist die Läsion präziser demarkiert und insgesamt kleiner.

Eine unterschiedliche Präsentation innerhalb der beiden Farbstoff-Modalitäten kommt also auch dreidimensional vor. Allerdings liegt die Ursache dessen hier nicht in der verschiedenen starken chorioidalen Fluoreszenz oder der Interferenz der Absorptionsspektren, sondern in der unterschiedlichen Exsudationsfreudigkeit der beiden Farbstoffe. Das Austreten des Farbstoffs bei Verwendung von ICG ist

Diskussion

aufgrund der höheren Molekülgröße langsamer und weniger ausgeprägt, als bei Verwendung von FL. Ferner exsudiert ICG aus dem selben Grund nur bei ausgeprägteren Defekten, in denen es zu einer massiven endothelialen Schrankenstörung gekommen ist.

Dementsprechend wird in diesem Beispiel eine unterschiedliche Farbstoffverteilung detektiert und präsentiert.

4.3.1.2 Durchdringen maskierender Einflüsse

Ein weiterer Vorteil des dreidimensionalen Verfahrens als Diagnostikum besteht in der Fähigkeit, zweidimensional zu Blockadeeffekten führende pathologische Veränderungen zu durchdringen. So erhält der Untersucher Informationen über die tatsächlichen topographischen Verhältnisse, wo dies zweidimensional nicht möglich ist. Gerade bei vaskulären Erkrankungen kommt es häufig zur Exsudation von Blutbestandteilen, die durch Absorption von tiefer gelegener Fluoreszenz Maskierungseffekte hervorrufen und so ein Erkennen der vorliegenden Prozesse zweidimensional verhindern. Dies macht die Topographie für den diagnostischen Einsatz gerade bei VAT als der zweithäufigsten retinalen Gefäßerkrankung besonders wertvoll.

In Abb. 3.3.6 zeigen sich zweidimensional in beiden Modalitäten ausgeprägte Blutungsareale, in denen die Fluoreszenz im betroffenen Bezirk durch das hämorrhagische Exsudat maskiert wird. In den dazugehörigen 3D-Bildern kommt es durch Darstellung des darunter liegenden exsudierten Farbstoffs zur Präsentation eines großflächigen Ödems.

Hiermit bietet die Topographie Fortschritte in der Darstellung exsudativer Pathologien, die mittels verschiedener Verfahren und Ansätze anderer Studien nicht erreicht werden konnten (16,25,43,57,63,70,71).

4.3.1.3 Vorteile der Datengewinnung und der Präsentation

Bei Betrachtung der dreidimensionalen Aufnahmen erhält man außerdem neue Aspekte der Beschreibungs- und Interpretationsmöglichkeiten von physiologischen, sowie pathologischen und therapiebedingten Strukturen und Veränderungen. Durch die völlig neue Darstellung in drei Dimensionen eröffnen sich wertvolle Zusatzinformationen, die noch dazu ohne weitere Intervention am Patienten erhältlich sind.

Daraus resultiert eine erweiterte und präzisere Interpretation, als durch die konventionelle Angiographie allein, an Hand der bereits für diese gewonnenen Daten, also ohne zusätzliche Patientenbelastung.

Es kann mit der neuen Methode nicht nur das Vorliegen einer krankhaften Veränderung oder deren flächenhafte Ausdehnung festgestellt werden, sondern darüber hinaus auch das axiale Ausmaß dieser Kriterien.

4.3.2 Vorteile der Topographie in der Therapiekontrolle

Die in der vorliegenden Arbeit untersuchte Erkrankung, die Venenastthrombose, wurde wie viele andere ophthalmologische Erkrankungen mittels LK therapiert.

4.3.2.1 Auswirkungen der LK

Diese Behandlung verursacht eine thermische Koagulation der Retina, der Choriokapillaris und des RPE. Die Effekte, die hierdurch an den Strukturen dieser Schichten hervorgerufen werden, lassen sich zwar sowohl funduskopisch (in Form weißer Narbenbildung), als auch fluoreszenzangiographisch (als den Perfusionsdefekt widerspiegelnde Hypofluoreszenzen) darstellen. Dabei kann jedoch stets nur die flächenhafte Verteilung analysiert werden. Die topographische

Diskussion

Angiographie hingegen vermag das Ausmaß der Veränderungen genau anzugeben.

In Abb. 3.3.7 sind im posttherapeutischen Bild zweidimensional hypofluoreszente LK-Narben erkennbar (links oben), die Topographie zeigt den Oberflächendefekt innerhalb der Fluoreszenz des behandelten Bezirks in seiner Tiefenausdehnung (rechts).

Da die LK einen starken Effekt auf die retinale Funktion hat, und somit eine möglichst genaue Eingrenzung des zu therapierenden Areals nötig ist, wird in verschiedenen Arbeitsgruppen versucht, mittels ICGA eine exaktere Applikation zu gewährleisten (10,17,36,60), eine Koagulation lediglich der Zielstruktur zukommen zu lassen (38,54), oder die Koagulation indirekt durchzuführen (15,22,51,61).

Wie schon in einer früheren Studie beschrieben (63), kann die topographische Angiographie für diese Zwecke eine aufschlussreiche Kontrolle bieten, indem sie die erwirkten dreidimensionalen strukturellen Veränderungen aufzeigt. Sie ist besonders geeignet, die Perfusion als maßgeblichen Parameter für die negativen Auswirkungen der LK (12,31,38) darzustellen.

4.3.2.2 Therapieerfolg

Abgesehen von den LK-Narben wurde, wie bereits erwähnt, innerhalb dieser Studie ein signifikanter Therapieerfolg der LK in Augen mit VAT nachgewiesen. Dieser wäre, da er primär die Ausdehnung des Ödems in der Höhe und nicht in der Fläche betrifft, zweidimensional nicht zur Erscheinung gekommen.

In Abb. 3.3.9 ist zwischen den Aufnahmen vor und nach Therapie im konventionellen Angiogramm (links oben) kein Unterschied in der Größe des Defekt-Areals zu beobachten. In den beiden 3D-Bildern ist jedoch eine Höhendifferenz der Ödemzonen um 350 µm zu verzeichnen.

Da sich die positiven Auswirkungen der LK offensichtlich auf die Beeinflussung des Ödems in der Höhenausdehnung konzentrieren, ist die Topographie hier besonders geeignet, um den Therapieerfolg zu dokumentieren.

Sie bietet neben der puren Darstellung eines Ödems die Möglichkeit, die exakte Höhe zu vermessen und im Verlauf zu beobachten.

4.4 Vergleich mit anderen diagnostischen Medien

Neben den bereits ausgiebig diskutierten Unterschieden zur zweidimensionalen Fluoreszenzangiographie seien an dieser Stelle in näherer Vergangenheit neu entwickelte Verfahren zum einen, und verbesserte herkömmliche Methoden zum anderen erwähnt.

Zu den neueren Techniken gehören die Optical Coherence Tomography - OCT (42), der Retinal Thickness Analyzer - RTA (69) und das Chorioretinal Optical Sectioning - CROS (58). Verbessert wurden die Scanning Laser Tomography - SLT (63) und das Scanning Laser Ophthalmoskop - SLO (26,44,63,66,68).

Die in dieser Arbeit verwendete dreidimensionale topographische Angiographie (DTA) nimmt eine Mittelstellung ein, da sie auf der Weiterentwicklung des SLO basiert, selbst aber ein neues Verfahren darstellt.

4.4.1 Verbesserte Verfahren

4.4.1.1 SLT

Das SLT spielt bei der Diagnostik der VAT eine untergeordnete Rolle, da es zum einen eine rein statische Darstellung der vorliegenden Anatomie liefert, also ein Nachvollziehen der Dynamik nicht möglich ist. Zum anderen steht die Ausmessung von Volumina den Möglichkeiten in der DTA nach (63).

4.4.1.2 SLO

Die Progression des SLO erbrachte neben einem Fortschritt in der klinischen Anwendung der Fluoreszenzangiographie (18,28,35,63) und der Verbesserung des Bildkontrasts mit einer höheren Auflösung schwach kontrastierter Strukturen

(63) auch die Möglichkeit einer dreidimensionalen Darstellung des Augenhintergrunds mittels DTA.

Andere Arbeitsgruppen versuchen ebenfalls mittels der konfokalen Datensätze topographische Bilder zu konstruieren, allerdings gilt es hierbei noch bestehende Einschränkungen, wie beispielsweise reflektierende Grenzflächen, zu überwinden.

Die DTA hat einige dieser Probleme durch die Nutzung unterschiedlicher Wellenlängen gelöst. Sie ist dadurch auch in der Lage, die Dynamik von exsudativen Prozessen intraokulär wiederzugeben. Dies macht sie zu einer verheißungsvollen Alternative in der Palette der Diagnostika von VAT.

Jedoch sind auch in der DTA noch Verbesserungen in der Aussagekraft durch erhöhte Bildkontrastierung und bessere Bewegungskorrekturen möglich (63).

4.4.2 Neue Verfahren

4.4.2.1 RTA

Der RTA beruht auf dem Prinzip der Spaltlampenmikroskopie, es wird der Abstand zwischen den Reflexionen eines Laserstrahls auf dessen diagonaler Durchquerung der Netzhaut gemessen. Die Methode dient der Tomographie der Retina oder aller Schichten des posterioren Augenpoles, und kann genau deren Dicke messen. Sie bietet außerdem bereits die Möglichkeit der Erzeugung topographischer Bilder (69).

Die Darstellung der Netzhautdicke erfolgt ausschließlich quantitativ. Sie ist damit auf die Beschreibung von Lokalisation und Ausdehnung dreidimensionaler Veränderungen, wie für die VAT interessanter intraretinaler Ödeme, beschränkt. Eine strukturelle Veranschaulichung oder eine funktionelle Interpretation dieser ist nicht möglich. Der klinische Einsatz bleibt somit der Therapiekontrolle und dem Screening retinaler Alterationen vorbehalten (63).

4.4.2.2 CROS

Das CROS-Verfahren stellt eine Weiterentwicklung des RTA's dar. Die RTA-Technik wird hier mit einer der Fluoreszenzangiographie verwandten Methode kombiniert.

Durch diese beiden Komponenten wird neben der Fähigkeit, die retinale Dicke zu messen, zusätzlich eine morphologische Darstellung ermöglicht. Noch dazu ist der hierzu notwendige Scan-Vorgang von so kurzer Dauer, dass es selten zu Bewegungsartefakten kommt. Wie bei der DTA werden die Informationen Fluoreszenzintensität und Lokalisation entkoppelt und so wird auch die Darstellung von fluoreszenzschwachen Strukturen gewährleistet. Allerdings gelingt dies im Gegensatz zur DTA, die das Gesamtbild präsentiert, nur bei Betrachtung einer einzelnen Schicht und Kontrastverstärkung. Die DTA bietet also im Vergleich einen besseren Überblick über die Pathologie.

Da die CROS durch fluoreszierende Exsudate in ihrer Auflösung beeinflusst wird, und ihr eine Quantifizierung dieser nicht möglich ist, ist zur Diagnostik der Leckageaktivität und Ödembildung sicher die DTA das geeignetere Verfahren (63).

4.4.2.3 OCT

Das OCT ist eine nichtinvasive bildgebende Methode, die zweidimensionale Bilder hoher Auflösung produziert. Dabei werden optische Reflexionen wie akustische Signale im Ultraschall verwendet und mittels niedriger kohärenter Interferometrie dargestellt. Dies ergibt am hinteren Pol ein dreigeschichtetes Bild (hyperreflektive Nervenfaserschicht, hyporeflektive Photorezeptoren-, und breite hyperreflektive RPE-Choriocapillaris-Schicht) (63).

Im Rahmen der venösen Okklusionserkrankungen der Netzhaut ergibt sie eine detaillierte Darstellung auch kleiner Veränderungen, wie lokaler subretinaler Flüssigkeitsansammlungen oder retinaler Schwellungen. Dies weist das OCT neben der Harmlosigkeit für den Patienten sicher als hoffnungsvolle Methode aus

Diskussion

(42). Allerdings ist eine Übersichtspräsentation ebenso wie eine Funktionsdiagnostik nicht möglich. Für einen exsudativen Prozess, wie die VAT ist eine angiographische Untersuchung beispielsweise zur Investigation der Leckagequelle daher vorzuziehen.

5. Zusammenfassung

In dieser klinischen Studie wurden 33 Patienten mit retinaler Venenastthrombose, der zweithäufigsten vaskulären Netzhauterkrankung, zunächst mittels herkömmlicher Fluoreszenzangiographie untersucht. Dabei wurden Fluoreszein- und Indocyaningrün-Angiographie einander ergänzend angewandt.

