

Aus der Klinik für Augenheilkunde  
(Prof Dr. med H. Hoerauf)  
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Prognostische Bedeutung einer  
hyperreflektiven Bande zwischen innerer  
und äußerer Netzhaut in der OCT bei  
retinalen Zentralvenenverschlüssen**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizinischen Fakultät der  
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

**Andrea Sheila Büchel**

aus

Fulda

Göttingen 2021

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück

### **Betreuungsausschuss**

Betreuer/in: PD Dr. med. Ch. van Oterendorp

### **Prüfungskommission**

Referent/in: PD Dr. med. Ch. van Oterendorp

Ko-Referent/in: PD Dr. med. M. S. Ernst

Pomotor-Vertretung Prof. Dr. T. Meyer

Datum der mündlichen Prüfung: 01.06.2023

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Prognostische Bedeutung einer hyperreflektiven Bande zwischen innerer und äußerer Netzhaut in der OCT bei retinalen Zentralvenenverschlüssen" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den 22.11.2021

.....  
(Unterschrift)

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>III</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>IV</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>V</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1 Der retinale Venenverschluss.....	1
1.2 Die optische Kohärenztomographie (OCT).....	6
1.3 Die prominente mittlere Grenzmembran (pMLM).....	10
1.4 Fragestellung der Dissertation.....	12
<b>2 Material und Methoden .....</b>	<b>13</b>
2.1 Studiendesign .....	13
2.2 Auswertung des klinischen Verlaufs .....	14
2.3 Einteilung in bzgl. Vorliegen einer akuten Ischämie und chronischen/sekundären Ischämie .....	15
2.4 Bildanalyse der SD-OCT-Aufnahme: Segmentierung .....	16
2.5 Bildanalyse der SD-OCT-Aufnahme: Bestimmung der Reflektivität.....	18
2.6 Endpunkte .....	23
2.7 Statistik .....	24

<b>3</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>25</b>
3.1	Probanden.....	25
3.2	Demographische Daten .....	25
3.3	Bezug der pMLM auf den Visus (Ausgangs- und Endvisus) .....	26
3.4	Abhängigkeit des Ausgangsvisus und der pMLM von den Kovariablen Alter und Geschlecht .....	28
3.5	Korrelation zwischen mittlerer Netzhautdicke, pMLM und Visus .....	30
3.6	Korrelation des Visus und der pMLM mit der Anzahl an Anti-VEGF-Injektionen im ersten Jahr .....	31
3.7	Normierte MLM-Reflektivität mit ischämischem ZVV im Vergleich zu Patienten mit nicht ischämischem ZVV.....	33
<b>4</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>35</b>
4.1	Datenerhebung.....	35
4.2	Auswahl der Parameter zur pMLM-Quantifizierung.....	36
4.3	Der Visus .....	36
4.4	Einfluss der pMLM auf das ZMÖ .....	38
4.5	Die pMLM bei akuter Ischämie.....	39
4.6	Die pMLM in Bezug auf ischämische und nicht-ischämische ZVV .....	39
4.7	Stärken und Limitationen der Studie .....	42
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>43</b>
<b>6</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>44</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>50</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schichten der Netzhaut im SD-OCT B-Scan entsprechend Tabelle 1 .....	9
Abbildung 2: Bildgebung mit dem SD-OCT .....	16
Abbildung 3: Segmentierung des OCT-Schnitts und Darstellung wichtiger Strukturen .....	17
Abbildung 4: Markierung der Grenzen des MLM-Zielbereiches und des RPE-Zielbereiches	18
Abbildung 5: Markierung der hellsten Pixel in rot .....	19
Abbildung 6: Formel zur Normierung der Reflektivität der MLM .....	19
Abbildung 7: Formel zur Ausdehnung der pMLM .....	20
Abbildung 8: kumulative Verteilungskurven der $nR_{MLM}$ über alle B-Scans .....	21
Abbildung 9: Darstellung der normierten Reflektivität im OCT .....	22
Abbildung 10: Zusammenhang zwischen der pMLM und dem Ausgangsvisus .....	26
Abbildung 11: Korrelation zwischen der pMLM und dem Endvisus .....	27
Abbildung 12: Vergleich zwischen Anfangs- und Endvisus .....	27
Abbildung 13: Zusammenhang zwischen dem Ausgangsvisus und dem Alter .....	28
Abbildung 14: Korrelation zwischen dem Geschlecht und dem Ausgangsvisus .....	28
Abbildung 15: Abhängigkeit zwischen der pMLM und dem Alter .....	29
Abbildung 16: statistischer Zusammenhang zwischen pMLM und Geschlecht .....	29
Abbildung 17: Korrelation zwischen mittlerer Netzhautdicke und pMLM .....	30
Abbildung 18: Ausgangs- und Endvisus in Zusammenhang mit der Netzhautdicke .....	30
Abbildung 19: Zusammenhang zwischen Ausgangsvisus und Injektionen mit Anti-VEGF .	31
Abbildung 20: Korrelation mit dem Endvisus und der Anzahl an erhaltenen Injektionen .	31
Abbildung 21: Zusammenhang zwischen der Ausdehnung der pMLM und der Spritzenanzahl .....	32
Abbildung 22: Zusammenhang zwischen der akuten Ischämie und der pMLM .....	34
Abbildung 23: Korrelation zwischen pMLM und ZVV-Typen .....	34

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Netzhautaufbau .....	8
Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien .....	13
Tabelle 3: Endpunkte der Studie .....	23
Tabelle 4: Übersicht Alter und Geschlecht .....	25
Tabelle 5: Übersicht der Patientin mit initialer Ischämie und sekundärer Ischämie.....	33
Tabelle 1A: Relevante Messergebnisse und Einteilung in ischämische oder nicht- ischämische Komponente.....	44
Tabelle 2A: Beobachtungszeitraum und Messergebnisse, die die Einteilung zu einem ischämischen oder nicht-ischämischen ZVV begründen.....	46

## Abkürzungsverzeichnis

Anti-VEGF	Anti-vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor / <i>Anti Vascular Endothelial Growth Factor</i>
AMD	Altersbedingte Makuladegeneration
ASNV	Anteriore Segment Neovaskularisation
AVV	Astvenenverschluss
CRVO	<i>Central Retinal Vein Occlusion</i>
CWS	<i>Cotton-Wool-Spots</i> / Cotton-Wool-Herde
DRIL	<i>Disorganization of Retinal Inner Layers</i> / Disorganisation der inneren Netzhautschichten
ERG	Elektroretinographie
FAG	Fluoreszeinangiographie
MLM	<i>Middle Limiting Membrane</i> (mittlere Grenzmembran)
nR <sub>MLM</sub>	Normierte MLM-Reflektivität
OCT	Optische Kohärenztomographie
PD	Papillendurchmesser
pMLM	<i>Prominent Middle Limiting Membrane</i> (prominente mittlere Grenzmembran)
RAPD	Relativer Afferenter Pupillendefekt
RPE	Retinales Pigmentepithel
RVV	Retinalvenenverschluss
SD	<i>Spectral Domain</i>
SLO	<i>Scanning Laser Ophthalmoscopy</i>
TD	<i>Time Domain</i>
ZAV	Zentralarterienverschluss
ZMÖ	Zystoides Makulaödem
ZVV	Zentralvenenverschluss



# 1 Einleitung

## 1.1 Der retinale Venenverschluss

Der retinale Venenverschluss (RVV) ist die zweithäufigste retinale Gefäßerkrankung nach der diabetischen Retinopathie und führt häufig zu einem schmerzlosen Visusverlust. Neben der Entstehung eines zystoiden Makulaödems (ZMÖ), als Hauptursachen der Sehverschlechterung beim RVV, können schwerwiegende Komplikationen im Rahmen der retinalen Ischämie auftreten und diese im schlimmsten Falle zur Erblindung führen (Glacet-Bernard et al. 1996). Dazu gehören unter anderem die pathologische Angiogenese, das rubeotische Sekundärglaukom oder Glaskörperblutungen (Lang et al. 2008; Hayreh et al. 2011).

Weltweit sind ca. 16 Millionen Menschen von einem RVV betroffen. Die Prävalenz für einen Zentralvenenverschluss (ZVV) liegt bei 0,8 pro 1000 Einwohner, die für einen Astvenenverschluss (AVV) bei 4 - 5 pro 1000 Einwohner. Bei Männern und Frauen ist die Prävalenz ähnlich hoch und nimmt mit steigendem Alter zu (Rogers et al. 2010). Die Inzidenz, die Anzahl der Neuerkrankungen innerhalb von 15 Jahren, wird für einen ZVV kumulativ mit 0,5 % und für einen AVV mit 1,8 % angegeben (Klein et al. 2008). Ein RVV tritt gleich häufig im rechten und linken Auge auf.

Risikofaktoren für einen RVV sind die, die auch für die Arteriosklerose gelten (O'Mahoney et al. 2008). Darüber hinaus kann ein RVV auch als Folge von Entzündungen, von Vasospasmen oder von Kompressionen auftreten (Yen et al. 2013). Patienten mit einem RVV in einem Auge haben ein Risiko von ca. 1 % innerhalb von zwei Jahren einen wiederholten RVV in demselben Auge zu bekommen. Ein Prädiktor dafür, einen Venenverschluss an einem Auge zu entwickeln, ist ein RVV im kontralateralen Auge. Einen erneuten RVV im kontralateralen Auge zu entwickeln kann mit einem Risiko von ca. 8 % innerhalb von zwei Jahren beschrieben werden (Hayreh et al. 1994; CVOS-Group 1997).

Im Allgemeinen kann man den RVV zunächst nach der betroffenen Fläche einteilen. Es kann ein ZVV von einem Hemi-ZVV und einem AVV unterschieden werden. Diese Einordnung ist abhängig davon, wo die Behinderung bzw. der Verschluss im venösen Abflussgebiet liegt. Beim ZVV liegt das Abflusshindernis auf Höhe der *Lamina cribrosa*,

d. h. im Bereich des Sehnerveneintritts in das Auge, oder direkt dahinter. Retinale Blutungen können in allen vier Quadranten des Fundus gesehen werden. Beim Hemi-ZVV hingegen liegt die Behinderung in nur einem der zwei Äste der *Vena centralis retinae*. Hier können Einblutungen entweder in der oberen oder unteren Netzhaut-Hemisphäre beobachtet werden. Der AVV tritt häufig an Gefäßkreuzungen auf und zeigt dementsprechend Fundusblutungen im zugehörigen drainierenden Gebiet (Hayreh 1994; Karia 2010). Er kann in einen Hauptastverschluss, bei dem mindestens ein Viertel der Retina betroffen ist, oder in einen makulären AVV eingeteilt werden. Hier ist nur die Makula involviert (Hayreh 1994).

Jeder RVV-Typ kann zusätzlich in zwei Subtypen unterteilt werden. Für den ZVV und Hemi-ZVV gilt die Einteilung in einen ischämischen und nicht-ischämischen Typ (Hayreh 1994). Der ischämische ZVV bzw. ischämische Hemi-ZVV ist durch großflächige kapilläre Perfusionsdefizite gekennzeichnet, weshalb man den ischämischen Typ auch als nicht-perfundierter ZVV bzw. nicht-perfundierten Hemi-ZVV bezeichnet.

Auch wenn sich die definitive Einteilung in einen ischämischen oder nicht-ischämischen ZVV bzw. Hemi-ZVV gelegentlich erst im Verlauf sicher festlegen lässt, ist die Einteilung bereits zu Beginn der Erkrankung essentiell, da sich die Prognose des Endvisus und die Rate an Komplikationen für die beiden Typen wesentlich unterscheidet (Quinlan et al. 1990; Hayreh et al. 2011). Beim ischämischen ZVV ist das Risiko für Neovaskularisationen im anterioren Segment des Auges in den ersten sieben Monaten nach dem Geschehen am höchsten. Okuläre Neovaskularisationen sind zu 67 % mit einem ischämischen ZVV assoziiert (Hayreh et al. 1983). Die frühe Einteilung in den ischämischen und nicht-ischämischen Typ hat daher entscheidenden Einfluss auf die weitere Therapie, da bei einem ischämischen RVV eine retinale Photokoagulation des minderperfundierten Netzhautareal notwendig wird, um die Ischämie zu behandeln und damit o. g. Komplikationen zu verhindern. Zusätzlich ist es wichtig, dass alle Patienten mit einem ZVV regelmäßig nachkontrolliert werden, denn ein nicht-ischämischer ZVV kann in bis zu 34 % innerhalb von 3 Jahren in einen ischämischen ZVV übergehen (McIntosh et al. 2010).

Die Unterscheidung in ischämisch und nicht-ischämisch kann durch verschiedene diagnostische Tests erfolgen. Einerseits gibt es funktionelle Tests, zu denen der Sehtest (Bestimmung des bestkorrigierten Visus), die Gesichtsfelduntersuchung (Perimetrie), der Wechselbeleuchtungstest zur Detektion eines relativen afferenten Pupillendefek-

tes (RAPD) und die Elektroretinographie (ERG) gehören. Zum anderen gibt es morphologische Tests - hierzu gehören die Ophthalmoskopie und die Fluoreszeinangiographie (FAG). Ein einzelner Test bietet keine 100-prozentige Sicherheit, deshalb müssen die verschiedenen Tests zur Diagnosestellung und Unterscheidung in Kombination betrachtet werden (Hayreh et al. 1990).

Ein ZVV führt zu einem schmerzlosen Visusverlust. Das der Visus wichtig zu Unterscheidung der zwei Subtypen ist hat Hayreh et al. (2011) in seiner Studie gezeigt. Der ischämische Subtyp weist meist eine schlechtere initiale Sehschärfe auf und zeigt häufiger nur eine geringe, bis gar keine Verbesserung nach der Behandlung. Diese Tatsache liegt wahrscheinlich darin begründet, dass die Ganglienzellen der Makula vulnerabel für Ischämien sind. Diese sind im ischämischen ZVV stärker ausgeprägt. Beim nicht-ischämischen ZVV liegt der Verlust der Sehkraft häufig in einem zystoides Makulaödem (ZMÖ) begründet, welches nach einiger Zeit abklingt oder mit Medikamenten, meist intravitreale Anti-VEGF-Injektionen, behandelt werden kann (Hayreh et al. 2004; Campa et al. 2016). Das ZMÖ unterliegt tageszeitlichen Schwankungen, was aus einer Wasserumverteilung in der Nacht bzw. Liegephase ableitbar ist. Es imponiert als gräuliche Fläche in der Funduskopie (Feltgen und Pielen 2015). Ein ZMÖ tritt häufig bei einem nicht-ischämischen ZVV auf und bedingt somit eine Besserung des Visus nach Therapie. Beim ischämischen ZVV hingegen kommt es zu einer extensiven kapillären Nonperfusion und somit zur Schädigung der Neurone (Hayreh et al. 1990; Schmid et al. 2014). Die höchste Sensitivität und Spezifität in der frühen Phase zur Unterscheidung zwischen ischämischem und nicht-ischämischem Subtyp weist der Wechselbeleuchtungstest der Pupillen auf, der beim ischämischen ZVV meist einen deutlichen relativen afferenten Pupillendefekt (RAPD) zeigt, was ebenfalls ein Hinweis auf die stärkere Schädigung retinaler Ganglienzellen ist (Servais et al. 1986).