Zusätzlich wurden aus den so erstellten zweidimensionalen Daten dreidimensionale Informationen in Form von topographischen Abbildern des hinteren Augenpoles gewonnen.

Die Früh- und Spätphasen der Angiogramme beider Modalitäten wurden qualitativ und quantitativ ausgewertet. Durch Vergleich der Resultate beider Methoden wurden Informationen über pathogenetische und exsudative Aspekte der Erkrankung gewonnen, die sich nicht nur auf die Flächenausdehnung beschränken, sondern auch Höheninformationen liefern. Die Ergebnisse sämtlicher Angiographien wurden hinsichtlich Diagnostik, prä-operativen Informationsgewinns und Therapiekontrolle untersucht.

Die Therapiekontrolle erfolgte nach Laserkoagulationsbehandlung, die bei 12 der Patienten durchgeführt wurde.

Während zweidimensionale Angiogramme anhand von Hypo- und Hyperfluoreszenz beschrieben werden, und diesen Phänomenen unterschiedliche pathologische Ursachen zugrunde liegen können, sind bei dreidimensionalen, konfokalen Angiogrammen maßgeblich drei beschreibende Begriffe von Bedeutung: Elevation, Depression und „peak“. Durch die Entkopplung der Werte Fluoreszenzintensität und Fluoreszenztiefe werden in den Topographien unabhängige Informationen erhältlich.

Durch die Möglichkeit zwei- und dreidimensionale Angiogramme derselben Untersuchung eines Patienten zu vergleichen, boten sich wiederum neue Einblicke in die vorliegende Pathologie. Beispielsweise war eine Hyperfluoreszenz in der zweiten Dimension nicht zwangsläufig mit einer Prominenz dreidimensional gleichzusetzen und umgekehrt. Ebenso entsprach eine Hypofluoreszenz nicht unbedingt einer Depression.

Die dreidimensionale Angiographie erwies sich als valide und reproduzierbare Methode.

Somit bietet die Anwendung der dreidimensionalen Angiographie zusätzlich zu konventionellen Untersuchungen durch den Gewinn von Information in der sagittalen Achse die Möglichkeit, Ungewissheiten über den tatsächlichen Befund zu minimalisieren.

Ein verbessertes Verständnis der vorliegenden Pathologie wiederum gewährleistet eine zuverlässigere Diagnostik und Therapie.

Zusätzlich erbrachte die Auswertung der Angiogramme im Vergleich vor und nach erfolgter Therapie neue Ergebnisse über die Effekte der Laserkoagulationsbehandlung auf durch Venenastthrombosen krankhaft veränderte Areale des Augenhintergrundes.

Literaturverzeichnis

1. Am Acad Ophthal: Venous occlusive disease, branch retinal vein occlusion. Basic and Clinical Science Course, Retina and Vitreous, American Academy of Ophthalmology, San Francisco, 1998-99; Section 12: 101-104
2. Attariwala R, Jensen P, Glucksberg M: The effect of acute experimental retinal vein occlusion on cat retinal vein pressures. Invest Ophthalmol Vis Sci 1997; 38: 2742-2749
3. Augustin AJ: Grundzüge der Angiographie. In: B.Jurklies Dr med (Universitätsaugenklinik Essen): Augenheilkunde, Springer, Heidelberg, 1997/2001; Kap. 33: 917-927
4. Augustin AJ: Venenastverschluss. In: B.Jurklies, Dr med (Universitätsaugenklinik Essen): Augenheilkunde, Springer, Heidelberg, 1997/2001; Kap.13: 2.3.2: 346-347
5. Barbazetto I, Schmidt-Erfurth U: Evaluation of functional defects in branch retinal vein occlusion before and after laser treatment with scanning laser perimetry. Am Acad Ophthal 2000; 107:1089-1098
6. Barbazetto I, Schmidt-Erfurth U: Quantifizierung der funktionellen Netzhautschädigung bei Venenastthrombosen. Ophthal 1999; 96: 159-165
7. Battaglia Parodi M, Saviano S, Ravalico G: Grid laser treatment in macular branch retinal vein occlusion. Graefe´s Arch 1999;237:1024-1027
8. Battaglia Parodi M, Saviano S, Bergamini L, Ravalico G: Grid laser treatment of macular edema in macular branch retinal vein occlusion. Doc Ophthal 1999;97: 427-431
9. Bertram B, Remky A, Arend O, Wolf S, Reim M: Protein C, protein S, and antithrombin 3 in acute ocular occlusive diseases. German J Ophthalmol 1995; 4: 332-335
10. Brancato R, Intorini U, Bolognesi G, Pacelli G, Trabucchi G, Pece A: ICGA-guided laser photocoagulation of occult choroidal neovascularisation in age-related macular degeneration. Retina 2000; 20(2): 134-142
11. The Branch Vein Occlusion Study Group: Argon laser scatter photocoagulation for prevention of neovascularisation and vitreous hemorrhage in branch vein occlusion. Arch Ophthalmol 1986; 104: 34-41
12. Chen J, Fitzke F, Pauleikhoff D, Bird A: Functional loss in age-related bruch´s membrane change with choroidal perfusion defect. Invest ophthalmol Vis Sci 1992; 33: 334-340
13. Christoffersen N, Larsen M: Pathophysiology and hemodynamics of branch retinal vein occlusion. Ophthalmol 1999; 106: 2054-2062
14. Clemett R: Branch retinal vein occlusion changes at the site of obstruction. Br Ophthal 1974; 58: 548-554
15. Coscas G, Soubrane G, Christiane R, Fardeau C: Perifoveal laser treatment of subfoveal choroidal new vessels in age-related macular degeneration. Ophthalmol 1991;109: 1258-1265
16. Cree M, Olson J, Mc Hardy K, Sharp P, Forrester J: The preprocessing of retinal images for the detection of fluorescein leakage. Phys Med Biol 1999; 44: 293-308
17. Desatnik H, Treister G, Alhalel A, Krupsky S, Moisseiev J: ICGA-guided laser photocoagulation of feeder vessels of choroidal neovascular membranes in age-related macular degeneration. Retina 2000;20: 143-150

18. Dithmar S, Holz F, Burk R, Rohrschneider K, Völcker H: Konfokale Scanning-Laser-Indocyaningrün-Angiographie mit dem Heidelberg Retina Angiograph. *Klin Monatsbl Augenheilkunde* 1995; 206: 11-16
19. Donald J, Gass M: *Stereoscopic Atlas of Macular Diseases, Diagnoses and Treatment*. 4/1, Kap. 1, CV Mosby, St Louis, 1997
20. Donald J, Gass M: *Stereoscopic Atlas of Macular Diseases, Diagnoses and Treatment*. 4/1, Kap. 2: 12-17, CV Mosby, St Louis, 1997
21. The Eye Disease Case-Control Study Group: Risk factors for branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 1993;116: 286-296
22. Falcone P, Chaudhry N, Grannum E: Perifoveal laser treatment for subfoveal choroidal neovascularisation in age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers* 1998; 29:933-934
23. Fekrat S, Goldberg M, Finkelstein D: Laser-induced chorioretinal venous anastomosis for nonischemic central or branch retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 1998;116:43-52
24. Finkelstein D: Retinal branch vein occlusion. In: A Jonsson, TW Gardner et al: *Retinal Vascular Disease*, Band 2, Kap. 75: 427-432
25. Fitzke F, Woon H, Timberlake G, Robinson L, Marshall J, Bird A: Optical modifications to a scanning laser ophthalmoscope for high magnification, narrow optical section imaging. *Lasers Light Ophthalmol* 1991; 4: 7-14
26. Fitzke F, Masters B: Three-dimensional visualization of confocal sections of in vivo human fundus and optic nerve. *Curr Eye Res* 1993; 12: 1015-1018
27. Flower R: Physical optics concepts related to obtaining and interpreting ICG angiograms. In: L Yannuzzi, R Flower, J Slakter: *Indocyanine green angiography*, CV Mosby, St.Louis, 1997; 105
28. Freeman W, Bartsch D, Mueller A, Banker A, Weinreb R: Simultaneous indocyanine green and fluorescein angiography using a confocal scanning laser ophthalmoscope. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 455-463
29. Friberg T, Karatza E: The treatment of macular disease using a micropulsed and continuous wave 810-nm diode laser" *Ophthalmol* 1997;104: 2030- 2038
30. Gitter K, Cohen G, Baber B: Photocoagulation in venous occlusive disease. *Am J Ophthalmol* 1975;4:578-581
31. Goldberg M, Dhaliwal R, Olk R: ICG angiography patterns of zones of relative decreased choroidal blood flow in patients with exsudative AMD. *Ophthalmic Surg Lasers* 1998; 29: 385-390
32. Ham D, Kwang C, Chung H: Preretinal neovascularization induced by experimental retinal vein occlusion in albino rats. *Korean J Ophthalmol* 1997; 11: 60-64
33. Harino S, Oshima Y, Tsujikawa K, Ogawa K, Grunwald J: Indocyanine green and fluorescein hyperfluorescence at the site of occlusion in branch retinal vein occlusion. *Graefe's Arch* 2001;239:18-24
34. Hayreh S, Rojas P, Podhajsky P, Montague P, Woolson R: Incidence of ocular neovascularization with retinal vein occlusion. *Ophthalmol* 1983; 90: 488-506
35. Holz F, Bellmann C, Rohrschneider K, Burk R, Völcker H: Simultaneous confocal scanning laser indocyanine green and fluorescein angiography. *Am J Ophthalmol* 1998; 125: 227-236
36. Hope-Ross M, Gibson J, Chell P, Corridan P, Kritzing E: Dye enhanced laser photocoagulation in the treatment of a peripapillary subretinal neovascular membrane. *Acta Ophthalmol* 1994;72:134-137

37. Huang D, Swanson E, Lin C, Schumann J, Stinson W, Chang W, Hee M, Flotte T, Gregory K, Puliafito C, Fujimoto J: Optical coherence tomography. *Science* 1991; 254: 1178-1181
38. Johnson R, Schatz H: Delayed choroidal vascular filling after krypton laser photocoagulation. *Am J Ophthalmol* 1985; 99:154-158
39. Joondeph HC, Goldberg MF: Rhegmatogenous retinal detachment after tributary retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 1975; 80(2): 253-257
40. Kanski J : Retinale Gefäßkrankungen-Retinaler Gefäßverschluss. In: J. Kanski : Lehrbuch der klinischen Ophthalmologie. 2. Aufl, Thieme, Stuttgart 1996: S.342-352
41. Kumar B, Yu D, Morgan W, Barry C, Constable I, McAllister I: The distribution of angioarchitectural changes within the vicinity of the arteriovenous crossing in branch retinal vein occlusion. *Ophthalmol* 1998; 105: 424-427
42. Lerche R, Schauding U, Scholz F, Walter A, Richard G: Structural changes of the retina in retinal vein occlusion-imaging and quantification with optical coherence tomography. *Ophthalmic Surg Lasers* 2001; 32(4): 272-280
43. Maberley D, Cruess A: Indocyanine green angiography: An evaluation of image enhancement for the identification of occult choroidal neovascular membranes. *Retina* 1999;19: 37-44
44. Masters B: Three-dimensional confocal microscopy of the human optic nerve in vivo. *Optics Express* 1998; 3: 356-359
45. McAllister I, Constable I: Laser-induced chorioretinal venous anastomosis for treatment of nonischemic central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 456-462
46. Michels S: Evaluation der PDT bei altersbedingter exsudativer Makuladegeneration. *Med Diss. Bonn* 1997
47. Miyake K, Miyake T, Kayazawa F: Blood aqueous barrier in eyes with retinal vein occlusion. *Ophthalmol* 1992;99: 906-910
48. Morse PH: Prospective rationale for and results of argon laser treatment of patients with branch retinal vein occlusion. *Ann Ophthalmol* 1985; 17(9): 565-571
49. Noyori K, Shimizu K, Trokel S: BRVO. *Ophthalmic Laser Therapy*, Igaku-Shoin Med Pub, New York, 1992, Kap.8:125-148
50. Opremcak E, Bruce R: Surgical decompression of branch retinal vein occlusion via arteriovenous crossing sheathotomy. *Retina* 1999 ;19: 1-5
51. Orth D, Rosculet J, De Bustros S: Foveal-sparing photocoagulation for exudative age-related macular degeneration. *Retina* 1994;14:153-159
52. Parodi M, Da Pozzo S, Saviano S, Ravalico G: Branch retinal vein occlusion and macroaneurysms. *International Ophthalmol* 1997; 21:161-164
53. Rohrschneider K, Burk R, Völcker H, Zinser G, Harbarth U: Factors influencing three-dimensional data in follow-up studies with the laser tomographic scanner. In: J. Nasemann, R. Burk : Scanner laser ophthalmoscopy and tomography. Quintessenz, München, 1990 : S.183-192
54. Roider J, Norman A, Michaud N, Flotte T, Birngruber R: Response of the retinal pigment epithelium to selective photocoagulation. *Arch Ophthalmol* 1992;110:1786-1792