Auch die Elektroretinographie (ERG), welche beim ischämischen ZVV eine Reduktion der b-Welle zeigt, weist eine hohe Reliabilität zur Unterscheidung der beiden Subtypen auf. Jedoch hat diese Untersuchung beim RVV eher eine untergeordnete Bedeutung im klinischen Alltag aufgrund des hohen Aufwandes bei dieser Methode. Desweiteren kann auch eine Perimetrie durchgeführt werden, die beim ischämischen ZVV meist ausgeprägte Gesichtsfelddefekte zeigt (Hayreh et al. 1994).

In der Ophthalmoskopie zählen zu den für einen ZVV typischen Fundusveränderungen retinale Fleckblutungen, Cotton-Wool-Herde (CWS) und ein Papillenödem, welche bei ischämischen Verläufen häufiger und ausgeprägter sind. Desweiteren sieht man beim

ZVV am Augenhintergrund geschlängelte Gefäße (= Tortuositas) und Umgehungskreisläufe. Teilweise kann man auch Fetteinlagerungen (= harte Exsudate) in der Retina beobachten, die auch häufiger bei einem ischämischen ZVV gesehen werden. Die retinalen Blutungen werden in den meisten Fällen resorbiert, können aber in der Peripherie auch nach mehreren Jahren noch sichtbar sein. Zusätzlich können Mikroaneurysmen, kapillare Kaliberschwankungen und Verschlüsse identifiziert werden. Dies geht wiederum häufiger mit einem ischämischen ZVV einher (Hayreh und Zimmerman 2015).

Es ist in der FAG schwer in der frühen Phase zu erkennen, ob ischämische Areale vorhanden sind, da diese von retinalen Blutungen überlagert werden können. Jedoch stellt die FAG nach dem Abklingen der Blutungen den einzigen sicheren Nachweis von retinalen Ischämien dar und zählt deshalb zu einem der wichtigsten diagnostischen Mittel (Hayreh et al. 1990). Als Maß für die Ischämie gilt die Fläche der nicht perfundierten Areale in der FAG. Die klassische Grenze für einen ischämischen ZVV liegt bei einem Areal von zehn Papillenflächen (PD) (CVOS-Group 1993). Es wurde jedoch in der CVOS-Studie (1995) gezeigt, dass bei Augen mit einer kapillaren Ischämie von weniger als 30 PD ein geringes Risiko für Neovaskularisationen besteht und diese Verschlüsse meist zu den nicht-ischämischen ZVVs gehören. Dahingegen zählen Patienten, die eine Ischämiefläche von mehr als 75 PD aufweisen, zu den Hochrisikopatienten und werden definitiv den ischämischen Zentralvenenverschlüssen zugeteilt.

Heutzutage wird neben der FAG auch gerne die optische Kohärenztomographie (OCT) zur Diagnostik für Veränderungen im Rahmen eines RVV verwendet. Besonders zur Verlaufsbeurteilung des ZMÖs ist die OCT nicht mehr aus dem klinischen Alltag wegzudenken. Ein ZMÖ ist leicht zu erkennen. Die mittlere Netzhautdicke liegt beim ZVV bei ca. 600 - 700  $\mu\text{m}$ , während sie normalerweise 150 - 300  $\mu\text{m}$  beträgt (Cheng et al. 2010; Martinet et al. 2012). Durch die OCT können zusätzlich Atrophien einzelner Netzhautschichten sichtbar werden, welche einen möglichen Grund für eine dauerhafte Visusminderung infolge eines RVV darstellen (Staurenghi et al. 2014). Jedoch lassen sich diese Veränderungen nur bei der hochauflösenden OCT erkennen. Zu diesen gehört u. a. das Spectral Domain (SD)-OCT (Feltgen und Pielon 2015), welches wir für die vorliegende Arbeit zur Bildgebung verwendet haben.

Neben den Subtypen des ischämischen und nicht-ischämischen retinalen Venenverschlusses ist noch die Sonderform des gemischt arteriovenösen retinalen Gefäßverschluss abzugrenzen. Dieser zeigt neben den typischen Zeichen eines ZVV mit retinalen

Fleckblutungen und CWS auch Zeichen eines arteriellen Gefäßverschlusses, wie enge retinale Arteriolen und ein weißliches Netzhautödem infolge der akuten retinalen Ischämie (Wang et al. 2019). Allerdings wird vermutet, dass es sich hierbei nicht um einen gleichzeitigen retinalen Arterienverschluss infolge eines Embolus handelt, sondern die ausgeprägte akute Ischämie durch ausgeprägte Flussverlangsamung infolge des ZVV entsteht (Hayreh 2011). Trotz der akuten Ischämie beim gemischt arteriovenösen Verschluss, ist dieser nicht zwingend einem ischämischen ZVV gleichzusetzen. In der Studie von Wang et al. (2019) wurden initial 33 Patienten mit kombiniertem zentralarteriellen und zentralvenösen Verschluss untersucht. Hier hatten nur 14 von 30 Augen mit ischämischen ZVV initial ein kapillares Perfusionsdefizit von mehr als 10 PD.

## 1.2 Die optische Kohärenztomographie (OCT)

Die OCT ist eine wichtige Technik, die im Bereich der Augenheilkunde v. a. zur Darstellung der Retina genutzt wird. Sie erlaubt eine zwei- und drei-dimensionale Bildgebung der Netzhaut im Querschnitt basierend auf der unterschiedlichen Reflektivität der Netzhautschichten.

Durch eine Lichtquelle wird ein niedrig kohärentes Infrarotlicht erzeugt, das die Netzhaut ‚abtastet‘. Damit wird ohne Berührung des Auge quasi eine „optische Biopsie“ in Echtzeit aufgenommen (Fujimoto 2003; Serranho et al. 2012).

Basierend auf dem Prinzip der Niedrig-Kohärenz-Interferometrie, ähnlich einer B-Mode-Sonographie, benutzt die OCT Unterschiede in der Reflektion von Licht, aus denen 2D-Bilder der Retina im Querschnitt erzeugt werden können. Die Bildqualität ist abhängig von der Wellenlänge und Bandbreite des Lichts, sowie der Scangeschwindigkeit.

Mit den heute verfügbaren kommerziellen Geräten kann eine axiale Auflösung (entlang des Scanstrahls) von ca. 1 - 15  $\mu\text{m}$ , eine transversale Auflösung von 10  $\mu\text{m}$  und eine Penetrationstiefe von 2 - 3 mm erzielt werden. Dabei ist die axiale Auflösung durch die Kohärenzlänge der Lichtquelle festgelegt. Hier gilt, je kleiner die Länge ist, desto höher die Auflösung. Die Kohärenzlänge verhält sich also invers proportional zur Bandbreite der Lichtquelle (Fujimoto et al. 2000; Fujimoto 2003).

Zur Darstellung werden zwei Lichtstrahlen benötigt, die durch einen Strahlenteiler aus einer Lichtquelle erzeugt werden. Ein Strahl stellt den Referenzstrahl dar. Der zweite Strahl stellt den Muster-Strahl dar und wird auf das gewünschte Gewebe gerichtet. Das zurückgestreute Licht von beiden Strahlen interferiert und diese Interferenz wird durch ein Interferometer gemessen. Je nachdem welche Lichtquelle, welches Analysegerät und welche anderen Modalitäten vorliegen, unterscheidet sich die OCT-Bildgebung in Auflösung und Scan-Geschwindigkeit (Ng et al. 2014).

Die Information, die von jeder Schicht der Netzhaut durch einen einzelnen einfallenden Strahl zurückgeworfen wird, bezeichnet man als A-Scan. Es werden axiale Punkte dargestellt. Der B-Scan wird aus den einzelnen A-Scans zusammengefügt und so entsteht eine Aufnahme der Netzhaut im Querschnitt. Aus einer Serie von B-Scans kann ein 3D-Bild zusammengesetzt werden (Walsh und Sadda 2007).

Im weiteren Verlauf sind die Time-Domain-OCT (TD-OCT) und die Spectral-Domain-OCT (SD-OCT) als unterschiedliche Modi der OCT-Bilderzeugung für uns relevant. Deshalb werden die Unterschiede der beiden Techniken im Folgenden näher erläutert. Bei der etwas älteren Methode der TD-OCT wird der Referenzarm von einem sich rotierenden Spiegel reflektiert. Dieser Spiegel ist notwendig, damit der Referenzstrahl dieselbe optische Weglänge wie der Musterstrahl hat. Hieraus folgt, dass die optische Weglänge zwischen Referenz- und Musterstrahl gleich Null ist, da hier die maximale Interferenz auftritt. Nachteil ist hier die durch die Bewegung des Spiegels limitierte Auflösung und Scan-Geschwindigkeit, sodass hier bestimmte Netzhaut-Pathologien übersehen werden könnten. In der SD-OCT ist der Spiegel fixiert, der Musterstrahl wird in die einzelnen Spektral-Farben mit unterschiedlichen Wellenlängen zerlegt und der Fotodetektor am empfangenden Ende wird durch ein Spektrometer ersetzt. Da die beweglichen Teile wegfallen, kann eine deutlich höhere Scangeschwindigkeit erzielt werden. Zudem ist die optische Auflösung im Gewebe viel höher, so dass die Netzhautschichten bzw. pathologische Veränderungen der Netzhautschichtung besser erkannt werden können (Ng et al. 2014).

In der OCT können verschiedene Schichten des Auges dargestellt werden: innere- und äußere Netzhautschichten, retinales Pigmentepithel, Choriokapillaris (innere Schicht der Choroidea = Aderhaut) (siehe Abbildung 1). Die Sklera (Lederhaut) und die tieferen Schichten der Choroidea können nur sehr bedingt dargestellt werden. Für die Aufnahme der Kornea, der Iris und der Linse wird ein spezielles Vorderabschnittsmodul benötigt. Strukturen, die hoch-reflektierend sind, wie zum Beispiel die Nervenfaserschicht oder das retinales Pigmentepithel werden in helleren Farben dargestellt, wenn wie in den Abbildungen dieser Arbeit eine „Schwarz auf Weiß“-Darstellung gewählt wird. Bereiche, die sehr wenig Licht reflektieren, wie der Glaskörper oder retinales Flüssigkeitseinlagerungen bei ZMÖ, werden dann dunkel dargestellt (Lumbroso et al. 2019; Kanski 2008).

Die Perfusion der Makula ist ein wichtiger prognostischer Faktor für den Endvisus beim retinalen Venenverschluss. Neben dem ZMÖ kann auch die akute Ischämie der Makula in der OCT evaluiert werden (CVOS-Group 1997; Browning 2002). Sichtbar sind eine deutlich gesteigerte Reflektivität und milde ödematöse Veränderungen der inneren Retina, der Ganglienzellen und der inneren plexiformen Schicht der Netzhaut. Hier ist nicht zu vernachlässigen, dass die plexiforme Schicht die Schicht der Retina mit

dem höchsten Sauerstoffbedarf ist und somit sehr vulnerabel für hypoxische Schädigung ist. In der äußeren Retina kommt es zu hyporeflektiven Veränderungen, welche hauptsächlich durch die Hyperreflektivität der inneren Netzhaut und somit durch eine Verschattung erklärbar sind (Kroll 1968; Schmidt et al. 2006; Murthy et al. 2010). Zusätzlich kann es zu CWS (Mikroinfarkte von Nervenfasern) kommen, diese können als hyperreflektive Knoten in der Nervenfaserschicht in der OCT gesehen werden. Häufig werden Veränderungen der Netzhaut von retinalen Blutungen überlagert. Dadurch werden FAG und Fundoskopien erschwert und weisen Fehler auf. Auf die OCT trifft dies weniger zu. Sie kann auch direkt nach dem akuten Ereignis wichtige Informationen liefern. Trotz Blutungen kann die OCT die Netzhaut im Querschnitt meist adäquat darstellen, sodass Veränderungen und Schädigungen im Bereich der Makula erkannt werden können (CVOS-Group 1993; Dysli et al. 2019; Shroff et al. 2008). Ischämische Veränderungen sind in der OCT bis zu 2 Monaten nach akutem Ereignis sichtbar (Chu et al. 2013).

Auch bei Einsatz beider Bildgebungsmodalitäten, OCT und FAG, korreliert der Befund manchmal nicht mit der Visusentwicklung: trotz geringer initialer Schäden und eines geringen Makulaödems klagen manche Patienten nach Abklingen der akuten Symptomatik über einen schlechten Visus (Lima et al. 2011; Shin et al. 2011). Man hofft daher durch die hochauflösende SD-OCT neue Biomarker zu finden, die schlechtere Verläufe mit eingeschränktem Visus-Outcome erklären. Ein wichtiger Hinweis könnte das Auftreten einer pMLM (prominent middle limiting membrane) in der OCT sein.