55. Saito Y, Park L, Skolik S, Alfaro V, Chaudry N, Barnstable C, Liggett P: Experimental pre-retinal neovascularization by laser-induced venous thrombosis in rats. *Curr Eye Res* 1979; 16: 26-33
56. Schmidt-Erfurth U, Teschner S, Noack J, Birngruber R: Three-dimensional topographic angiography in chorioretinal vascular disease. *Investigative Ophthalmol Vis Sci* 2001;42: 2386-2394
57. Schneider A, Schroedel C: High resolution indocyanine green angiography with a scanning laser ophthalmoscope. *Am J Ophthalmol* 1998;108:458
58. Shahidi M, Zeimer R, Mori M, Blair N: A new method for noninvasive optical sectioning of the chorioretinal vasculature. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39: 2733-2743
59. Simsek S, Demirok A, Cinal A, Yasar T: Effect of sex in branch retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol* 1998; 8: 48-51
60. Slakter J: ICG-guided laser photocoagulation of primary occult choroidal neovascularisation. In: L Yanuzzi, R Flower, J Slakter: *Indocyanine green angiography*. CV Mosby, St. Louis, 1997; 180
61. Spraul C, Lang G, Lang G: Results of perifoveal argon laser coagulation of subfoveal choroidal neovascularisation in age-related macular degeneration. *Ophthalmol* 1995; 92: 640-646
62. Tekeli O, Gürsel E, Buyurgan H: Protein C, protein S and antithrombin 3 deficiencies in retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol Scand* 1999; 77: 628-630
63. Teschner S: Charakterisierung der Morphologie und Leckageaktivität von Makulaerkrankungen mittels topographischer Angiographie. *Med. Diss. Lübeck* 2001.
64. Tost F: Venenastverschluss infolge einer APC-Resistenz. *Ophthalmol* 1999; 96:777-780
65. Trempe CL, Takahashi M, Topilow HW: Vitreous changes in retinal branch vein occlusion. *Ophthalmol* 1981; 88(7): 681-687
66. Vieira P, Manivannan A, Lim C, Sharp P, Forrester J: Tomographic reconstruction of the retina using a confocal scanning laser ophthalmoscope. *Physiol meas* 1999; 20: 1-19
67. Vijayasekaran S, Yu D-Y, McAllister I, Barry C, Constable I: Optimal conditions required for the creation of an iatrogenic chorioretinal venous anastomosis in the dog using argon green laser photocoagulation. *Curr Eye Res* 1995; 14: 63-70
68. Webb R, Hughes G: Scanning Laser Ophthalmoscope. *IEEE Trans Biomed Eng* 1981; 28: 488-492
69. Weinberger D, Axer-Siegel R, Landau D, Yassur Y: Retinal thickness variation in the diabetic patient measured by the retinal thickness analyser. *Br J Ophthalmol* 1998; 82: 1003-1006
70. Yoneya S, Iijima M, Saito T, Deguchi T: Improved indocyanine green angiography and early dye-filling pattern of the choroids. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35(Suppl) :1402
71. Yoneya S, Komatsu Y, Mori K, Deguchi T, Saitoh T, Young-Duvall J: The improved image of indocyanine green angiography in young healthy volunteers. *Retina*1998; 18: 30-36

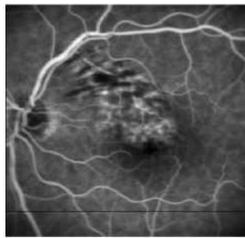
Abbildungen zum Ergebnisteil:

Dreidimensionale Angiographien

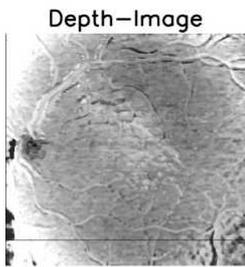
in Großformat

Abb. 3.3.1 A)

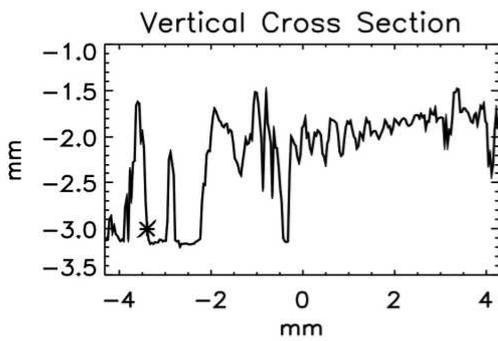
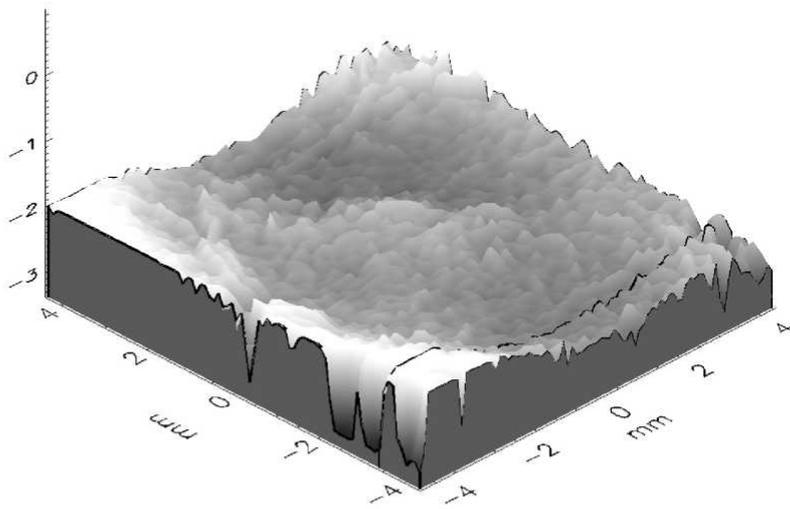
VAT



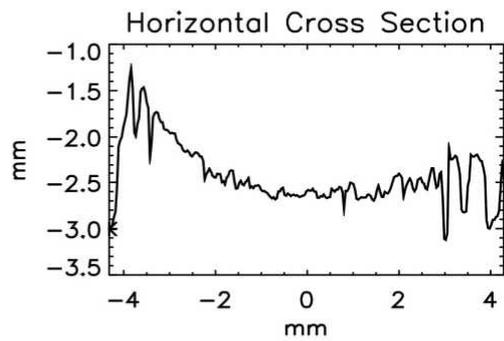
Intensity-Image



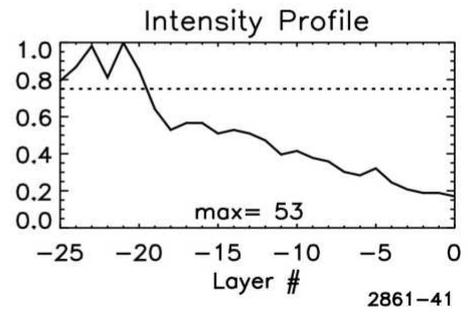
Depth-Image



Vertical Cross Section



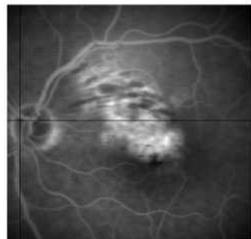
Horizontal Cross Section



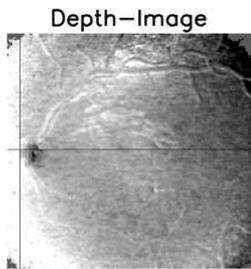
Tue Jan 21 18:08:49 2003

Abb. 3.3.1 B)

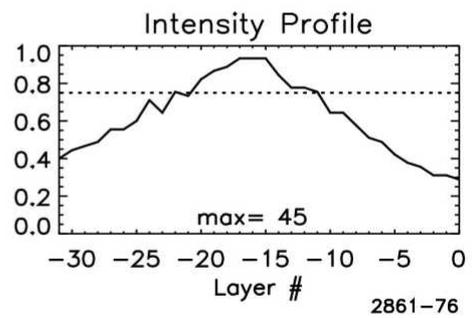
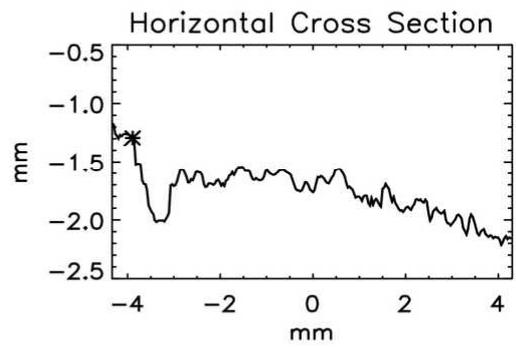
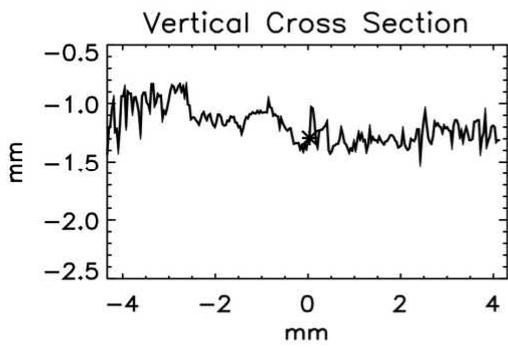
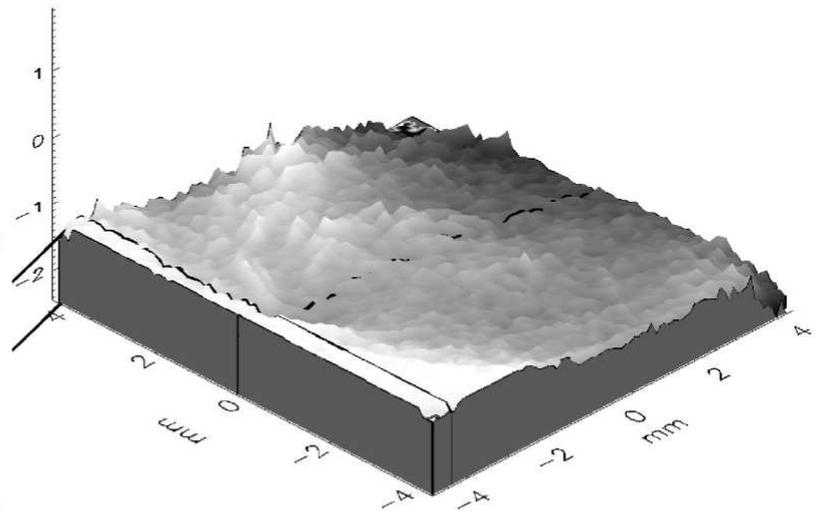
VAT