Tabelle 1: Netzhautaufbau

<ol style="list-style-type: none"> <li>1. innere Grenzmembran</li> <li>2. Nervenfaserschicht</li> <li>3. Ganglienzellschicht</li> <li>4. innere plexiforme Schicht</li> <li>5. innere Körnerschicht</li> <li>6. <u>äußere plexiforme Schicht</u></li> <li>7. äußere Körnerschicht</li> <li>8. äußere Grenzmembran</li> <li>9. Ellipsoide Zone</li> <li>10. Interdigitationszone</li> <li>11. Retinales Pigmentepithel</li> <li>12. Bruch-Membran</li> </ol>	<p>die <u>äußere plexiforme Schicht (6)</u> ist in drei Teile unterteilt:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) einem breiten Außenband, was aus den Axonen der Photorezeptorzellen und dem äußeren Teil der Müller Zellen besteht</li> <li>2) einem sehr schmalen synaptischen Band</li> <li>3) einem dünnen Band von miteinander verwobenen Neuronen, zwischen dem synaptischen Band und der inneren Körnerschicht</li> </ol>
---	---



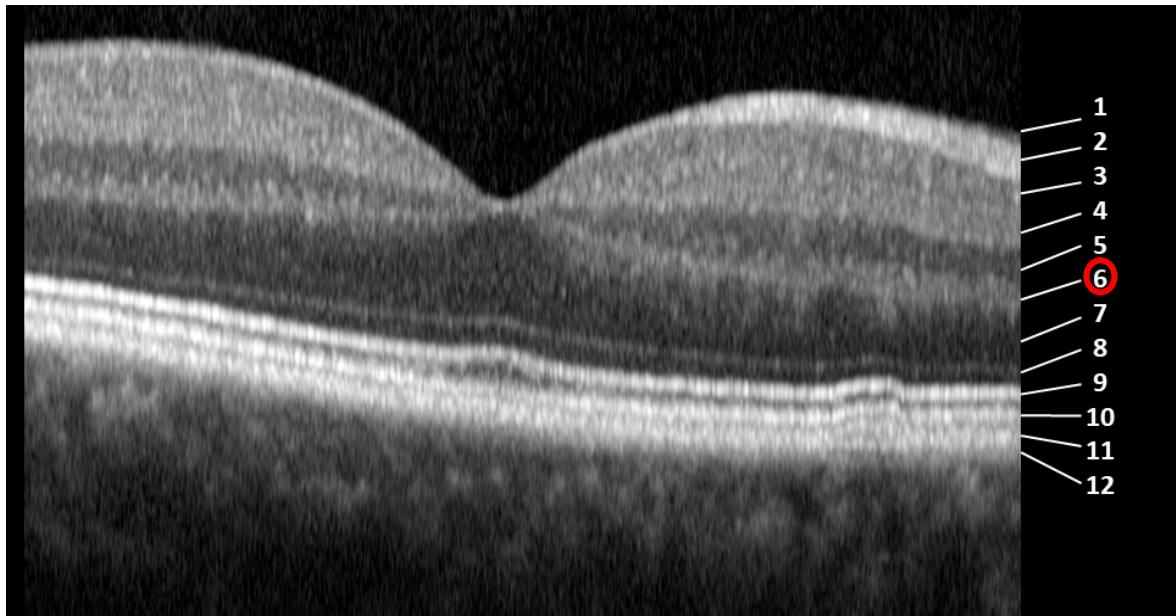


Abbildung 1: Schichten der Netzhaut im SD-OCT B-Scan: 1. innere Grenzmembran, 2. Nervenfaserschicht, 3. Ganglienzellschicht, 4. innere plexiforme Schicht, 5. innere Körnerschicht, 6. äußere plexiforme Schicht (Erläuterung in Tabelle 1), 7. äußere Körnerschicht, 8. äußere Grenzmembran, 9. Ellipsoide Zone, 10. Interdigitationszone, 11. Retinales Pigmentepithel, 12. Bruch-Membran

### 1.3 Die prominente mittlere Grenzmembran (pMLM)

In der akuten Phase einer Ischämie kann man in der inneren Retina eine prominente Linie in der Nähe der Synapsen der äußeren plexiformen Schicht (Aufbau der Retina Tabelle 1) sehen. Diese wird als „middle limiting membrane“, kurz MLM, bezeichnet. Sie ist keine echte Membran, kann aber bei hypoxischer Schädigung der Retina gesehen werden (CVOS-Group 1993; Shroff et al. 2008).

Zuerst wurde diese Grenzmembran durch Fine und Zimmermann (1962) beschrieben. Der histologische Aufbau der Netzhaut ist komplex. Die MLM wird durch die äußere plexiforme Schicht gebildet. Diese ist in drei Teile unterteilt (siehe Abbildung 1): 1) ein breites Außenband, was aus den Axonen der Photorezeptorzellen und dem äußeren Teil der Müllerzellen besteht; 2) einem sehr schmalen synaptischen Band; und 3) einem dünnen Band von miteinander verwobenen Neuronen, das zwischen dem synaptischen Band und der inneren Körnerschicht liegt. Die zwei schmalen Bänder (2 und 3) bilden eine Art „limitierende Membran“. Diese schränkt die Passage von Flüssigkeiten und Exsudaten in die innere Körnerschicht ein. In dieser Membran liegen die retinalen Zellen miteinander verflochten vor. Dort befinden sich eine Vielzahl von Synapsen und Desmosomen. All diese Strukturen tragen dazu bei das retinale Gewebe intakt zu halten, auf einer Ebene, außerhalb der inneren Körnerschicht. Fine und Zimmermann (1962) haben diesen Bereich deshalb als „middle limiting membrane“ bezeichnet. Exsudate Blutungen und Zysten, die in der äußeren plexiformen Schicht entstehen sind intern durch diese Membran begrenzt. Extern sind sie durch die äußere Grenzmembran abgegrenzt sind.

Das „prominent middle limiting membrane (pMLM) sign“ wurde erstmals von Chu et al. (2013) in Zusammenhang mit zentralarteriellen Netzhautverschlüssen beschrieben. Auch er beschreibt die pMLM als eine hyperreflektive Bande in der inneren Schicht der äußeren plexiformen Schicht. In Bezug auf einen ZAV geht die pMLM mit einer akuten Ischämie einher.

Auch Ko et al. (2014) und Browning et al. (2016) haben eine Beziehung zwischen dieser pMLM und Schädigung durch Ischämie beschrieben.

Ko et al. (2014) haben die pMLM in Bezug auf ein Patientenkollektiv mit RVV untersucht und wollten darstellen, ob sie einen Indikator für eine akute Ischämie darstellt.

In der Studie konnte dies an einem kleinen Kollektiv belegt werden. Die pMLM wurde hier jedoch nur qualitativ bewertet.

Browning et al. (2016) bezogen sich in ihrer Studie ebenfalls auf ZVV. Hier wurde zusätzlich die Vorhersagekraft einer pMLM in Bezug auf eine akute Ischämie beschrieben und ob die pMLM eine anteriore Segment Neovaskularisation (ASNV) vorhersagte. Die Studie zeigte auf, dass Ischämiezeichen, wie die pMLM, nicht mit dem Auftreten von ASNV korrelieren.

## **1.4 Fragestellung der Dissertation**

In der vorliegenden Dissertation sollte die pMLM basierend auf einer automatisierten Bildanalyse bei Patienten mit einem ZVV quantifiziert werden, um den Zusammenhang einer objektiv nachgewiesenen pMLM mit dem klinischen Verlauf zu untersuchen. Dabei stellen wir uns vor allem die Frage: Welche Vorhersagekraft hat das Vorhandensein einer pMLM für den Visus und die Entwicklung einer relevanten, fluoreszenzangiographisch nachweisbaren Ischämie der Netzhaut?

## 2 Methoden und Material

### 2.1 Studiendesign

In der retrospektiven Studie untersuchten wir 204 Patienten, bei denen ein ZVV in der Augenklinik der Universitätsmedizin Göttingen zwischen Januar 2013 und Juni 2016 diagnostiziert wurde. Dabei wurden folgende in Tabelle 2 aufgeführte Einschluss- und Ausschlusskriterien festgelegt.

Tabelle 2: Einschluss- und Ausschlusskriterien

<b>Einschlusskriterien</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Diagnose eines ZVVs</li><li>• Durchführung einer SD-OCT-Untersuchung mit dem Spectralis SD-OCT (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Deutschland)</li><li>• SD-OCT innerhalb der ersten 6 Wochen nach Diagnosestellung</li><li>• Einteilung nach ischämischen und nicht-ischämischen Venenverschlüssen bei einem Nachbeobachtungszeitraum &gt; 90 Tage und einer Verlaufsfluoreszenzangiographie <math>\geq</math> 8 Wochen</li></ul>
<b>Ausschlusskriterien</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• ZVV älter als sechs Wochen</li><li>• unzureichende OCT-Qualität</li><li>• Veränderungen im Bereich des retinalen Pigmentepithels (wie z.B. RPE-Atrophie bei altersbedingter Makuladegeneration), die eine Berechnung der p-MLM verfälschen würden</li></ul>

## 2.2 Auswertung des klinischen Verlaufs

Zur Beurteilung des klinischen Verlaufs nach Diagnose des ZVV wurde jede Visite der Patienten innerhalb eines Jahres nach Diagnose retrospektiv ausgewertet. Dabei wurden folgende Parameter erfasst: Datum der Erstdiagnose, Symptome, Zeitpunkt der ersten SD-OCT, bestkorrigierte Sehschärfe, zentrale Netzhautdicke der Makula und weitere Therapie (Netzhautlaser, Intravitreale Injektionen).

Ebenfalls war es wichtig zu wissen, ob es sich um einen ischämischen oder nicht-ischämischen ZVV handelte und ob initial ein gemischt arteriovenöser Gefäßverschluss vorlag. Zur Einteilung in die verschiedenen Gruppen wurden die folgenden Indikatoren für eine relevante Netzhautischämie erfasst: das Vorhandensein von CWS, einer Rubeosis iridis, eines RAPD, von Nichtperfusionsarealen in den FAG-Bildern und die Indikation für eine disseminierte Laserkoagulation.

Die erfassten Parameter wurden teilweise untereinander und mit der Quantifizierung der pMLM verglichen, um festzustellen, wie diese die verschiedenen Faktoren beeinflusst.

### **2.3 Einteilung in bzgl. Vorliegen einer akuten Ischämie und chronischen/sekundären Ischämie**

Hierfür wurden zwei getrennte Gruppierungen vorgenommen:

1. Klinische Einschätzung bzgl. dem Vorliegen einer initialen akuten Ischämie. Das heißt: Lag ein akuter Sauerstoffmangel wie bei arteriellem Gefäßverschluss vor?

Hierzu wurden Patienten gezählt, deren ZVV als gemischt arteriovenöser retinaler Gefäßverschluss klassifiziert wurde aufgrund akuter Ischämiezeichen in der Ophthalmoskopie („weißliches“ ischämisches Netzhaut-Ödem, ausgeprägte CWS, enggestellte Arterien).

2. Eingliederung in die Gruppen nicht-Ischämisch und ischämischer Verschluss.

In die Gruppe ischämischer ZVVs wurden Patienten mit einer dauerhaften Nicht-Perfusion größerer Netzhaut-Areale mit potentiell chronischem Sauerstoffmangel, d. h. nicht-perfundierter Areale von mehr als  $> 10$  PD in der FAG, eingeteilt, sowie Patienten mit manifester Ischämie. Die Ischämie wird durch die Entwicklung einer proliferativen Vitreo-Retinopathie, welche entweder funduskopisch oder mittels FAG diagnostiziert wurde oder einer Rubeosis iridis (mit oder ohne Sekundärglaukom) beschrieben. Hierbei wurden nur Patienten ausgewertet, die eine Nachbeobachtungszeit  $> 90$  Tage und mindestens eine FAG  $\geq 8$  Wochen nach Erstdiagnose aufwiesen.

Im Gegensatz zu der unter 1. genannten Gruppe wurden hier Patienten mit chronischer Ischämie erfasst.

## 2.4 Bildanalyse der SD-OCT-Aufnahmen: Segmentierung

In Abbildung 2 wird die Bildgebung mit der SD-OCT dargestellt.

Zur Quantifizierung der pMLM wurde eine von Dr. med. Sebastian Bemme (UMG Augenklinik) entwickelte, auf der Software MatLab (Mathworks Massachusetts, USA) basierende Bildanalyse verwendet.

Dabei wurden die OCT-Bilder, die mit dem Spectralis SD-OCT (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Deutschland) angefertigt wurden, als TIFF-Datei exportiert und analysiert. Jedes OCT-B-Bild (als Beispiel in Abbildung 2 rechts gezeigt) mit jeweils  $x$  Pixeln in horizontaler Richtung und  $y$  Pixeln in vertikaler Richtung wurde als eine Matrix bestehend aus  $x*y$  Grauwerten (8-bit Graustufen) eingelesen.

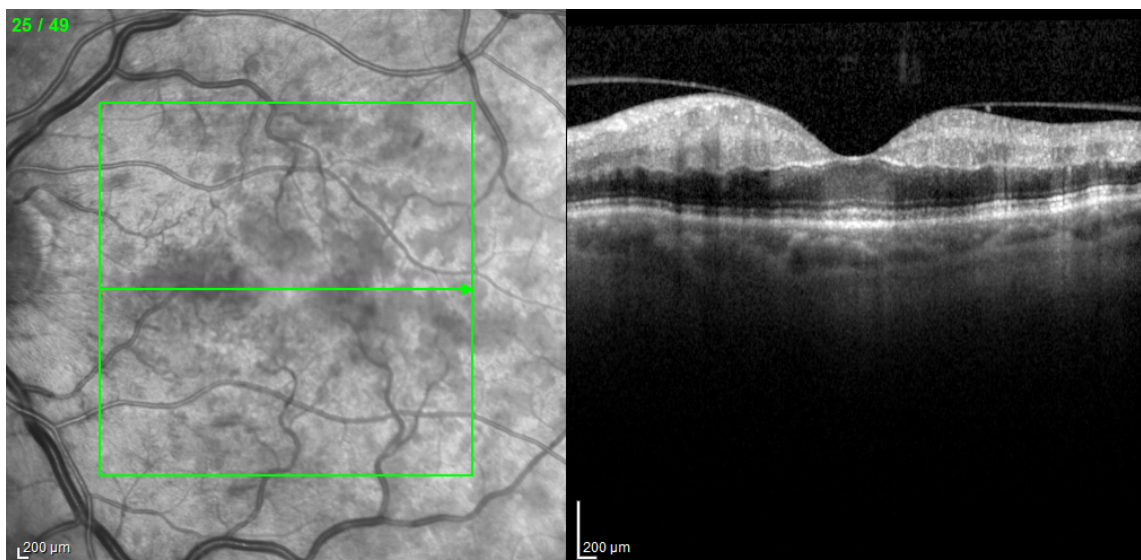


Abbildung 2: Bildgebung mit dem SD-OCT

Links ein Übersichtsbild mit Markierung des Scanbereichs (grüner Rahmen) und Lage des rechts angezeigten OCT-B-Bildes (grüne Linie mit Pfeil).

Basierend auf einem, ebenfalls in unserer Arbeitsgruppe entwickelten, Segmentierungsalgorithmus wurden zunächst folgende Strukturen detektiert (Abbildung 3): Grenze zwischen innerer und äußerer Netzhaut (MLM-Bereich; gelb), *Membrana limitans interna* (Innere Grenze der Netzhaut; rot), Bruchmembran/retinales Pigmentepithel (RPE; blau) und die ellipsoide Zone (äußere Grenze der Netzhaut; grün).



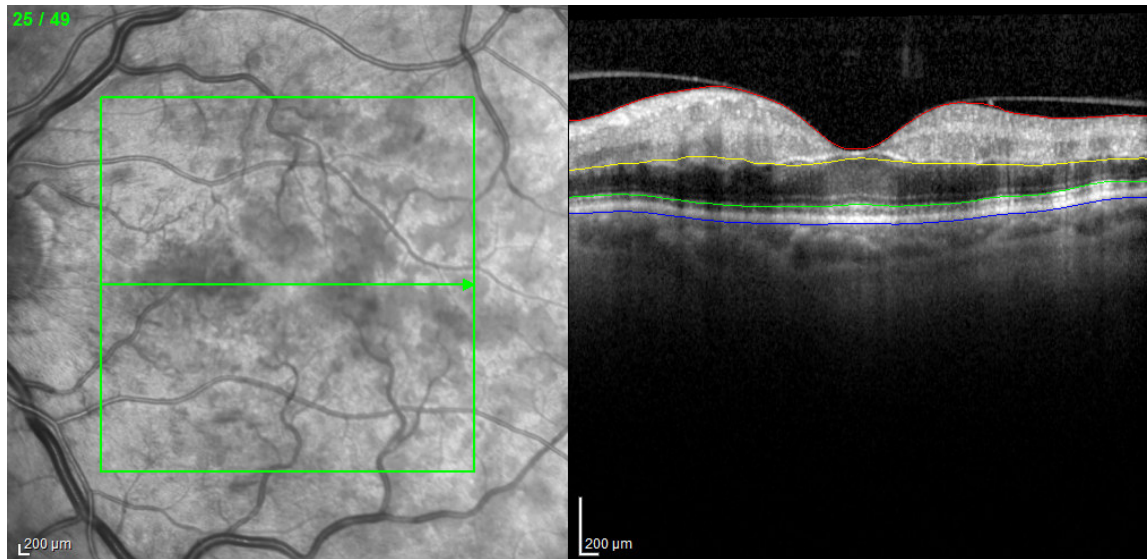


Abbildung 3:

Segmentierung des OCT-Schnitts und Darstellung der folgenden Strukturen: rote Linie (Membrana limitans interna), gelbe Linie (MLM-Bereich als Grenze zwischen innerer und äußerer Netzhaut), grüne Linie (ellipsoide Zone) und die blaue Linie (Bruchmembran bzw. retinales Pigmentepithel)

## 2.5 Bildanalyse der SD-OCT-Aufnahmen: Bestimmung der Reflektivität

Basierend auf der Segmentierung der OCT-B-Scans erfolgte die Festlegung von zwei Zielbereichen, in denen die Reflektivität, also die Pixelhelligkeit, gemessen wurde. Für die Quantifizierung der pMLM wurde ein 17 Pixel breiter bandförmiger Zielbereich festgelegt, dessen Ober- und Untergrenze 8 Pixel ober- bzw. unterhalb der gelben Segmentierungslinie (Abbildung 3) liegen (siehe Abbildung 4, gestrichelte gelbe Linien). Zur Quantifizierung der Reflektivität des retinalen Pigmentepithels (RPE) wurde ein 7 Pixel breiter Zielbereich definiert, dessen Unter- und Obergrenze auf bzw. 6 Pixel oberhalb der blauen Segmentierungslinie liegen (siehe Abbildung 4, gestrichelte blaue Linien).

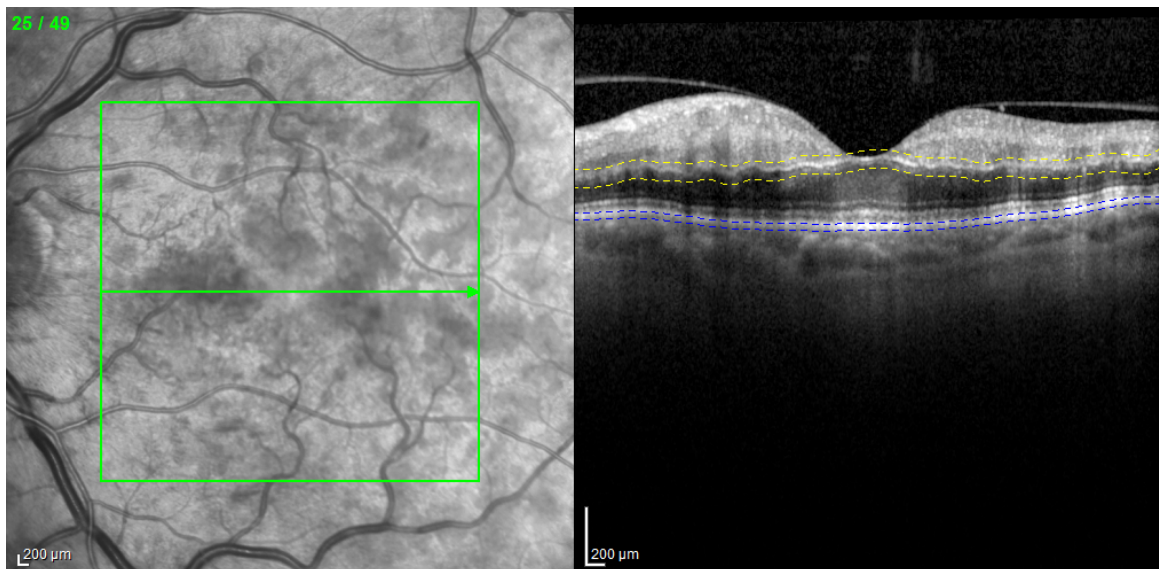


Abbildung 4: Markierung der Grenzen des MLM-Zielbereiches (gelbe gestrichelte Linie) und des RPE-Zielbereiches (blaue gestrichelte Linie).

Im MLM-Zielbereich wurde für jede vertikale Pixelsäule das hellste Pixel ermittelt und in Abbildung 5 dieses jeweils als rot markiert. Der Grauwert des hellsten Pixels, also das Grauwert-Maximum jeder vertikalen Pixelsäule innerhalb des MLM-Zielbereichs, wurde als  $R_{MLM}$  definiert. Mit  $\bar{R}_{RPE}$  wurde der Mittelwert der Grauwerte der vertikalen Pixelsäule innerhalb des RPE-Zielbereichs beschrieben.

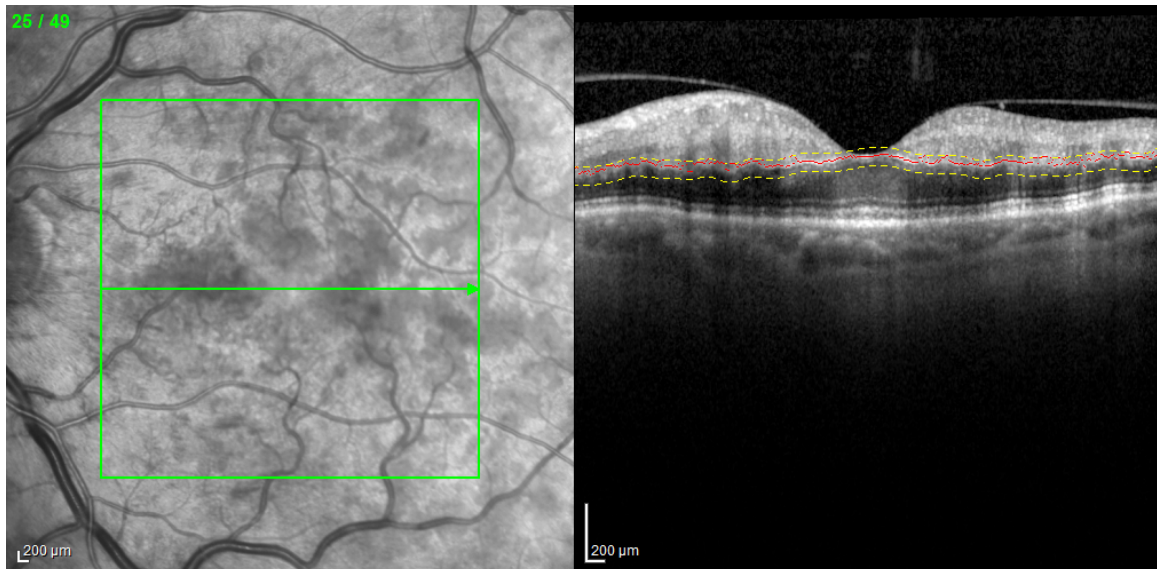


Abbildung 5: Rote Markierung der hellsten Pixel jeder vertikalen Pixelsäule im MLM-Zielbereich.

Da es sich um absolute Grauwerte handelte und diese durch vertikale Verschattungen oder globale Helligkeitsunterschiede verfälscht werden könnten, musste die  $R_{MLM}$  zur Reflektivität des retinalen Pigmentepithels ( $\bar{R}_{RPE}$ ) normiert werden. Diese Normierung basierte auf der Annahme, dass eine vertikale Verschattung durch Blutungen oder Blutgefäße in der inneren Netzhaut die MLM gleichermaßen wie das RPE betrifft und die Reflektivität des RPE bei Augen mit einem frischen Verschluss und ohne vorbestehende Makuladegeneration als relativ konstant angenommen werden kann. Die normierte  $R_{MLM}$  ( $nR_{MLM}$ ) wurde als Quotient aus der  $R_{MLM}$  und der  $\bar{R}_{RPE}$  berechnet und gilt als Hauptparameter des Projekts. Die  $nR_{MLM}$  wurde für jede einzelne vertikale Pixelsäule mit der horizontalen Position ( $x$ ) des SD-OCT-B-Scans wie folgt berechnet.

(1)

$$nR_{MLM}(x) = \frac{R_{MLM}(x)}{\bar{R}_{RPE}(x)}$$

Abbildung 6: Formel zur Normierung der Reflektivität der MLM

Abbildung 8 stellt die kumulative Verteilungskurven der  $nR_{MLM}$  über alle B-Scans eines Patienten ohne (Abbildung 8, a1) und eines Patienten mit (Abbildung 8, b1) sichtbarer pMLM dar. Eine Hyperreflektivität in vielen A-Scans führt zu einer Rechtsverschiebung der Verteilungskurve. Zur Charakterisierung der kumulativen Verteilung von  $nR_{MLM}$

und zum weiteren Vergleich verschiedener Studienpopulationen wurde der Median von  $nR_{MLM}$  herangezogen.

Wie in Abbildung 8 b2 sichtbar, führt das Vorhandensein einer pMLM nicht zu einer gleichmäßigen Rechtsverschiebung, sondern zu einer stärkeren Rechtsverschiebung im oberen Abschnitt der kumulativen Verteilungskurve. Daher wurde neben dem Median von  $nR_{MLM}$  auch die pMLM-Ausdehnung berechnet. Aus Vorexperimenten konnte ein vorläufiger Schwellenwert festgelegt werden, um das Vorliegen eines pMLM-Zeichens im OCT-Bild zu definieren. Dieser Wert wurde aus mehreren OCTs, wo eine eindeutige hyperreflektive MLM sichtbar war ermittelt und auf  $nR_{MLM} = 1,0$  festgelegt. Die pMLM-Ausdehnung berechnet sich daher wie folgt, wobei die Anzahl der A-Scans über alle B Scans gepoolt wurde.

(2)

$$\text{Ausdehnung } pMLM = \frac{\text{Anzahl A Scans mit } nR_{MLM} \geq 1,0}{\text{Anzahl aller A Scans}}$$

Abbildung 7: Formel zur Berechnung der pMLM-Ausdehnung.

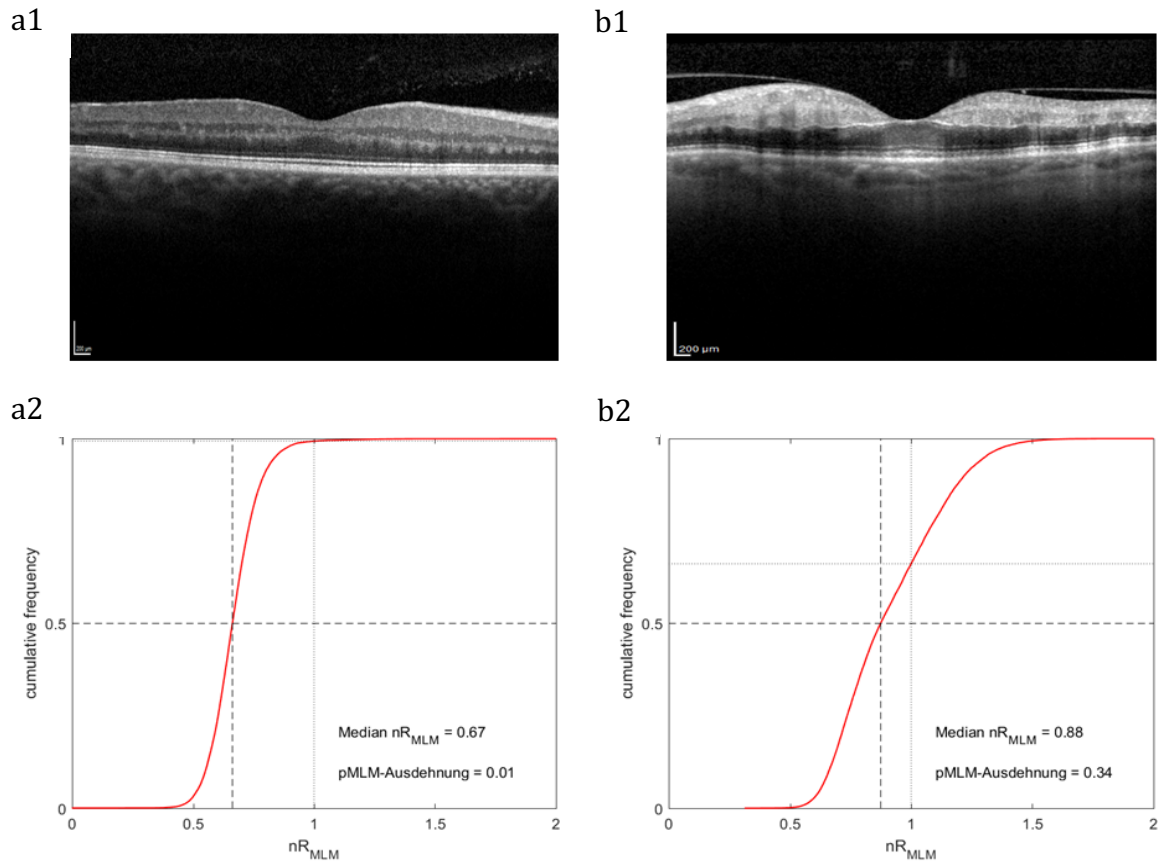


Abbildung 8: Gegenüberstellung einer gesunden Netzhaut (linke Spalte (a)) und einer Netzhaut nach ZVV mit pMLM-Zeichen (rechte Spalte (b)). Die obere Zeile zeigt das jeweilige OCT-Bild, die untere Spalte die kumulative Verteilungsfunktion der  $nR_{MLM}$  aller A-Scans dieses Bildes.

Um die hyperreflektive MLM im OCT-B-Scan zu markieren wurden alle Pixel innerhalb des MLM-Zielbereichs mit  $nR_{MLM} \geq 1,0$  rot markiert, sowie jeweils ein Pixel darüber und darunter zur besseren Visualisierung (Abbildung 9, rechts). Zusätzlich wurden im SLO-Übersichtsbild alle OCT-Abschnitte der Makula rot markiert, die in den dazugehörigen OCT-Querschnittsbildern eine  $nR_{MLM} \geq 1,0$  aufweisen (Abbildung 9, links).