Intensity-Image



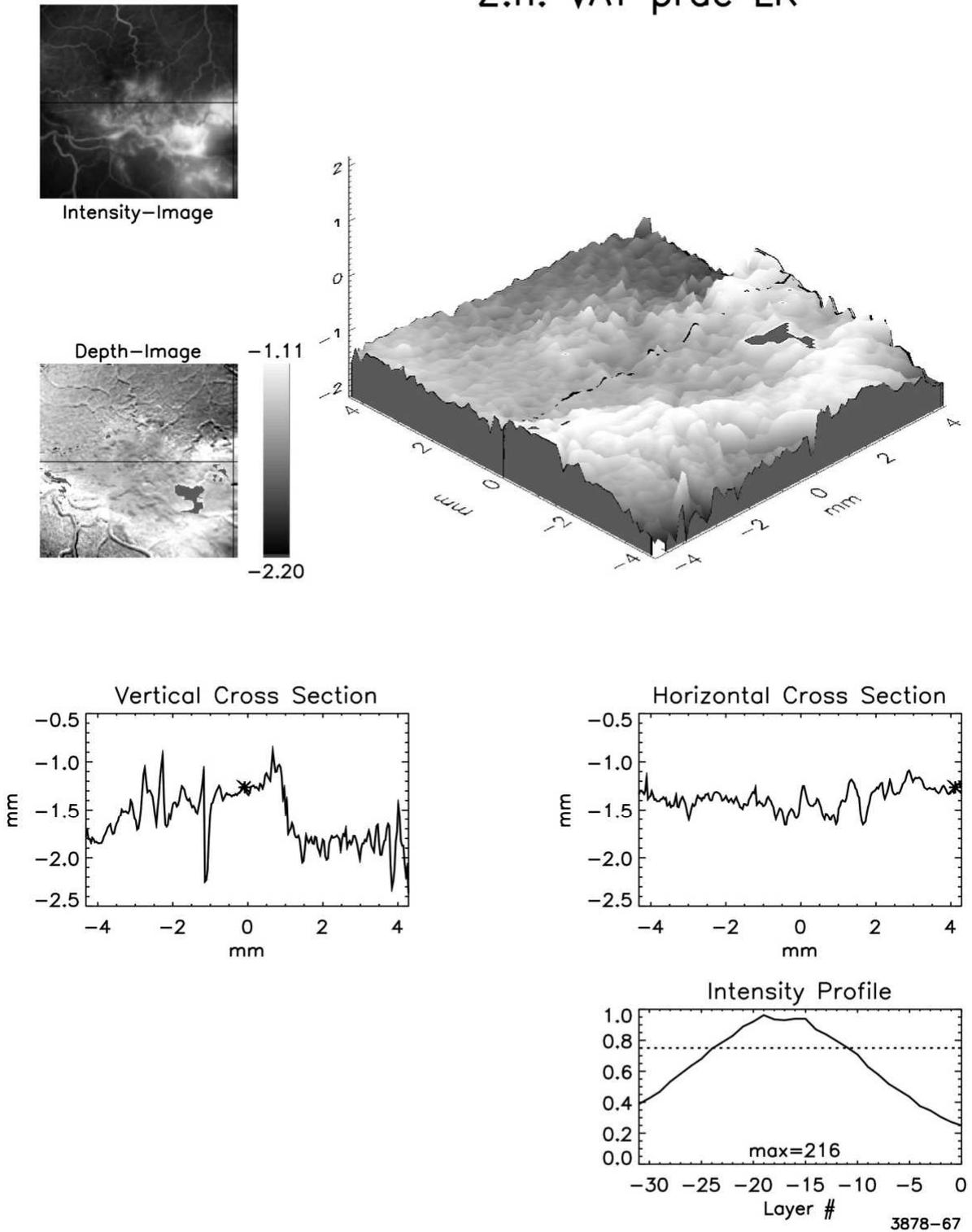
Depth-Image



Tue Jan 21 19:07:59 2003

Abb. 3.3.2

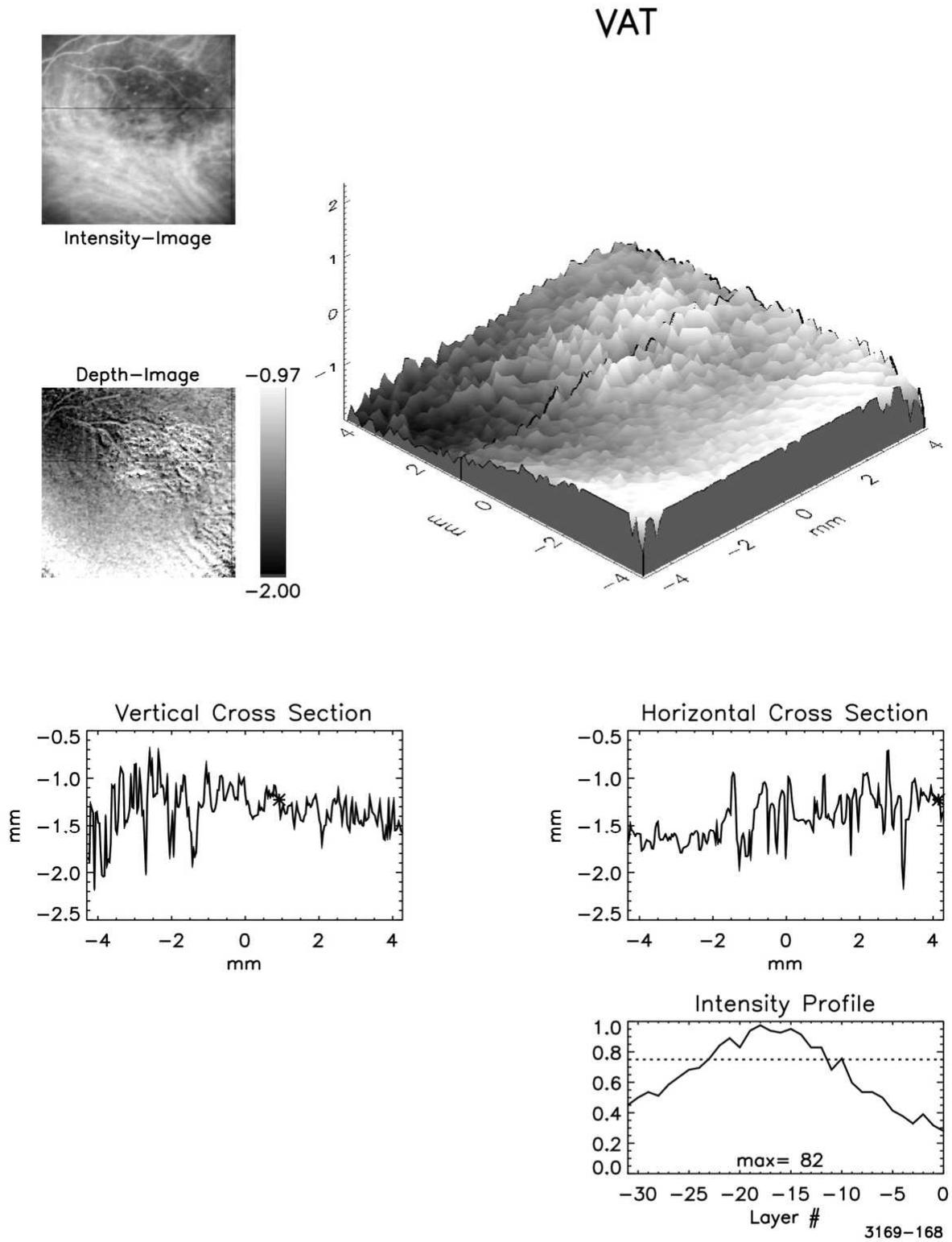
Z.n. VAT prae LK



3878-67

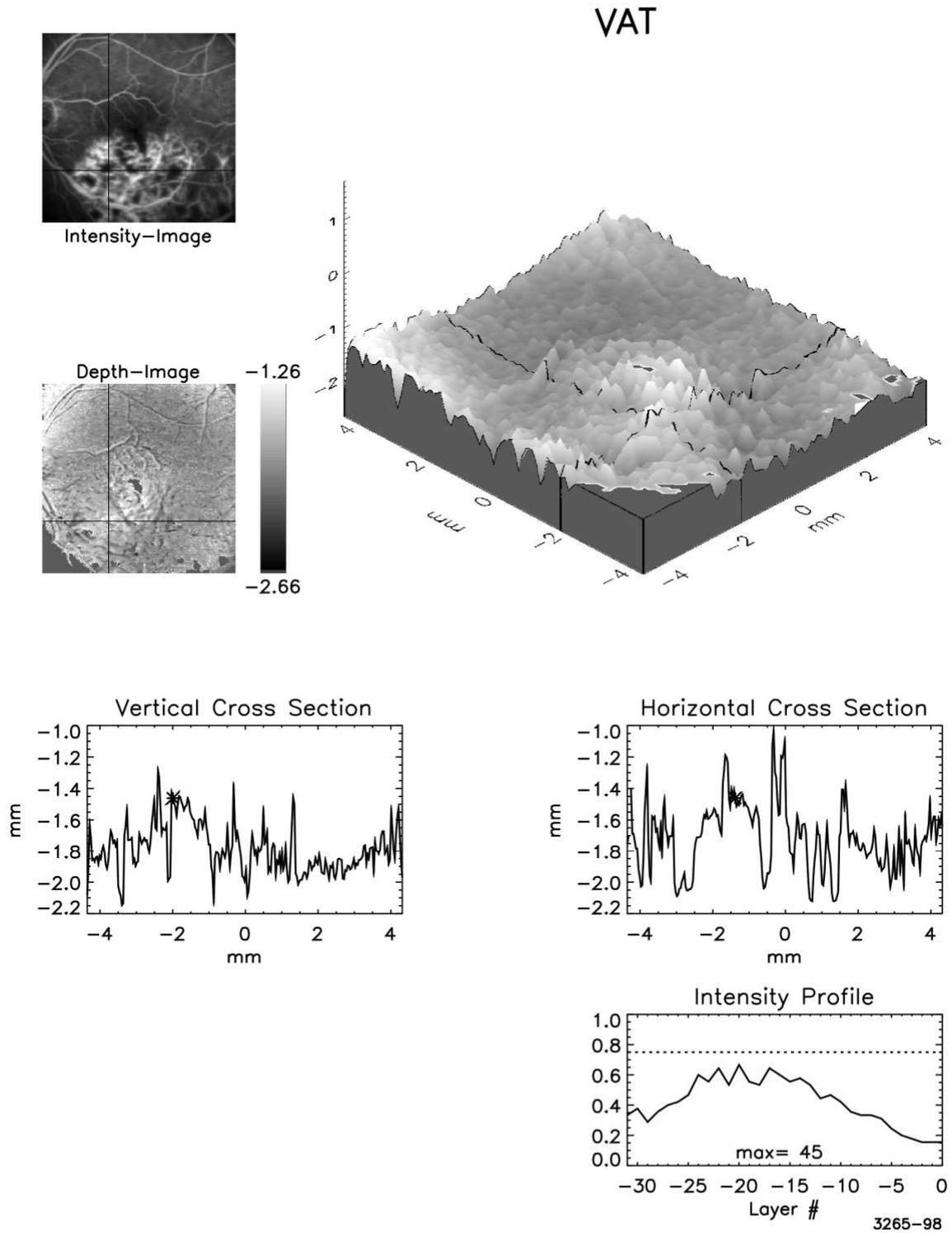
Tue Jan 21 18:13:18 2003

Abb. 3.3.3



Tue Jan 21 18:17:15 2003

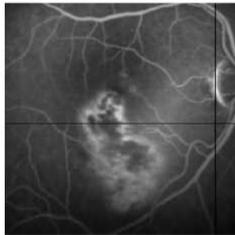
Abb 3.3.4



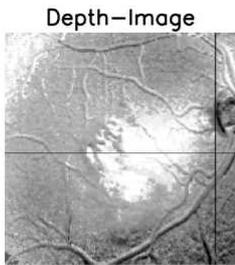
Tue Jan 21 18:20:27 2003

Abb. 3.3.5 A)

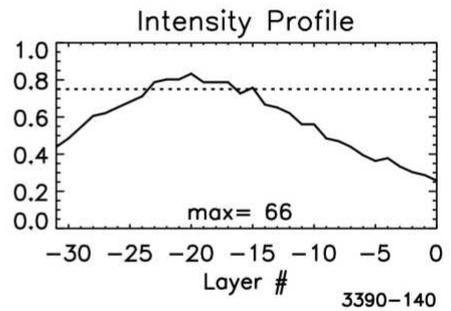
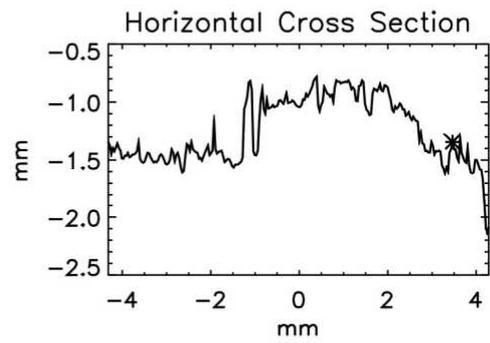
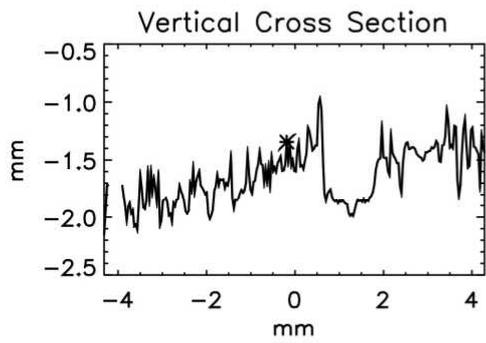
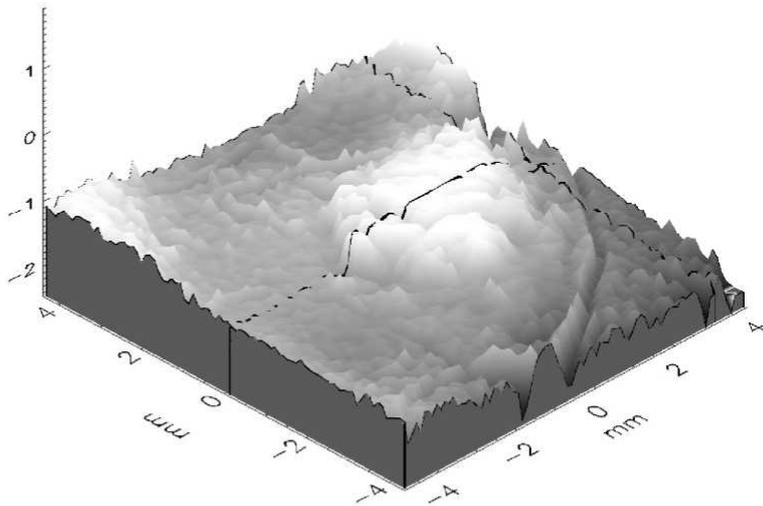
VAT



Intensity-Image

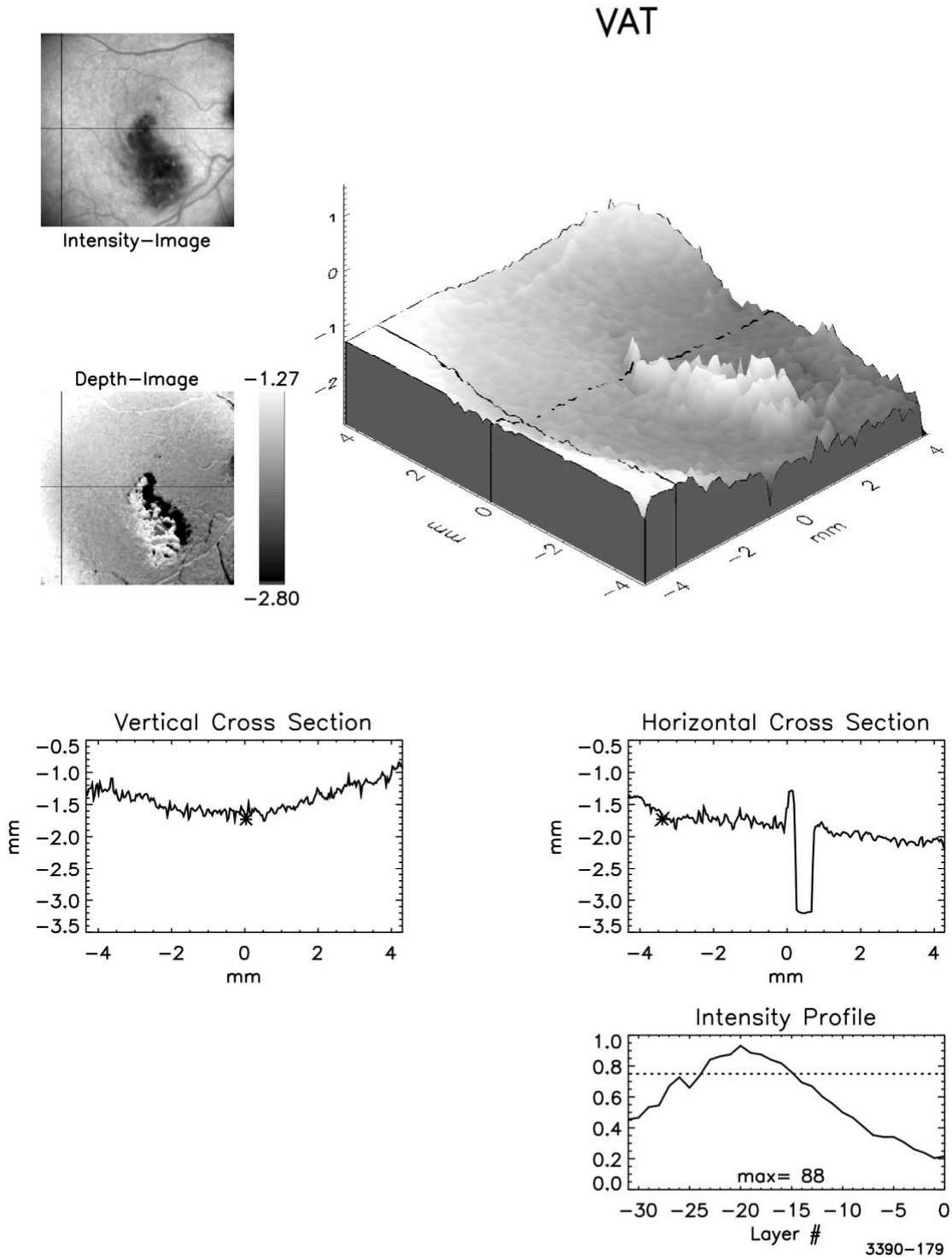


Depth-Image



Tue Jan 21 18:22:57 2003

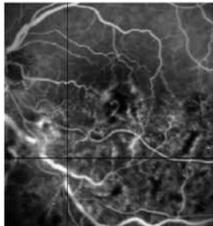
Abb. 3.3.5 B)



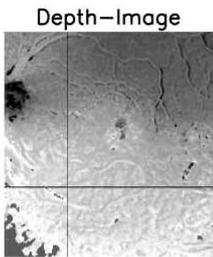
Tue Jan 21 18:40:11 2003

Abb. 3.3.6 A)

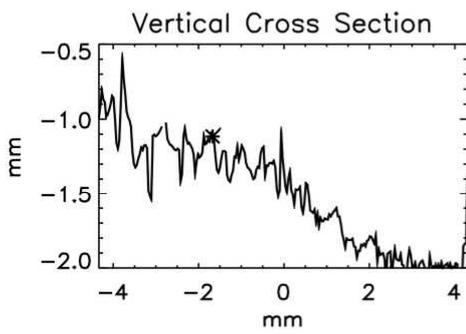
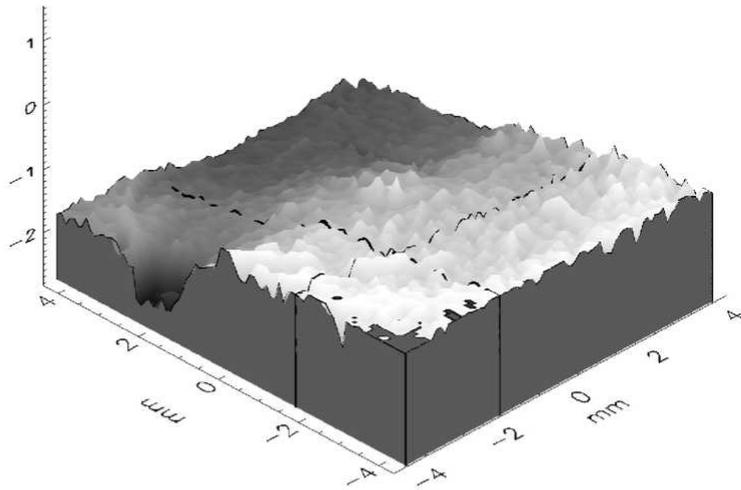
Venenasthrombose