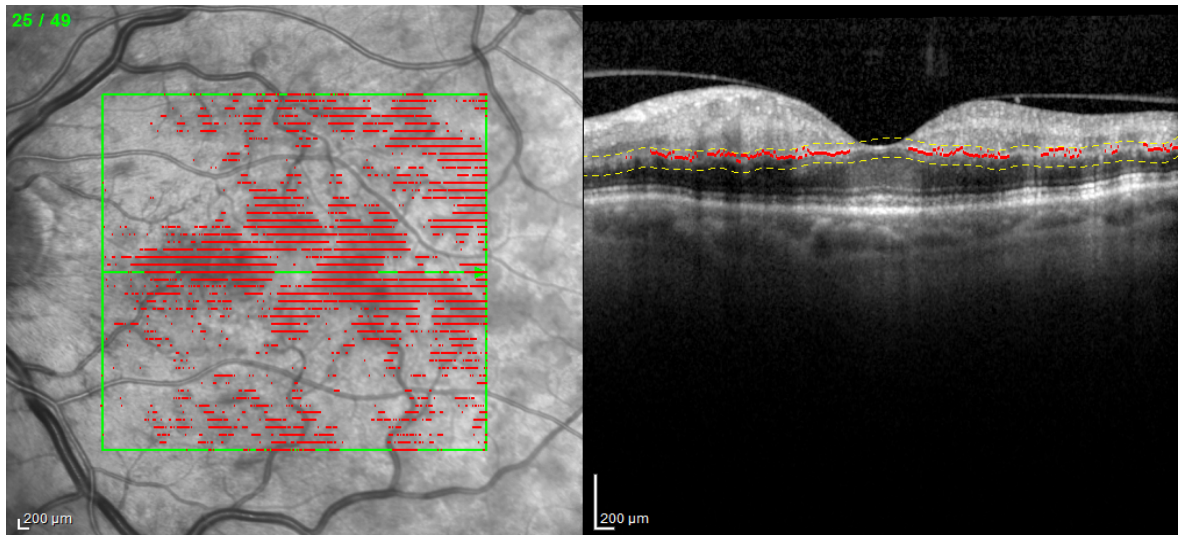


Abbildung 9: Pixel, deren Grauwert größer oder gleich dem festgelegten Schwellenwert von 1,0 für die normierte Reflektivität ist, wurden rot markiert. Damit wurde die räumliche Ausdehnung des pMLM-Zeichens sowohl im einzelnen OCT-Bild (rechte Hälfte), als auch im Übersichtsbild (linke Hälfte) markiert.

## 2.6 Endpunkte

In der vorliegenden Studie wurden die in Tabelle 3 dargestellten Endpunkte festgelegt.

Tabelle 3: Endpunkte der Studie

<b>Primärer Endpunkt</b> <ul style="list-style-type: none"><li>normierte MLM-Reflektivität (Median der <math>nR_{MLM}</math> und Ausdehnung der pMLM definiert als <math>nR_{MLM} \geq 1</math>) bei Patienten mit ischämischen ZVV im Vergleich zu Patienten mit nicht-ischämischen ZVV</li></ul>
<b>Weitere Endpunkte</b> <p>Korrelation der normierten MLM-Reflektivität mit</p> <ul style="list-style-type: none"><li>dem Ausgangsvisus</li><li>dem Endvisus (letzter Visus bzw. Visus nach einem Jahr falls Beobachtungszeitraum &gt; 1 Jahr)</li><li>der mittleren Netzhautdicke im ersten Jahr</li><li>der Injektionsanzahl an Anti-VEGF-Präparaten</li></ul>

## 2.7 Statistik

Die statistische Analyse erfolgte mit dem Statistikprogramm GraphPad Prism 7.04 für Microsoft Windows. Zur Darstellung der deskriptiven Daten wurden der Mittelwert, der Median und die Standardabweichung herangezogen. Zu den normalverteilten Werten gehörten der Ausgangs- und Endvisus, sowie die Spritzenanzahl. Die weiteren erhobenen Werte zeigten sich nicht normalverteilt.

Mit Hilfe der linearen Regression (nach Pearson und nach Spearman) wurde der Zusammenhang zwischen den Werten (Alter, Ausgangsvisus, Spritzenanzahl, Endvisus, mittlere Netzhautödempdicke) mit der gemittelten Ausbreitung ( $nR_{MLM}$ ), sowie der größten Ausdehnung der pMLM überprüft. Mittels des ungepaarten T-Testes wurde der Ausgangsvisus von Männern und Frauen verglichen. Der Mann-Whitney-U-Test sollte den Zusammenhang bei Vorliegen oder Fehlen einer akuten initialen Ischämie, sowie bei nicht-ischämischen und ischämischen Verschlüssen darstellen. Die Zusammenhänge zwischen dem Geschlecht, dem Visus und der pMLM-Ausdehnung bzw. dem  $nR_{MLM}$ -Median wurden mit Hilfe des Kruskal-Wallis-Test berechnet



## 3 Ergebnisse

### 3.1 Probanden

Es wurden 204 Patienten für den Einschluss in diese Studie überprüft. Davon haben wir basierend auf den genannten Ein- und Ausschlusskriterien 174 Patienten aus der Studie ausgeschlossen und 30 Patienten in die Studie eingeschlossen.

### 3.2 Demographische Daten

Unter den Teilnehmern befanden sich 17 Männer und 13 Frauen. Das mediane Alter bei Erstuntersuchung betrug 67,7 Jahre mit einer Standardabweichung von 13,4 Jahren und der Nachbeobachtungszeitraum erstreckte sich über mindestens sechs Monate und maximal ein Jahr (Darstellung in Tabelle 4).

Tabelle 4: Übersicht Alter und Geschlecht

Charakteristik	Anzahl
männlich	17
weiblich	13
Gesamt	30
medianes Alter (in Jahre)	67,7
maximales Alter (in Jahren)	85
minimales Alter (in Jahren)	31
Standardabweichung (in Jahren)	13,4

### 3.3 Bezug der pMLM auf den Visus (Ausgangs- und Endvisus)

In der vorliegenden Studie wurde die pMLM-Ausdehnung bei den eingeschlossenen Patienten mit dem beschriebenen Analyse-Algorithmus zwischen 0,0026 und 0,9661 (Minimum und Maximum) gemessen und der ermittelte  $nR_{MLM}$ -Median lag zwischen 0,5995 und 1,698 (Minimum und Maximum). Der Ausgangsvisus (in LogMAR) der eingeschlossenen Patienten betrug  $0,6352 \pm 0,4538$  (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung), wobei ein Visus von 0 LogMAR einer normalen Sehschärfe entspricht. Mit steigendem LogMAR-Wert nimmt die Sehschärfe ab.

Es zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen der Ausdehnung der pMLM bzw. des Medians der  $nR_{MLM}$  mit dem Ausgangsvisus. D. h. eine ausgeprägte hyperreflektive Bande zwischen den inneren und äußeren Netzhautschichten war v. a. bei ZVV-Patienten mit einem schlechteren Ausgangsvisus assoziiert (siehe Abbildung 10). Mit einem Determinationskoeffizienten  $R^2$  von 0,26 (pMLM-Ausdehnung) und 0,24 ( $nR_{MLM}$ -Median) war die Güte dieses Zusammenhangs jedoch nur gering ausgeprägt.

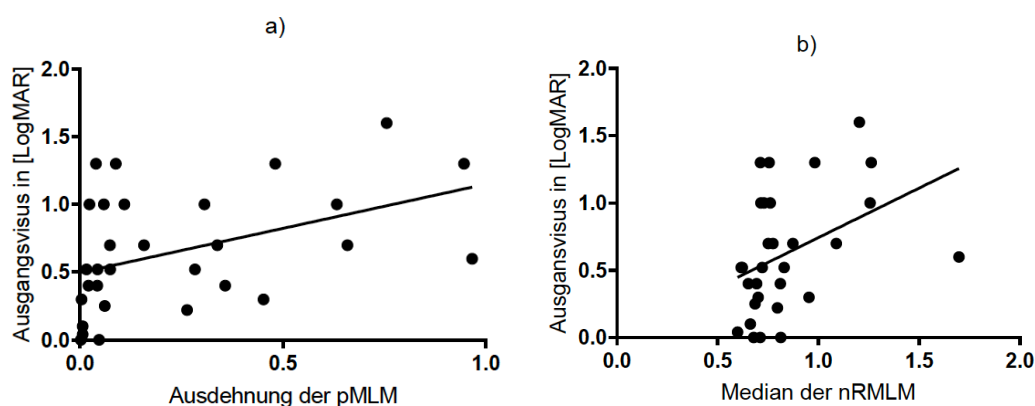


Abbildung 10: a) Die lineare Regressionsanalyse der Ausdehnung der pMLM und des Ausgangsvisus zeigte einen statistisch signifikanten Zusammenhang ( $p = 0,004$ ,  $R = 0,5059$  und  $R^2 = 0,26$ ). b) Auch die Analyse des Medians der  $nR_{MLM}$  mit dem Ausgangsvisus zeigte einen statistisch signifikanten linearen Zusammenhang ( $p = 0,006$ ,  $R = 0,4859$  und  $R^2 = 0,24$ ). Der Determinationskoeffizient  $R^2$  war für beide Werte gering ausgeprägt.

Im Umkehrschluss stellt sich die Frage, ob das Ausmaß der pMLM einen schlechteren endgültig erreichten Visus vorhersagt. Hier konnte kein signifikanter Zusammenhang

gefunden werden (siehe Abbildung 11), allerdings zeigte sich eine Tendenz für einen schlechtere Endvisus bei größerer Ausdehnung der pMLM mit  $p = 0,056$ .

Dabei stellte sich ebenfalls die Frage, ob sich nach stattgehabter Behandlung der Anfangs- und Endvisus signifikant unterschieden. Dies konnte mit dem gepaarte T-Test widerlegt werden (siehe Abbildung 12). Es zeigte sich mit  $p = 0,5325$  kein statistischer Zusammenhang.

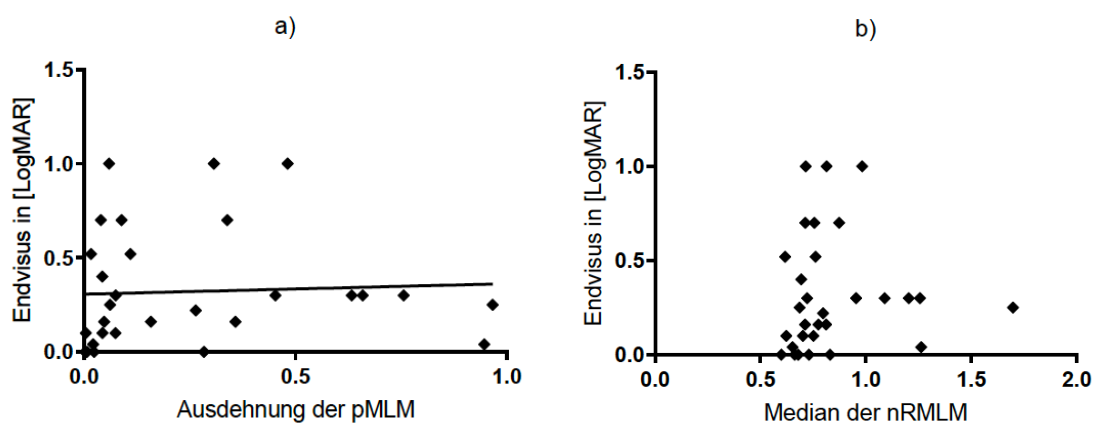


Abbildung 11: a) Die Korrelation der Ausdehnung der pMLM und des Endvisus war nicht signifikant ( $p = 0,056$  und  $R = 0,3532$ ). b) Der  $nR_{MLM}$ -Median zeigte keine signifikante Korrelation mit dem Endvisus ( $p = 0,115$  und  $R = 0,2938$ ).

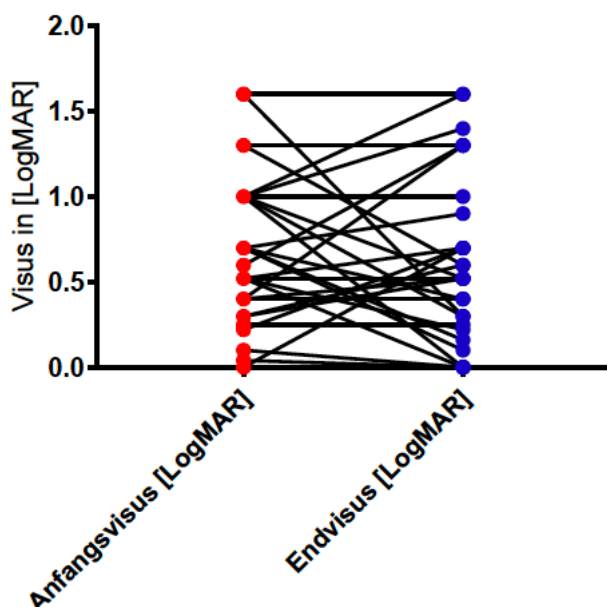


Abbildung 12: Kein signifikanter Unterschied zwischen Anfangs- und Endvisus ( $p = 0,532$ ).

### 3.4 Abhängigkeit des Ausgangsvisus und der pMLM von den Kovariablen Alter und Geschlecht

Aufgrund des signifikanten Zusammenhangs des Ausmaßes der pMLM mit dem Ausgangsvisus sollte überprüft werden, ob andere externe Faktoren die beiden Größen beeinflussen. Deshalb wurden der Ausgangsvisus und die pMLM-Ausdehnung bzw. der  $nR_{MLM}$ -Median in Abhängig zum Geschlecht und dem Alter gesetzt. Die Ergebnisse werden in den Abbildung 13 bis 16 dargestellt. Alle untersuchten Kovariablen zeigen keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die pMLM bzw. den Median der  $nR_{MLM}$ .

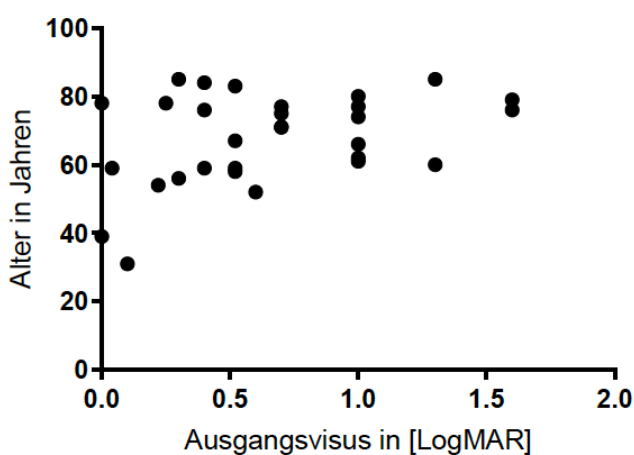


Abbildung 13: Kein signifikanter Zusammenhang zwischen Ausgangsvisus und Alter ( $p = 0,097$ ).

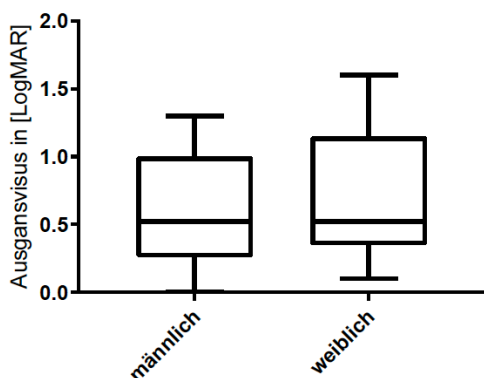


Abbildung 14: Keine Korrelation zwischen Geschlecht und Ausgangsvisus ( $p = 0,3883$ ).