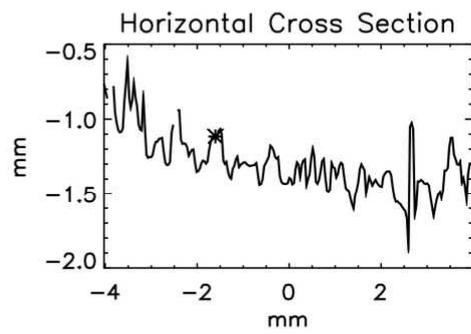
Intensity-Image



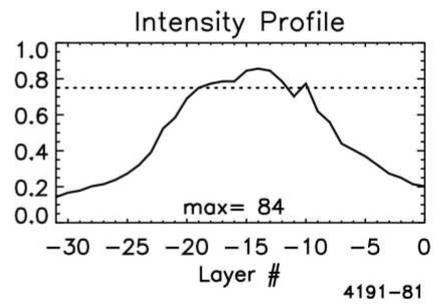
Depth-Image



Vertical Cross Section



Horizontal Cross Section

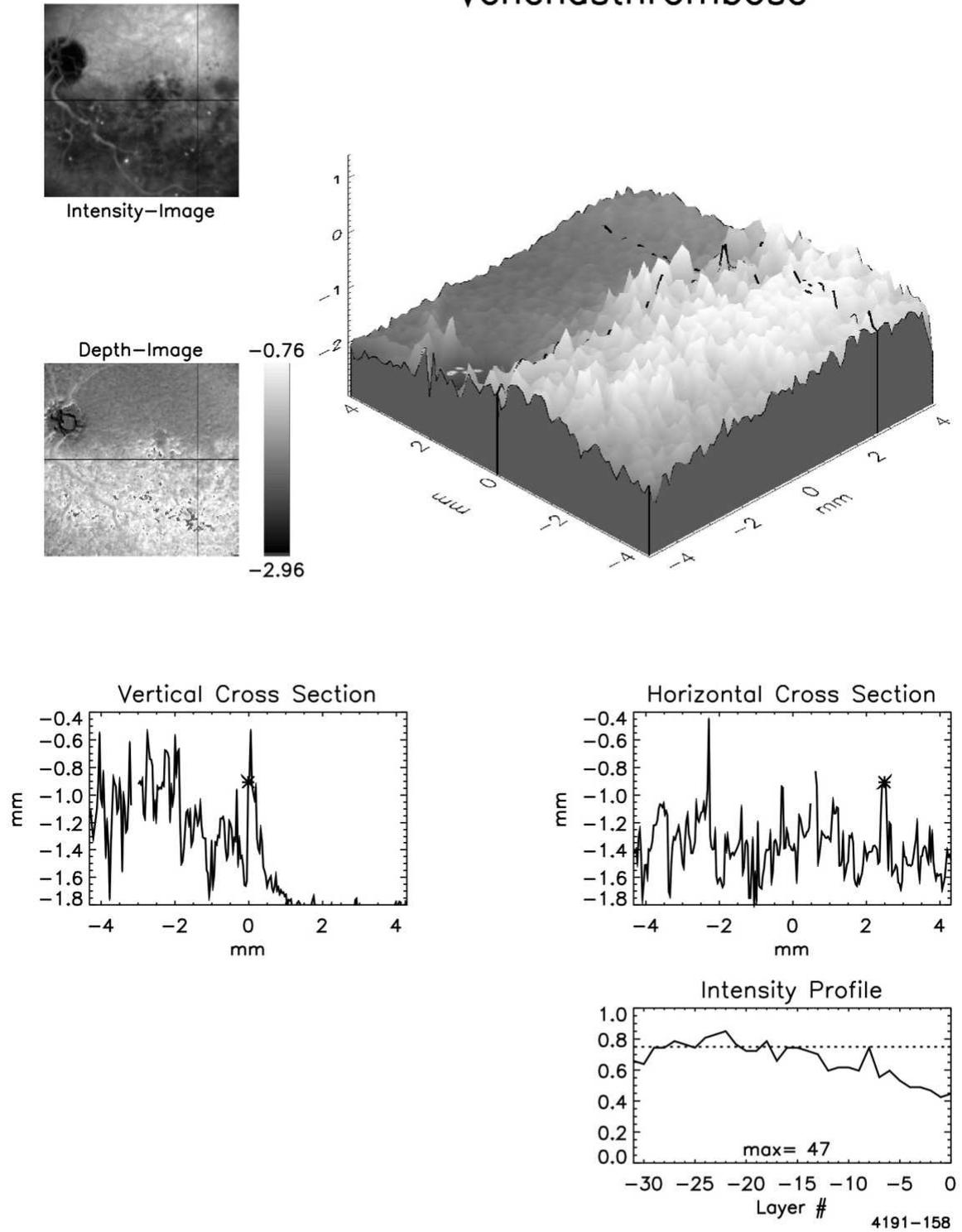


Intensity Profile

Tue Jan 21 18:48:41 2003

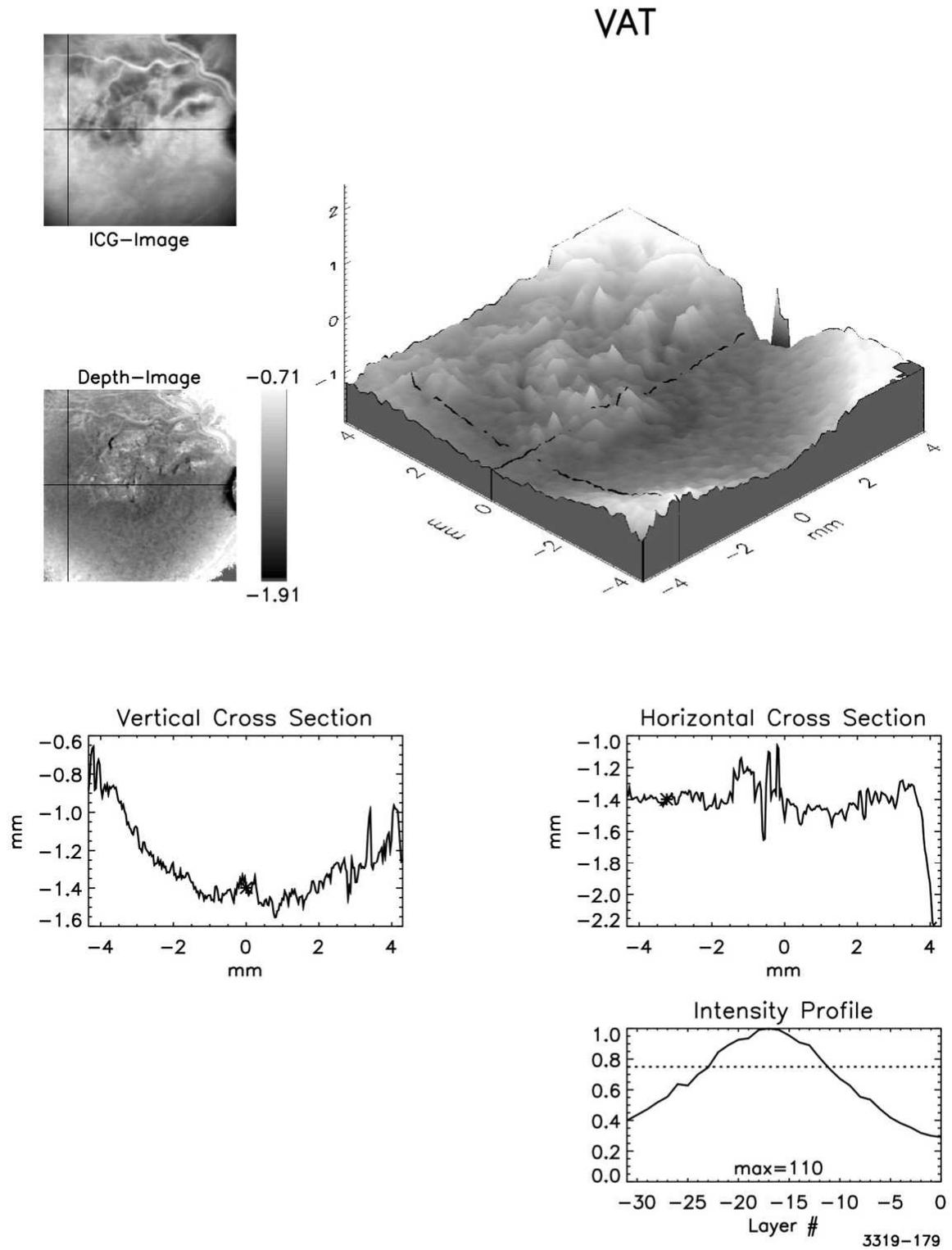
Abb. 3.3.6 B)

Venenasthrombose



Tue Jan 21 18:47:02 2003

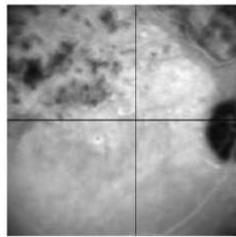
Abb 3.3.7 A)



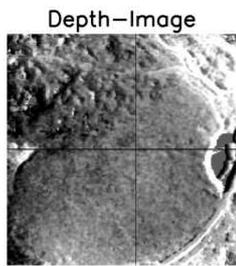
Tue Jan 21 18:55:27 2003

Abb 3.3.7 B)

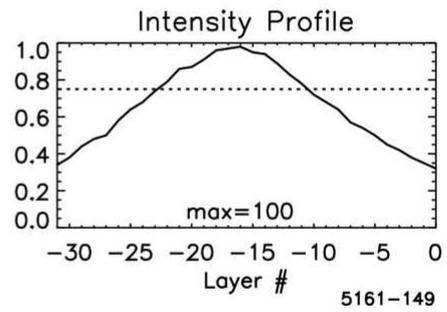
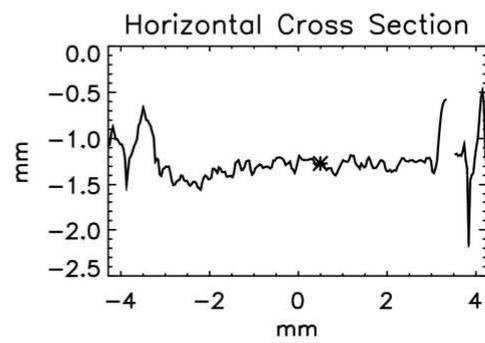
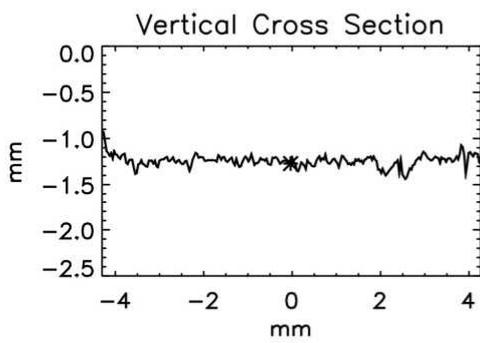
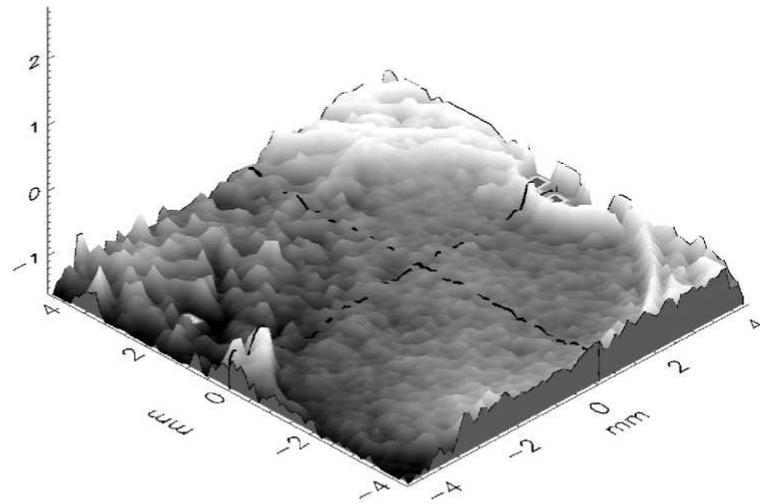
Z.n. VAT, Z.n. LK



Intensity-Image



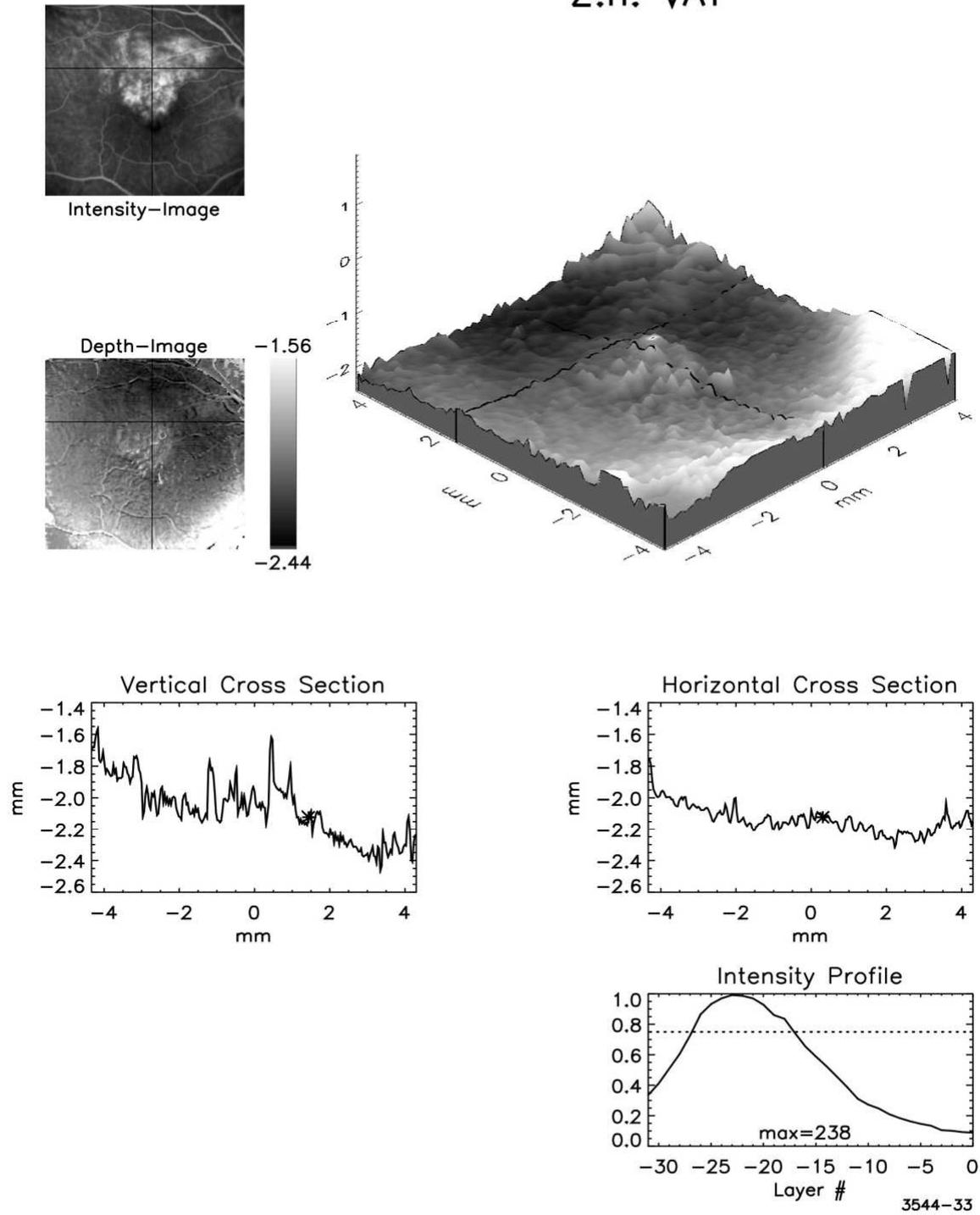
Depth-Image



Tue Jan 21 19:38:48 2003

Abb. 3.3.8 A)

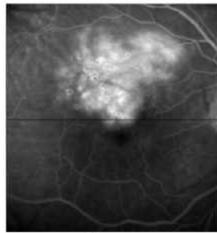
Z.n. VAT



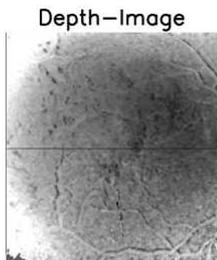
Tue Jan 21 19:01:37 2003

Abb. 3.3.8 B)

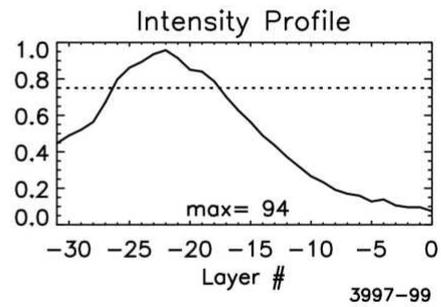
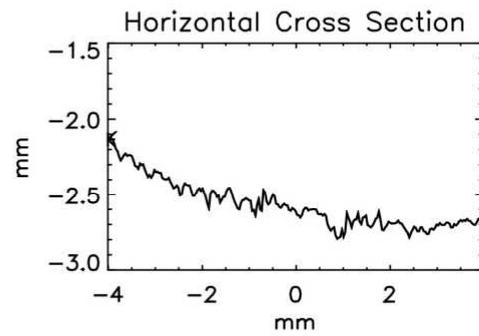
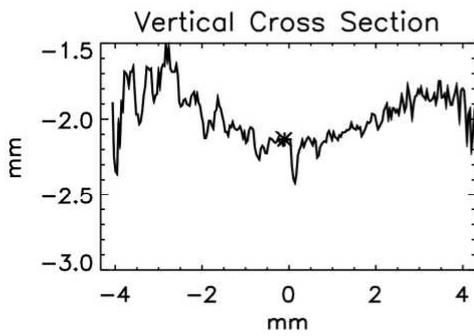
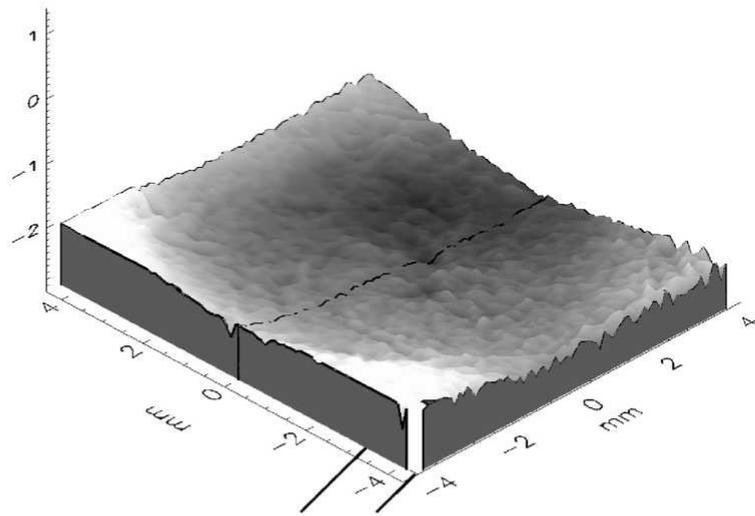
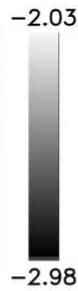
Z.n. VAT



Intensity-Image



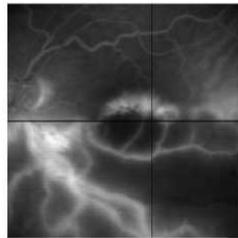
Depth-Image



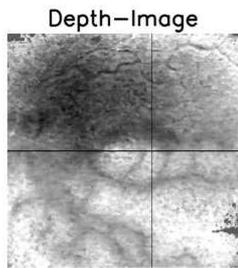
Tue Jan 21 19:24:27 2003

Abb. 3.3.9 A)

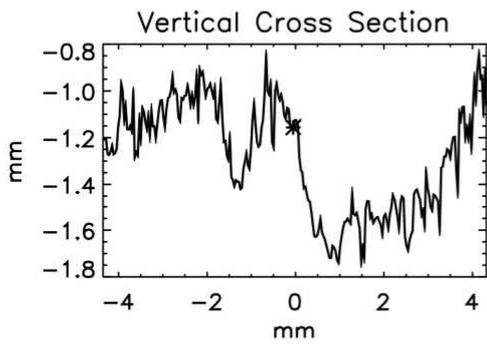
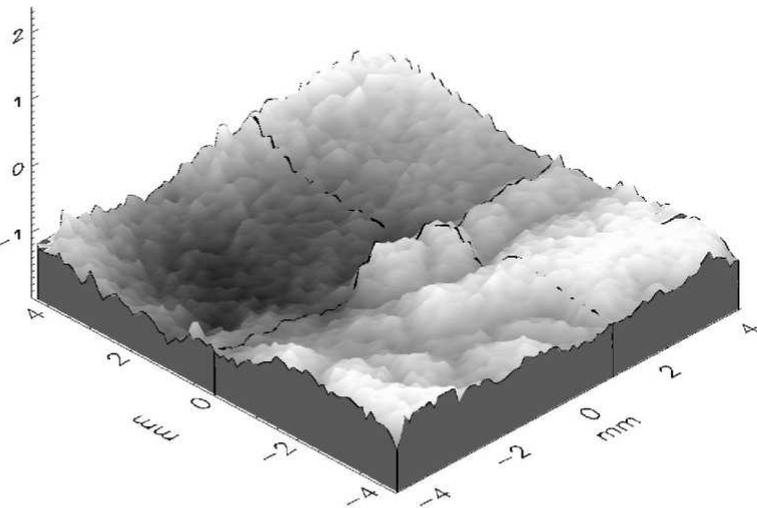
VAT



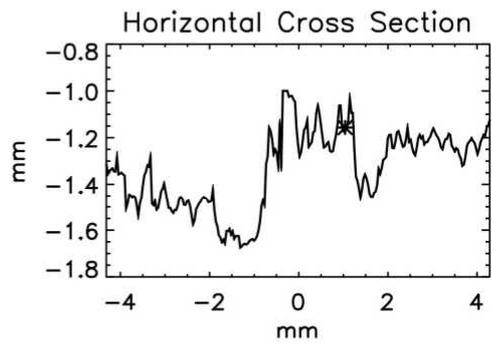
Intensity-Image



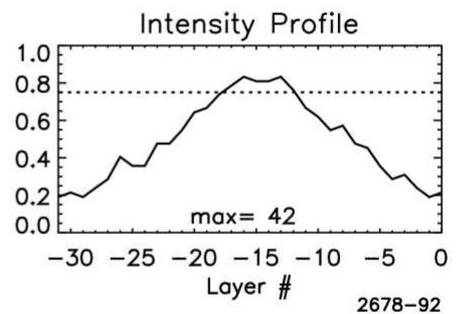
Depth-Image



Vertical Cross Section



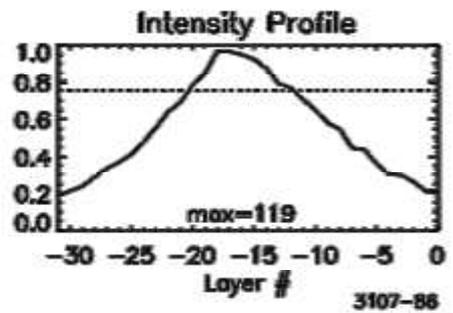
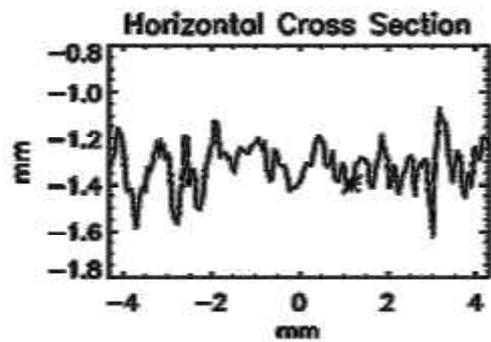
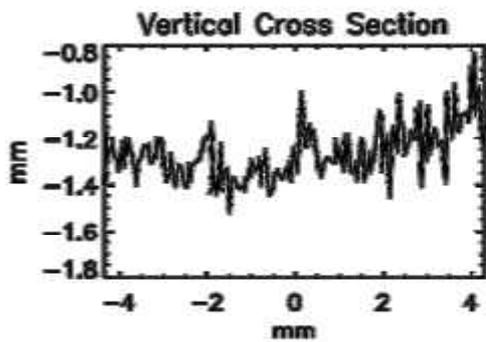
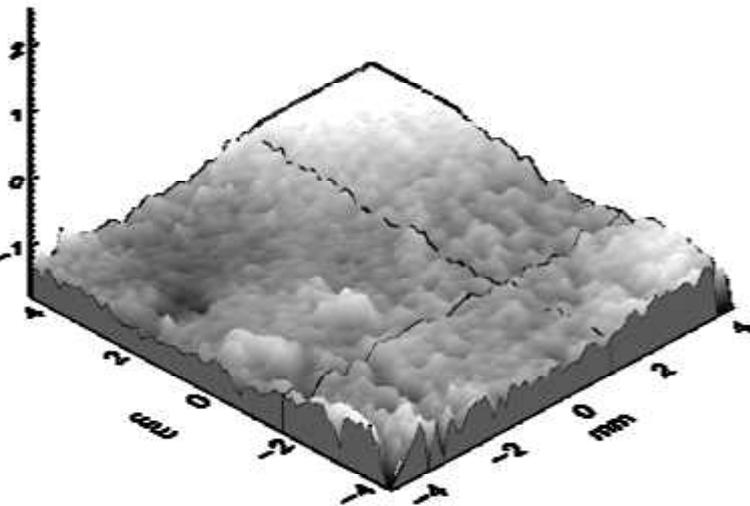
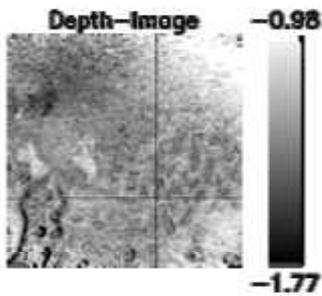
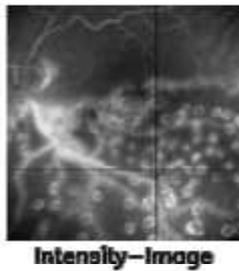
Horizontal Cross Section



Tue Jan 21 19:30:31 2003

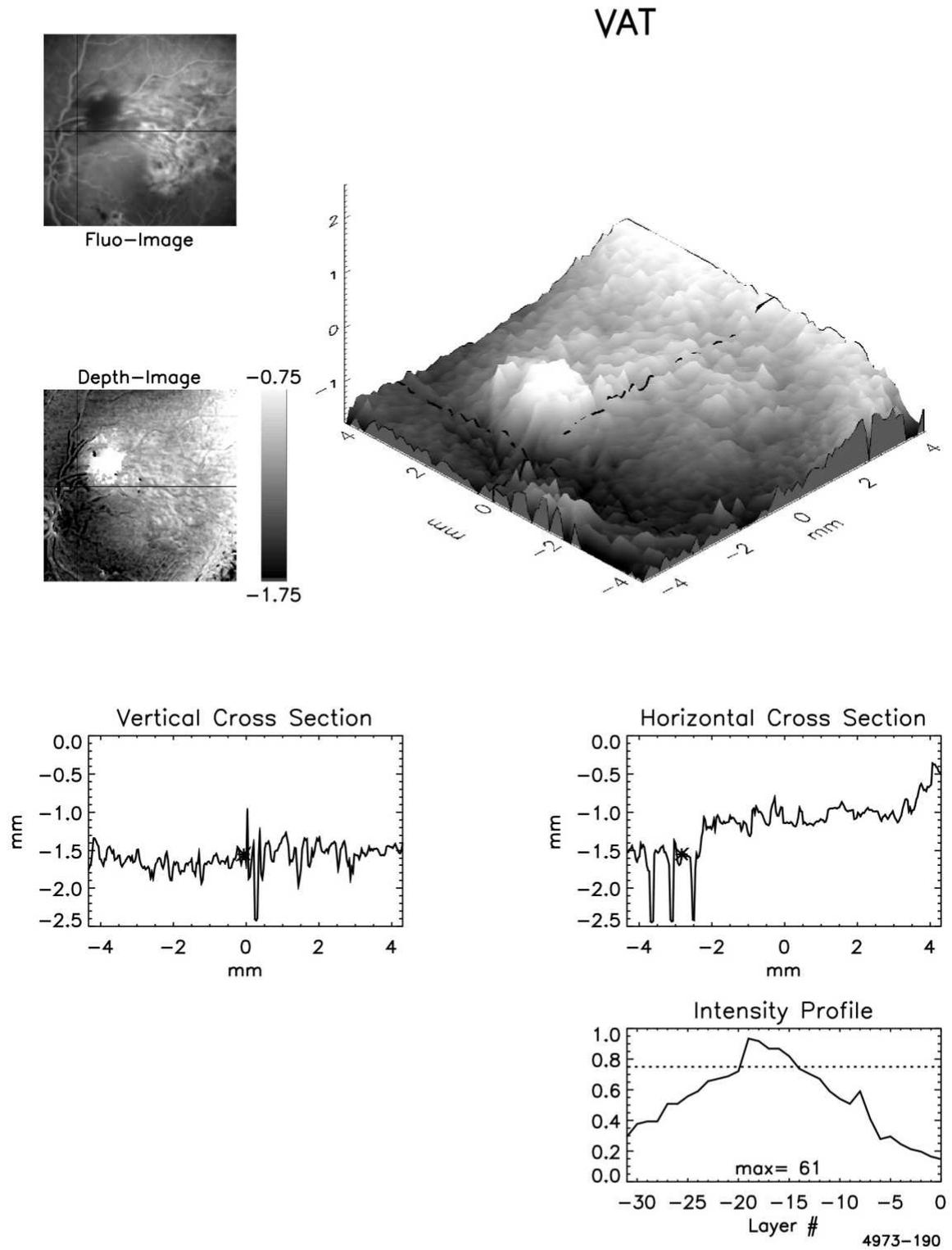
Abb. 3.3.9 B)