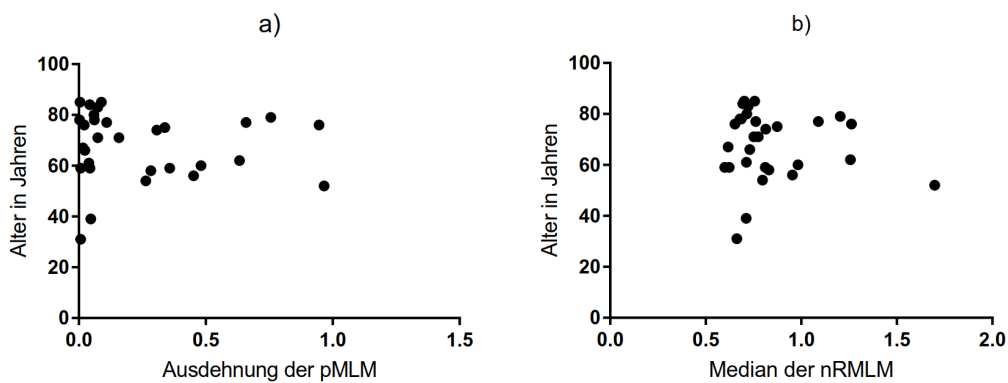


Abbildung 15: Keine signifikante Abhängigkeit der a) pMLM-Ausdehnung ( $p = 0,538$ ) und des  $nR_{MLM}$ -Medians ( $p = 0,640$ ) vom Alter der Patienten.

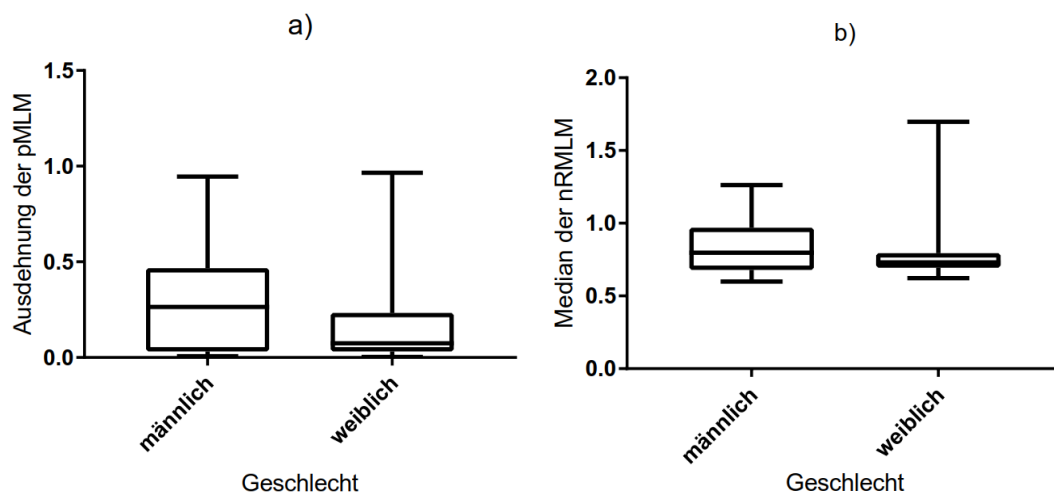


Abbildung 16: a) Ausdehnung der pMLM und b) Median der  $nR_{MLM}$  bei Frauen und Männern unterscheidet sich nicht signifikant (a)  $p = 0,4570$  und b)  $p = 0,6501$ ).

### 3.5 Korrelation zwischen mittlerer Netzhautdicke, pMLM und Visus

In der vorliegenden Studie lag die mittlere Netzhautdicke der eingeschlossenen Patienten zwischen 251  $\mu\text{m}$  und 926  $\mu\text{m}$  (Minimum und Maximum). In diesem Abschnitt werden die Zusammenhänge zwischen der mittleren Netzhautdicke und der pMLM-Ausdehnung bzw. der nR<sub>MLM</sub>-Median, sowie mit dem Visus erläutert. Beide Faktoren stehen mit der mittlere Netzhautdicke in keinem signifikanten Zusammenhang.

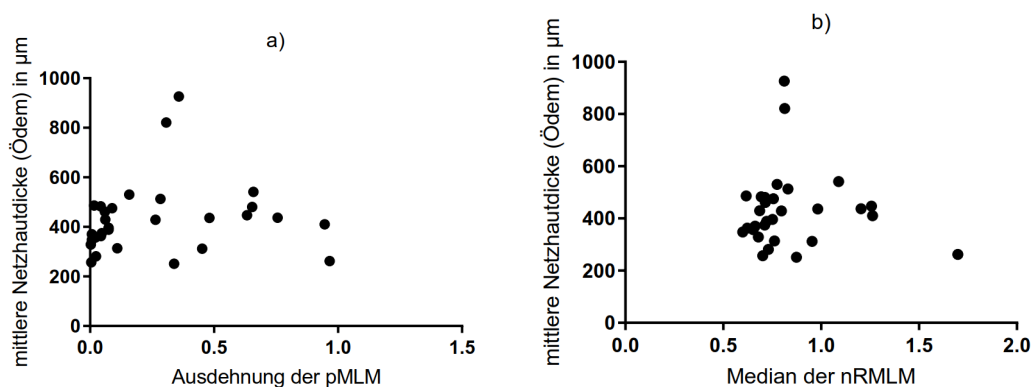


Abbildung 17: Keine signifikante Korrelation zwischen der mittleren Netzhautdicke und a) der Ausdehnung der pMLM in ( $p = 0,114$ ) und b) dem nR<sub>MLM</sub>-Median ( $p = 0,416$ ).

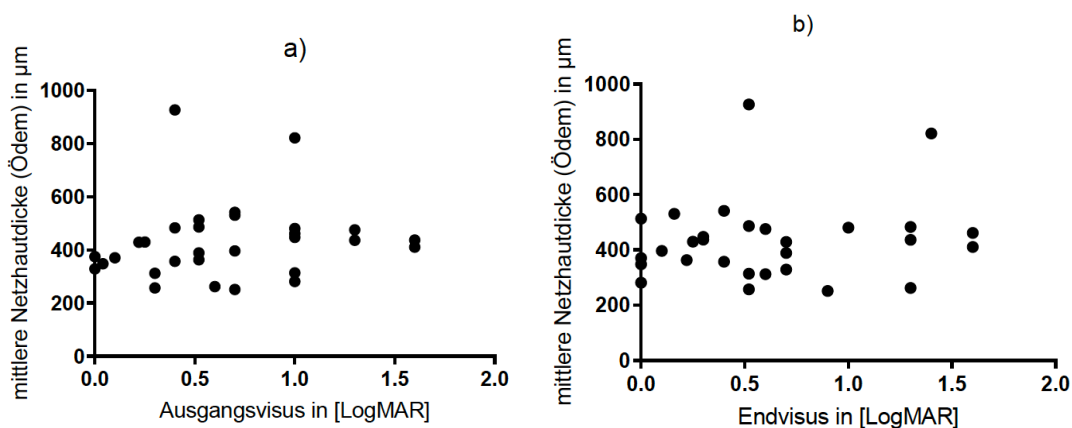


Abbildung 18: Keine signifikante Korrelation der mittleren Netzhautdicke mit a) dem Ausgangsvisus ( $p = 0,1378$ ) und b) mit dem Endvisus ( $p = 0,631$ ).

### 3.6 Korrelation des Visus und der pMLM mit der Anzahl an Anti-VEGF-Injektionen im ersten Jahr

In der vorliegenden Studie erhielten 27 von 30 Patienten intravitreale Anti-VEGF-Injektionen. Dabei wurden zwischen 0 und 12 (Minimum und Maximum) Injektionen und im Mittel 4,5 Injektionen im ersten Jahr verabreicht.

Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Ausgangsvisus und der Anzahl an Anti-VEGF-Injektionen im ersten Jahr. Je schlechter der Ausgangsvisus war, desto mehr Injektionen wurden benötigt. Allerdings zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen Injektionsanzahl und Endvisus. Das Ausmaß der pMLM hatte keinen Einfluss auf die Anzahl an erhaltenen Spritzen mit Anti-VEGF.

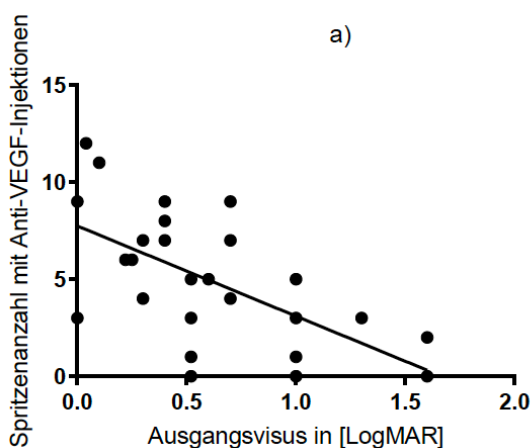


Abbildung 19: Signifikanter Zusammenhang zwischen Ausgangsvisus und der Anzahl an Anti-VEGF-Injektionen ( $p = 0,001$ ,  $R = -0,631$  und  $R^2 = 0,40$ ). Hier zeigt sich das Bestimmtheitsmaß  $R^2$  mit moderater Güte.

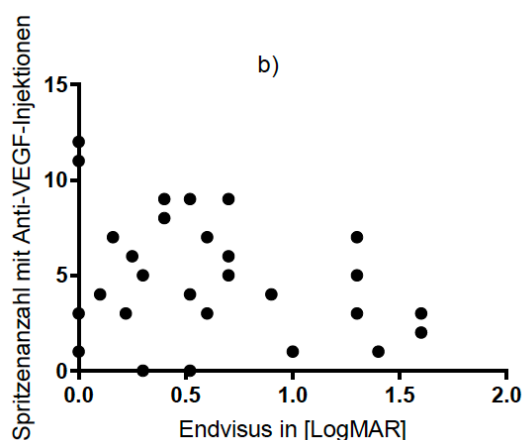


Abbildung 20: Keine signifikante Korrelation des Endvisus und der Anzahl an erhaltenen Injektionen mit Anti-VEGF ( $p = 0,1792$ ).

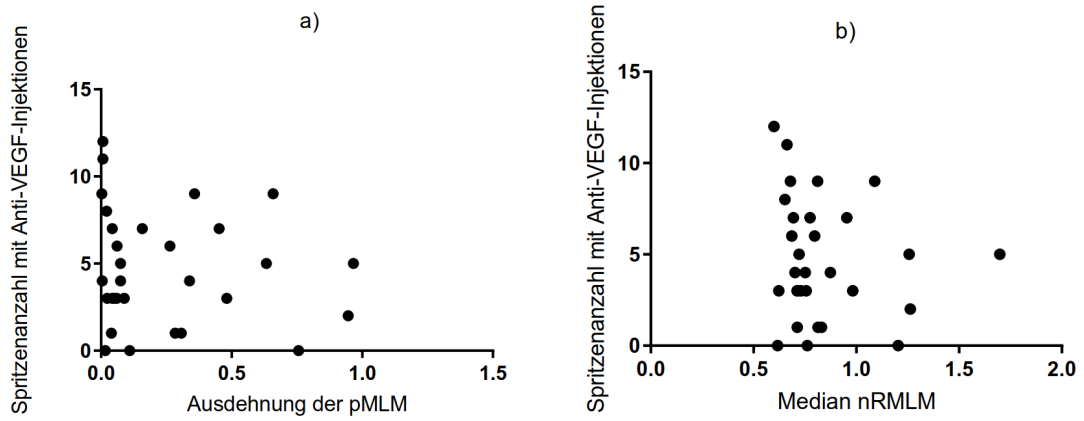


Abbildung 21: Kein signifikanter Zusammenhang zwischen Injektionsanzahl im ersten Jahr und a) der Ausdehnung der pMLM ( $p = 0,346$ ) bzw. b) dem  $nR_{MLM}$ -Median ( $p = 0,277$ ).



### 3.7 Normierte MLM-Reflektivität bei Patienten mit ischämischem ZVV im Vergleich zu Patienten mit nicht-ischämischem ZVV

Tabelle 5: Übersicht der Patienten mit initialer Ischämie und sekundäre Ischämie

Charakteristik	Anzahl
männlich	17
weiblich	13
Gesamt	30
<b>Patienten ohne initiale akute Ischämie</b>	24
m:w	13:11
<b>Patienten mit initial akuter Ischämie</b> (= gemischt arterio-venöser retinaler Gefäßverschluss)	6
m:w	4:2
<b>Patientin mit sekundärer Ischämie*</b> (= Nichtperfusionsareale > 10 PD in der FAG oder proliferativer Verlauf)	9 (3 davon mit proliferativem Verlauf)
m:w	5:4
<b>Patientin ohne sekundäre Ischämie*</b>	10
m:w	6:4

\*Patienten mit einem Nachbeobachtungszeitraum > 90 Tage und mit FAG mindestens 8 Wochen nach Erstdiagnose werden in die Einteilung ischämisch (sekundäre Ischämie) und nicht-ischämisch aufgenommen.

In der vorliegenden Studie zeigten 6 von 30 Patienten eine akute initiale Ischämie bei gemischt arterio-venösem retinalem Gefäßverschluss. Bei dieser Subgruppe zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen dem Ausmaß der pMLM Mittelwert = 0,567 / Mittelwert der nRMLM = 1,0461 mit einer Standardabweichung von pMLM = 0,289 / nRMLM = 0,1841 und dem Auftreten einer akuten Ischämie im Vergleich zur Subgruppe ohne akute Ischämie. Hier betrug der Mittelwert für die pMLM = 0,189 / nRMLM = 0,802 und die Standardabweichung pMLM = 0,251 / nRMLM = 0,2406. Der p-Wert zeigt sich für die pMLM mit 0,0041 und für die nRMLM mit 0,0051 signifikant

und wurde mittels Mann-Whitney-U-Test berechnet. Das Ausmaß der pMLM korreliert also mit einer akuten Ischämie.

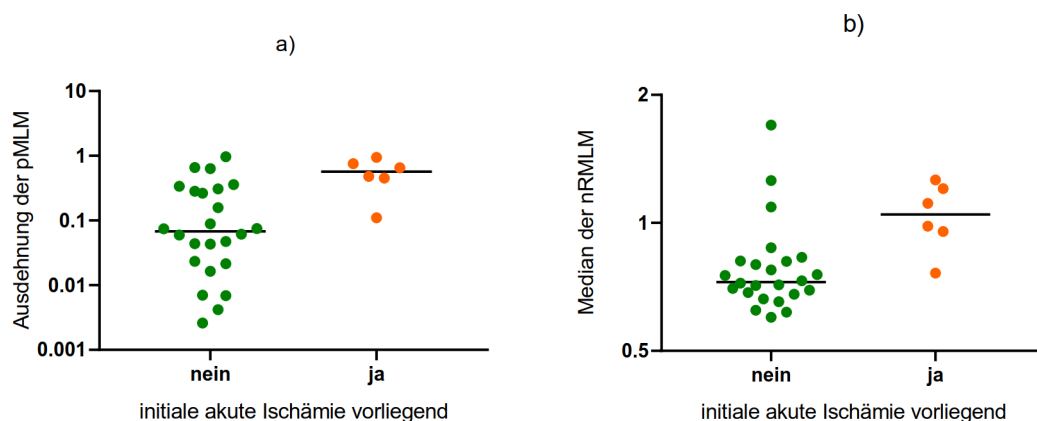


Abbildung 22: Signifikanter Unterschied a) der Ausdehnung der pMLM ( $p = 0,0041$ ) bzw. b) des Medians der  $nR_{MLM}$  mit ( $p = 0,0051$ ) zwischen ZVV-Patienten mit und ohne einer akuten Ischämie (gemischt arteriovenöser Gefäßverschluss).

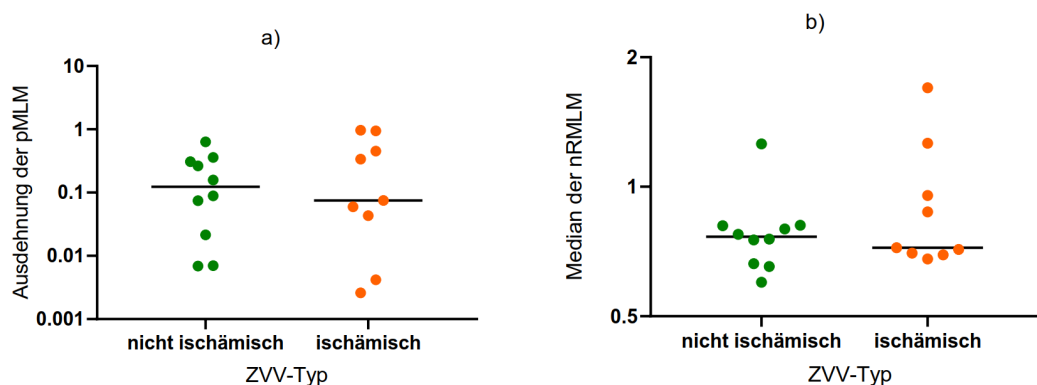


Abbildung 23: Kein signifikanter Unterschied bzgl. a) der Ausdehnung der pMLM ( $p = 0,9048$ ) bzw. b) dem Median der  $nR_{MLM}$  ( $p = 0,5490$ ) zwischen ZVV-Patienten mit oder ohne chronischer Ischämie im Beobachtungszeitraum.

Bei 19 von 30 Patienten konnten der weitere klinische Verlauf bzgl. des Auftretens von retinalen Nichtperfusions-Arealen  $> 10$  PD in der FAG bzw. eines proliferativen Verlaufs beurteilt werden, wobei bei 9 Patienten der RVV letztendlich als ischämischer ZVV eingeordnet werden konnte. Hierbei zeigte sich jedoch keine signifikante Korrelation mit dem Ausmaß der pMLM zu Beginn der Erkrankung.

Es lässt sich also sagen, dass die pMLM-Quantifizierung die Detektion einer akuten ischämischen Komponente bei ZVV ermöglicht, sie aber nicht als Prädiktor für das Vorliegen eines bzw. die Konversion in einen ischämischen (nicht-perfundierten) ZVV dient.

## 4 Diskussion

### 4.1 Datenerhebung

In dieser Studie wurde der klinische Verlauf bei Patienten mit einem ZVV und einem objektiv nachgewiesenen, d. h. quantitativ bestimmten, pMLM-Zeichen untersucht. Es stellte sich die Frage, ob das Vorhandensein einer hyperreflektiven Bande mit einer schlechteren Prognose verknüpft war.

Erstmals wurde eine hyperreflektive Bande zwischen innerer und äußerer Netzhautschicht, auch pMLM-Zeichen bezeichnet, bei arteriellen Verschlüssen der Netzhaut beschrieben. In der Studie von Chu et al. (2013) wurde das Auftreten einer pMLM bei retinalen Arterienverschlüssen dargestellt. Es zeigt sich nach einem Beobachtungszeitraum bis zu zwei Monaten eine Ausdünnung der Netzhaut, d. h. eine Netzhaut-Atrophie, bei Patienten mit einem deutliche pMLM-Zeichen. Außerdem stellte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen akuter Ischämie und dem Auftreten einer pMLM dar.

In einigen wenigen Studien wurden daraufhin das Vorhandensein und der Einfluss einer pMLM auf den Visus und auf die Prognose beim ZVV beleuchtet. Es zeigte sich, dass eine pMLM mit einem schlechteren Anfangs- und Endvisus, sowie mit einer höheren Inzidenz für einen ischämischen Verlauf einhergeht (Ko et al. 2014).

In einer anderen Studie von Browning et al. (2016) zeigte sich allerdings, dass eine pMLM keine ASNV vorhersagt und auch nicht mit einem schlechteren Visus assoziiert ist. Sie wurde jedoch auch als ein Indikator für eine akute Ischämie beschrieben. Aufgrund dieses Widerspruchs in der Literatur bzgl. der Prognose der pMLM für den weiteren Verlauf bei ZVV sollte in unserer Studie kritisch geprüft werden, welche Aussagekraft das Vorhandensein bzw. das Ausmaß einer pMLM darstellt und inwieweit diese den klinischen Verlauf eines ZVVs beeinflusst.

Anders als in den o.g. Studien wurde in unserer Arbeit zur genaueren Aussagekraft das Ausmaß des pMLM-Zeichens mittels eines eigens erstellten Algorithmus quantifiziert. Dieser wurde an OCT-Bildern von 30 Patienten, die nach strengen Einschluss- und Ausschlusskriterien in unserer Studie eingeschlossen worden waren, angewendet.

## 4.2 Auswahl der Parameter zur pMLM-Quantifizierung

Zur Berechnung der pMLM hatten wir eine auf der MatLab-Software basierte Bildanalyse der OCT-Bilder angefertigt. Mittels eines selbst entwickelten Algorithmus zur Berechnung der pMLM konnte ein Zielbereich definiert und Störfaktoren, wie z. B. durch vertikale Verschattungen, herausgerechnet werden, indem die pMLM zur mittleren Reflektivität des RPE normiert wurde. Bei der Darstellung der normierten MLM-Reflektivität  $nR_{MLM}(x)$  für alle Messpunkte einer OCT-Untersuchung zeigte sich eine ungleichmäßige Rechtsverschiebung im oberen Teil der kumulativen Verteilungskurve, v. a. in OCT-Scans mit lokalisierten ischämischen Bereichen, d. h. bei gut abgrenzbarer pMLM. Daher wurden in unserer Studie neben dem Median der  $nR_{MLM}$  auch die Ausdehnung der pMLM (mit  $nR_{MLM} \geq 1$ ) als Globalparameter festgelegt, um gegebene Fehlerquellen herauszufiltern und einen Kontrollwert zu haben.

Im Nachhinein zeigte sich, dass beide Parameter in der statistischen Berechnung, d. h. bei der Korrelation mit den verschiedenen klinischen Parametern, gleich signifikant bzw. nicht-signifikant waren.

## 4.3 Der Visus

Der Visus wurde bei allen Patienten in LogMAR dargestellt, um die statistische Berechnung zu vereinfachen und somit eine lineare Regressionsanalyse durchführen zu können. Zudem war dies wichtig um eine bessere Vergleichbarkeit mit anderen Studien zu erzielen. Das Ziel war es, durch eine Regressionsanalyse die pMLM mit dem Visus in Zusammenhang zu setzen und weitere Einflussgrößen herauszufinden.

Zu einer der häufigsten Komplikationen beim ZVV gehört das ZMÖ, welches die Hauptursache der Sehverschlechterung beim ZVV darstellt. Daneben kann auch jegliche Sauerstoffunterversorgung der Makula zu einer Sehverschlechterung führen. In diesem Zusammenhang ist die Ischämie durch einen ZVV erklärt. Passend dazu zeigte sich in der vorliegenden Studie, dass der Ausgangsvisus abhängig von der Ausdehnung der pMLM bzw. des Medians der  $nR_{MLM}$  war. Diese Ergebnisse sind vereinbar mit der Studie von Ko et al. (2014).

Ein Ziel unserer Studie war es außerdem festzustellen, ob eine pMLM ein schlechteres Visus-Outcome hervorsagen kann, d. h. ein Prädiktor sein könnte, wie sich der Visus nach Auflösen des Makulaödems darstellt. Tatsächlich konnte für den Endvisus nur ein tendenzieller Zusammenhang gezeigt werden. Aufgrund vieler weiterer Einflussgrößen auf den Visus nach Auflösen des Makulaödems ist es möglicherweise nur schwer vorherzusagen, welche Aussagekraft die pMLM für das Visus-Outcome nach ZVV hat. Häufig ist nach Resorption des ZMÖs, auch nach einer Therapie mit intravitrealen Anti-VEGF-Injektionen, weiterhin ein schlechter Visus vorhanden (Schröder et al. 2016). Dauerhafte morphologische Schäden der Netzhaut, wie z. B. eine Netzhaut-Atrophie oder ein Verlust der physiologischen Schichtung der inneren oder äußeren Netzhaut, sind als mögliche Ursachen in der Vergangenheit untersucht worden (Schmid et al. 2014).

Schon Mimouni et al. (2017) beschrieben, dass viele Patienten nach der Behandlung eines Makulaödems weiterhin einen schlechten Visus aufwiesen, obwohl das initiale Ödem nicht sehr stark war und die Netzhaut sich anhand des OCT-Bilds scheinbar erholt hatte. Die Autoren sahen einen Zusammenhang zwischen der Desorganisation der inneren retinalen Schichten (DRIL) und dem Visus-Outcome. Im Hinblick auf den Anfangsvisus korreliert die DRIL nicht mit der Sehschärfe, im Verlauf zeigt sich jedoch die Korrelation mit der Anzahl an Unterbrechungen der äußeren Netzhautschicht und eines schlechteren Endvisus (Berry et al. 2018). Auch Pathologien in der äußeren Netzhautschicht können den Endvisus nach ZVV beeinflussen (Spaide und Curcio 2011). Es kommt dabei zu Unordnung zwischen den Innen- und Außensegmenten der Photorezeptorzellen. Je mehr Unterbrechungen die Schicht aufweist desto schlechter stellt sich der Endvisus dar (Ota et al. 2008, Lima et al. 2011). Es gibt noch weitere Ansatzpunkte, die eine schlechte Sehschärfe nach Auflösen des Makulaödems erklären sollen. Dazu gehören beispielsweise vertikale hyperreflektive Linien in der OCT. Diese wurden zunächst bei AVV beschrieben (Hasegawa et al. 2015). Zudem werden auch hyperreflektive Foci (kleine punktförmige, gut abgrenzbare Läsionen mit erhöhter Reflektivität) beschrieben, die in allen retinalen Schichten auftreten können. Es zeigte sich, dass beide Phänomene zu Störungen in der *externen limitierenden Membran* führen und so einen schlechteren Visus nach Auflösen des Ödems erklären (Bolz et al. 2009; Mo et al. 2017).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in unserer Studie das Ausmaß der pMLM einen signifikanten Einfluss auf den Ausgangsvisus hatte, am ehesten in Zusammenhang

mit der akuten Ischämie. Der Einfluss auf den Endvisus war jedoch nicht signifikant, möglicherweise aufgrund zahlreicher weiterer Faktoren, wie z.B. morphologische Veränderungen der Netzhautarchitektur im Verlauf.

#### **4.4 Einfluss der pMLM auf das ZMÖ**

Über einen Zeitraum von maximal 12 Monaten wurde die zentrale Netzhautdicke der SD-OCT-Aufnahmen jeder Visite, soweit vorhanden, dokumentiert, um ein möglicherweise vorhandenes ZMÖ zu quantifizieren. Das Ausmaß der pMLM wurde mit der mittleren Netzhautdicke im Verlauf korreliert, um zu überprüfen ob das Auftreten einer pMLM zu Beginn des ZVVs mit einem größeren ZMÖ korreliert. Dabei konnte keine signifikante Korrelation zwischen pMLM und der mittleren Netzhautdicke festgestellt werden.

Zur Behandlung des ZMÖs erhielt die Mehrheit der Patienten während des Beobachtungszeitraums intravitreale Anti-VEGF-Injektionen. Schon seit mehreren Jahren haben sich Anti-VEGF-Injektionen intravitreal bewährt, um ein Makulaödem zu behandeln und das Risiko für Neovaskularisationen zu senken. Die Sehkraft soll unter der Behandlung gebessert werden (Greenberg et al. 2002; Costa et al. 2007). In der vorliegenden Studie zeigte sich, dass je schlechter der Visus war, umso mehr Injektionen mit Anti-VEGF benötigt wurden. In Bezug auf die pMLM zeigte sich in der vorliegenden Arbeit allerdings, dass die Injektionsanzahl im ersten Jahr nicht mit dem Ausmaß der pMLM assoziiert waren. Im Gegensatz dazu sahen Ko et al. (2014), dass die Patienten mit einer pMLM signifikant häufiger Anti-VEGF-Spritzen erhielten.

Zusammenfassend lässt sich damit sagen, dass in der vorliegenden Arbeit kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten bzw. Ausmaß einer pMLM bei ZVV zu Beginn der Erkrankung und der Wahrscheinlichkeit des Auftretens bzw. dem Ausmaß eines ZMÖs sichtbar war. Zudem zeigte sich auch keine Korrelation zwischen dem Ansprechen des ZMÖs auf eine Anti-VEGF-Therapie.

Welche der häufig beim ZMÖ bei RVV verwendeten Anti-VEGF-Substanzen, Bevacizumab, Ranibizumab oder Aflibercept, in der vorliegenden Studie injiziert wurde, haben wir außer Acht gelassen, da die Datenmenge für eine statistische Aufarbeitung zu gering gewesen wäre. In einer prospektiven Studie könnte diese Überlegung mit eingeschlossen werden.

#### 4.5 Die pMLM bei akuter Ischämie

Eine akute Ischämie weist verschiedene spezifische Merkmale in der OCT auf. Dazu gehört eine gesteigerte Reflektivität der inneren Retina (innere Körnerschicht) der Ganglienzellschicht und der inneren plexiformen Schicht. Dabei weist die äußere Retina häufig eine geminderte Reflektivität auf. Dieses Phänomen kann am ehesten durch Überlagerungen zwischen den beiden Schichten und Verschattung der äußeren Netzhautschicht erklärt werden (Kroll 1968; Schmidt et al. 2006; Murthy et al. 2010). CWS sind ein zusätzlicher, meist charakteristischer Marker für eine akute Ischämie, sie werden als kleine hyperreflektive Knoten in der OCT sichtbar (Kozak et al. 2006). Sie sind kleine Schwellungen in der Nervenfaserschicht bei akutem Sauerstoffmangel (Ashton 1969).