Z.n. VAT



Tue Jan 21 19:32:19 2003

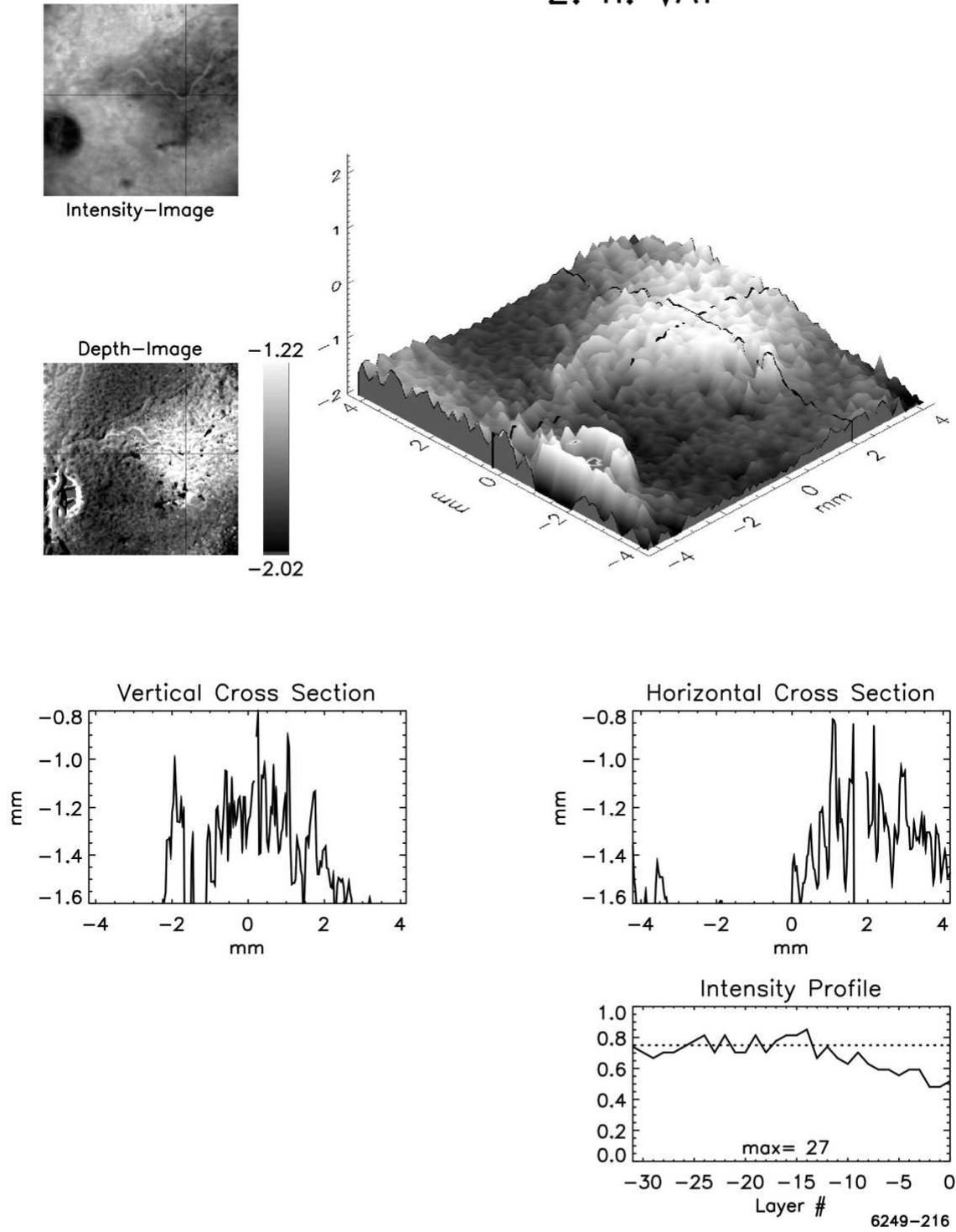
Abb. 3.3.10 A)



Tue Jan 21 19:36:53 2003

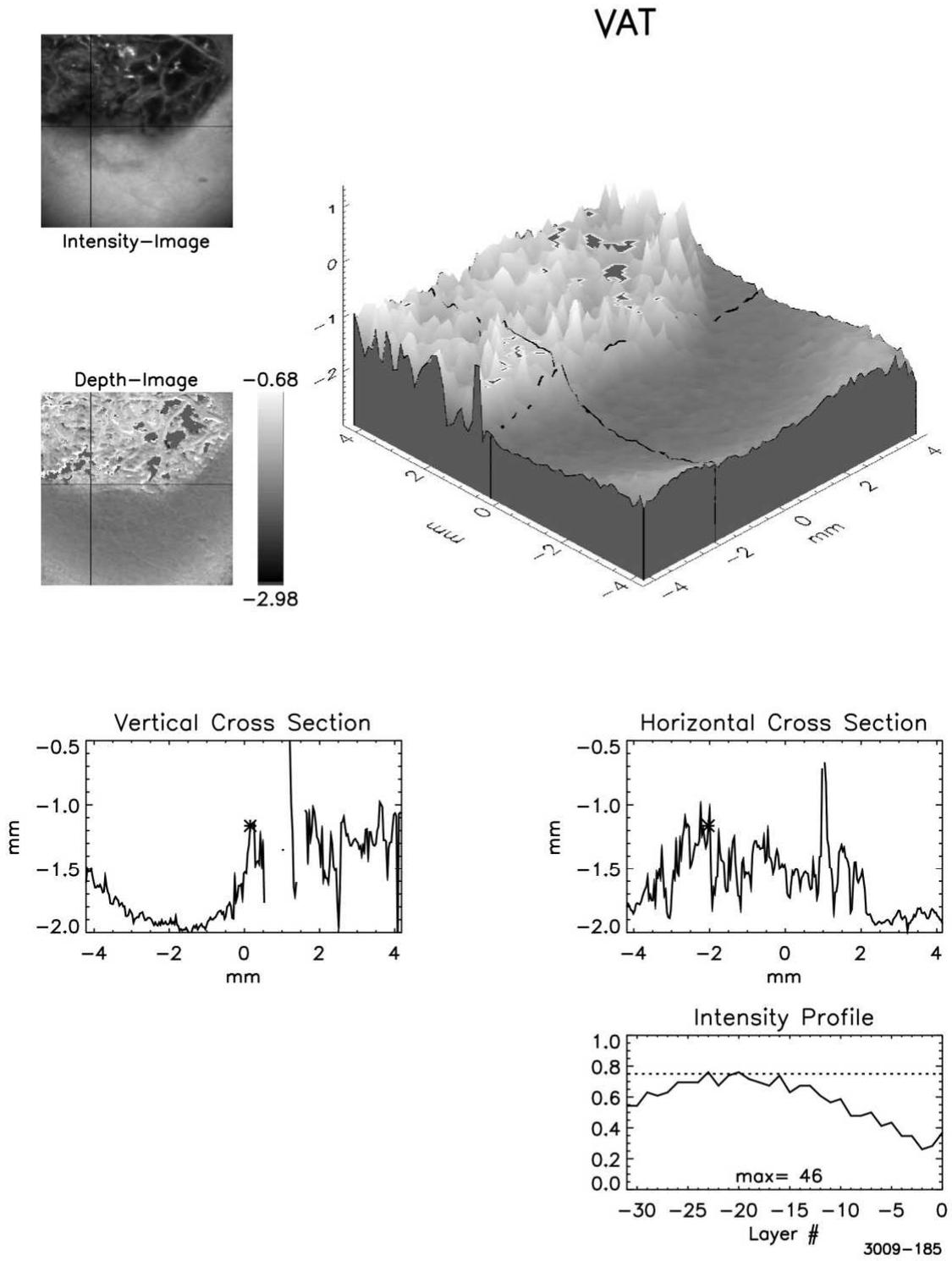
Abb. 3.3.10 B)

Z. n. VAT



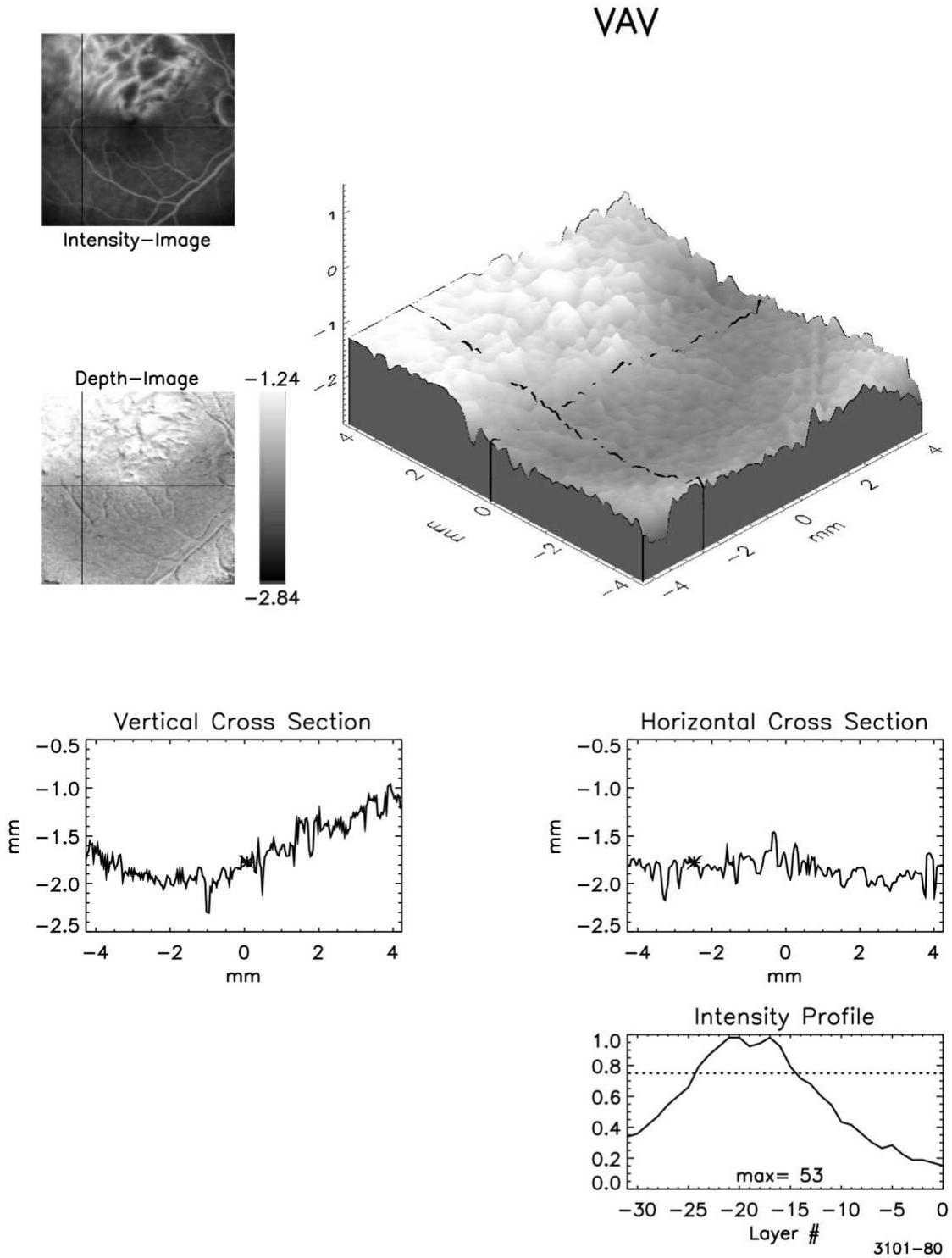
Tue Jan 21 19:54:17 2003

Abb. 3.3.11 A)



Tue Jan 21 19:57:36 2003

Abb. 3.3.11 B)



Tue Jan 21 20:00:05 2003

7. Danksagungen

Ich danke zunächst meiner Doktormutter, Fr. Prof. Schmidt-Erfurth, für das Thema sowie für ihre Ratschläge und ihre immer freundliche Unterstützung. Ferner danke ich Herrn Prof. Dr. med. H. Laqua, Direktor der Klinik für Augenheilkunde für die Überlassung des Arbeitsplatzes und des Materials, sowie der Patientenakten. Besonderer Dank gilt auch Dres. Michels für ihre Hilfe. Den Patienten danke ich für ihre Geduld bei den Untersuchungen. Außerdem würde ich gerne meiner Familie für ihre ständige Unterstützung in jeglicher Hinsicht, ihre Geduld, Zuversicht und ihr Vertrauen danken.



8. Curriculum Vitae

Kira Hillmann

1. Persönliche Daten:

Geburtsdatum: 02.04.1977
Geburtsort: Walsrode
Adresse: 1.Klotzeburg 10
27336 Rethem/Aller
Deutschland
2.28 A Eric Street
Cottesloe
6011, Western Australia, Perth
Telefon: 0061-08-9284 2517
mobil: 0422-016 339
e-mail: kirra75@web.de

2. Ausbildung:

Abitur: März 1996
Studium der Medizin:
Medizinische Universität zu Lübeck: Beginn: Oktober 1996
Physikum: WS 1998/1999
1. Staatsexamen: WS 1999/2000
2. Staatsexamen: SS 2002
Medizinische Hochschule Hannover: 3. Staatsexamen: Nov. 2003
Gesamtnote: 1.66

Auslandsaufenthalte:

- 1) 6 Wochen Famulatur in Trondheim, Norwegen 2000
- 2) 4 Wochen Famulatur in Brisbane, Australien 2001
- 3) 4 Monate PJ in Brisbane und Sydney, Australien 2003

Dissertation:

Annahme des Themas nach Abschluss des 1. Staatsexamens,
unter Aufsicht von Fr. Prof. Schmidt-Erfurth, in der Klinik für Augenheilkunde
des Uniklinikums Lübeck.

3. Beruflicher Werdegang

Ableistung des AiP in Plymouth, Devon, Südengland (Januar 2004 bis Januar
2005, Derriford Hospital).

Zur Zeit Resident Medical Officer in Perth, West Australien (King Edward Memorial
Hospital).