Eine akute Ischämie lag bei den Patienten vor, bei denen anhand von funduskopisch sichtbaren Akute-Ischämie-Markern (weißliches Netzhaut-Ödem, CWS, enggestellte Arterien) initial ein gemischt arterio-venöser retinaler Gefäßverschluss diagnostiziert wurde.

In der vorliegenden Studie zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der akuten Ischämie und der Ausdehnung der pMLM bzw. dem Median der  $nR_{MLM}$ . Ko et al. (2014) und Browning et al. (2016) sahen ebenfalls eine Korrelation zwischen einer akuten Ischämie und dem Auftreten der pMLM. Dies konnte in der vorliegenden Arbeit auch mittels Quantifizierung der pMLM bestätigt werden.

#### 4.6 Die pMLM in Bezug auf ischämische und nicht-ischämische ZVV

Als ischämischer ZVV wird ein ZVV mit dauerhafter Nicht-Perfusion von größeren Netzhautarealen bezeichnet. Daraus resultiert ein chronischer Sauerstoffmangel. Als Maß für einen ischämischen Verlauf gilt die Fläche der nicht perfundierten Areale in der FAG. Klassischerweise liegt bei einem Areal von zehn PD ein ischämischer Verschluss vor (CVOS-Group 1993).

Beim nicht-ischämischen ZVV werden dementsprechend nur kleine Anteile der Netzhaut nicht perfundiert und der Verlust der Sehkraft liegt häufig in einem Makulaödem

begründet. Das Makulaödem kann medikamentös behandelt werden und der Visus erholt sich häufiger besser im Vergleich zu einem ischämischen Verschluss (Hayreh et al. 2004).

In vorliegender Studie haben wir als Definition für einen ischämischen Verlauf nicht-perfundierte Areale von mehr als  $> 10$  PD in der FAG und/oder einen proliferativen Verlauf mit Rubeosis, rubeotischem Sekundärglaukom, sowie Neovaskularisationen gezählt. Diese Einteilung wurde gewählt um herauszufinden, ob die pMLM eher einen ischämischen Verlauf vorhersagt. Gleichzeitig wurden bei der Einteilung in ischämischen und nicht-ischämische ZVV klinische Ischämie-Parameter wie RAPD oder funduskopisch ausgeprägte CWS nicht berücksichtigt, da diese auch Ausdruck einer initialen akuten Ischämie sein können.

Nun wollten wir in der Studie untersuchen, ob eine pMLM ebenfalls ein Prädiktor für einen ischämischen ZVV darstellt. Die zwei exemplarischen Studien, mit denen wir unsere Ergebnisse verglichen haben, waren die von Ko et al. (2014) und Browning et al. (2016).

Unsere Daten, die keine Korrelation der pMLM mit einem ischämischen ZVV zeigten, waren mit den Ergebnissen von Browning et al. (2016) vereinbar, die zeigten, dass eine pMLM nicht häufiger einen proliferativen Verlauf voraussagt. Jedoch ist unsere Studie mit der von Browning et al. (2016) nur eingeschränkt vergleichbar. Browning et al. (2016) hatte den Zusammenhang zwischen pMLM und dem Auftreten von ASNV untersucht. In unserer Studie beinhalteten die Kriterien für den ischämischen ZVV neben der Rubeosis und dem rubeotischem Sekundärglaukom auch die Fläche der Minderperfusion in der FAG. Ein Großteil unserer Patienten mit ausgeprägten nicht-perfundierten Arealen in der FAG wurde disseminiert gelasert, sodass diese keine Neovaskularisationen entwickelten. Gleichzeitig stehen unsere Ergebnisse im Gegensatz zu der Studie von Ko et al. (2014), bei der das Auftreten einer pMLM mit einem ischämischen ZVV assoziiert war. Allerdings wurde in der Studie von Ko et al. (2014) die Einteilung in ischämisch gegen nicht-ischämischen ZVV initial hauptsächlich anhand der klinischen Untersuchung getroffen, u. a. durch Vorhandensein eines RAPD und ausgeprägten CWS. Diese Veränderungen sind für die Einteilung des ZVV-Typs (ischämisch vs. nicht-ischämisch) hilfreich, spiegeln aber möglicherweise eher die akute Ischämie wider, sodass ein Zusammenhang zwischen pMLM und ischämischem ZVV in der Studie von Ko et al. (2014) eher den auch von uns festgestellten Zusammenhang mit einer akuten Ischämie aufzeigt.



Versucht man weitere Unterschiede zu beleuchten, so fällt auf, dass alle Studien nur eine relativ kleine Patientenzahl aufwiesen. Bei Browning et al. (2016) wurden 39 Patienten mit einem ZVV untersucht und bei Ko et al. (2014) handelte es sich um eine Kohortengröße von 50 Probanden, bei der vier Patienten ausgeschlossen wurden. Beide Studien wurden retrospektiv durchgeführt. Dies bietet ein größeres Potential für Fehlerquellen. Im Gegensatz zu den Studien von Ko et al. (2014) und Browning et al. (2016) wurde in unserer Studie allerdings die pMLM quantifiziert, und nicht, wie bei den beiden anderen Studien, lediglich das Vorhandensein oder Nicht-Vorhandensein kategorisiert. Damit war die Bewertung in unserer Studie sowohl objektiv als auch quantitativ.

Nun stellt sich die Frage, ob das pMLM-Zeichen einen zuverlässigen Parameter im klinischen Alltag zur Ischämiedetektion darstellt und ob die Quantifizierung sinnvoll und unbedingt notwendig ist.

Wie auch schon in den Bezugsstudien von Ko et al. (2014) und Browning et al. (2016) belegt werden konnte, ist das pMLM-Zeichen ein nützlicher Parameter zur Detektion einer akuten Ischämie. Da heutzutage bei einem ZVV häufig ein OCT zur initialen Diagnosestellung und auch zur Verlaufskontrolle durchgeführt wird ist es durchaus möglich zu bestimmen, ob eine pMLM vorhanden ist. Dies würde dem Untersucher und auch dem Patienten eine gewisse Möglichkeit geben den Verlauf der Erkrankung abzuschätzen.

In dieser Studie konnte kein Zusammenhang zwischen der Therapie mit Anti-VEGF-Injektionen und besserem Visusoutcome festgestellt werden. Dennoch kann man dem Patienten eine Vorausschau auf den Krankheitsverlauf bieten.

Die Quantifizierung ist ebenfalls sinnvoll, da eine breite pMLM mit einem höheren Risiko einer akuten Ischämie einhergeht. Da die Analyse mit einem Algorithmus berechnet wird, sollte es nicht sehr aufwendig sein und könnte in den klinischen Alltag integriert werden.

Zusammenfassend kann man sagen, dass die pMLM ein nützlicher und wichtiger Parameter sein kann, um eine akute Ischämie und ggf. damit zusammenhängende weitere Folgen abzuwägen. Dabei wäre es sinnvoll Folgestudien zu erstellen, um etwaige Einflussfaktoren herauszufiltern und die Therapie so weiter zu optimieren.

#### 4.7 Stärken und Limitationen der Studie

Die vorliegende Arbeit konnte nachweisen, dass sie sich zur Quantifizierung der pMLM mit dem hier angewendeten Algorithmus zum Nachweis einer akuten Ischämie bei ZVV eignet. Gleichzeitig wurde in der vorliegenden Arbeit zur Einteilung in die ZVV-Typen (ischämisch vs. nicht-ischämisch bzgl. der sekundären oder chronischen retinalen Ischämie) objektive Kriterien angewandt (d. h. Fläche der kapillären Nicht-/Minderperfusion und/oder neovaskulärer Verlauf), sodass hier eine klare Trennung zwischen akuter Ischämie und sekundärer Ischämie bei ZVV vorgenommen werden konnte.

Ein Nachteil zeigte sich darin, dass es sich um eine retrospektive Kohortenstudie handelt. Nachteil einer retrospektiven Studie ist, dass die Datenqualität weniger gut kontrolliert werden kann und eine fehler- oder lückenhafte Dokumentation vorliegen kann. Eine prospektive Studie könnte die Einflussfaktoren und die erfassten Zeiträume besser kontrollieren. So sollte im besten Fall zur Verifizierung der Daten eine prospektive Studie mit größerer Patientenzahl durchgeführt und die Hypothesen überprüft werden. Zur Kompensation der Nachteile und besseren Kontrolle der Einflussfaktoren wurden strenge Ein- und Ausschlusskriterien erhoben. Daher ergab sich nur eine kleine Patientenkohorte. Dadurch waren Subgruppenanalysen nur sehr begrenzt möglich. Ein anderer limitierender Faktor war, dass die klinischen Daten aus den Patientenakten der Augenklinik extrahiert werden mussten, wo nicht alle Werte standardisiert dokumentiert waren, bzw. Lücken aufwiesen.

Um festzustellen, welchen Einfluss eine hyperreflektive Bande tatsächlich hat, empfiehlt sich daher die Durchführung einer prospektiven Studie mit einer größeren Patientenanzahl. Es sollte eine genaue Definition der pMLM erstellt werden und feste Zeitpunkte zur Bildgebung, sowie zur Visuskontrolle erstellt werden. So könnten die Fehlerquellen minimiert werden.

## 5 Zusammenfassung

Ziel der Arbeit war es die prognostische Bedeutung einer pMLM für den klinischen Verlauf bei ZVV zu untersuchen. Es sollte die Hypothese untersucht werden, dass das Vorhandensein einer pMLM mit einer schlechteren Ausgangs- und End-Sehschärfe, einer höheren Anzahl an Anti-VEGF-Injektionen bei ZMÖ und einer höheren Wahrscheinlichkeit, für die Ausbildung eines ischämischen ZVVs assoziiert ist.

In einer retrospektiven Studie wurden 30 Patienten mit ZVV eingeschlossen, bei denen innerhalb von 6 Wochen nach Diagnosestellung eine SD-OCT-Untersuchung durchgeführt wurde. Mittels eines in der Arbeitsgruppe selbst entwickelten Bildanalyse-Algorithmus wurde die normierte Reflektivität im MLM-Zielbereiches berechnet und dadurch eine vorhandene pMLM objektiviert und quantifiziert. Zusätzlich wurden die klinischen Daten der Patienten anhand der Patientenakten aus der Augenklinik der UMG erhoben und ausgewertet, wobei der maximale Beobachtungszeitraum ein Jahr nach Diagnosestellung des ZVV betrug.

Unsere Ergebnisse zeigten, dass das Ausmaß der pMLM mit einem schlechteren Ausgangsvisus korrelierte, der Endvisus aber nicht beeinflusst wurde. Ein Zusammenhang zwischen pMLM und dem Auftreten eines ZMÖs bzw. der Anzahl benötigter Anti-VEGF-Injektionen konnte nicht nachgewiesen werden. Bezogen auf eine ZVV-assoziierte Ischämie wurde aufgezeigt, dass sich die pMLM-Quantifizierung, wie sie in der Studie angewendet wurde, zum Nachweis der akuten retinalen Ischämie eignen könnte. Bzgl. der Ausbildung eines ischämischen oder nicht-ischämischen ZVV konnte anhand des Ausmaßes der pMLM keine Vorhersage getroffen werden.

Die vorliegende Arbeit hat gezeigt, dass die Quantifizierung einer pMLM bei ZVV hilfreich sein kann, das Ausmaß der akuten Ischämie bei ZVV zu beurteilen und damit einen Einflussfaktor auf den Visusverlust zu Beginn der Erkrankung aufzuzeigen. Ein Zusammenhang der quantifizierten pMLM mit dem weiteren klinischen Verlauf beim ZVV, insbesondere auf das ZMÖ, die sekundäre Ischämie und das Visus-Outcome konnte nicht nachgewiesen werden.

## 6 Anhang:

Tabelle 1A: Relevante Messergebnisse und Einteilung in ischämische oder nicht ischämische Komponente

Patienten ID-Nr.	Anfangsvisus in [LogMar]	Endvisus in [LogMar]	Spritzenanzahl	mittlere Ödemdicke in $\mu\text{m}$	Ausdehnung der pMLM	normierte MLM Reflektivität	Geschlecht 1 = m, 0 = w	Alter in Jahren	akute ischämische Komponente nein = 0 ja = 1	sekundäre Ischämie nein=0 ja = 1 proliferativ = 1.1
P009	0,7	0,9	4	251	0,3387	0,8743	1	75	0	1,1
P011	0	0,7	9	328,7	0,0026	0,6796	0	78	0	1
P015	1	0	3	281,5	0,0234	0,7309	0	66	0	?
P020	0,1	0	11	370,4	0,0069	0,6626	1	31	0	0
P024	0,22	0,7	6	429	0,2639	0,7974	1	54	0	0
P059	1,6	0,3	0	437	0,7559	1,2039	0	79	1	-
P062	0,25	0,25	6	429,3	0,0616	0,6857	0	78	0	-
P066	1,6	1,6	2	410,5	0,9462	1,2628	1	76	1	1
P073	0,4	1,3	7	483,25	0,0433	0,6943	1	84	0	1
P076	0,6	1,3	5	261,7	0,9661	1,6980	0	52	0	1,1
P084	1,3	1,3	3	436,5	0,4814	0,9827	1	60	1	-
P092	0,04	0	12	347,5	0,0070	0,5995	1	59	0	0
P107	0,3	0,52	4	257	0,0042	0,7013	0	85	0	1

P109	0,52	0,22	3	362,7	0,0437	0,6228	0	59	0	-
P119	0,4	0,52	9	926 (nur ein Wert)	0,3578	0,8114	1	59	0	0
P124	0,52	0	1	513	0,2837	0,8302	1	58	0	-
P128	1	1,4	1	821	0,3069	0,8140	0	74	0	0
P130	0,7	0,16	7	530	0,1581	0,7750	0	71	0	0
P154	1,3	0,6	3	475,7	0,0885	0,7558	0	85	0	0
P161	0,52	0,52	0	486	0,0164	0,6167	1	67	0	-
P166	1	0,3	5	447	0,6333	1,2575	1	62	0	0
P170	0	0	3	374,7	0,0473	0,7122	1	39	0	-
P171	0,7	0,4	9	541	0,6589	1,0894	1	77	0	-
P177	0,7	0,1	4	396,25	0,0744	0,7521	0	71	0	0
P182	1	1,6	3	461.25 (ohne 1. OCT)	0,0594	0,7145	1	80	0	1,1
P183	0,4	0,4	8	356,7	0,0214	0,6525	1	76	0	0
P188	1	1	1	480	0,6535	1,1117	0	61	1	-
P192	0,52	0,7	5	388,7	0,0748	0,7213	0	83	0	1
P198	0,3	0,6	7	311,8	0,4524	0,9540	1	56	1	1
P205	1	0,52	0	314	0,1097	0,7618	1	77	1	0

Tabelle 2A: Beobachtungszeitraum und Messergebnisse, die die Einteilung zu einem ischämischen oder nicht-ischämischen ZVV begründen

Patienten ID-Nr.	ED ZVV	Seite	RAPD	CWS 0 = nein 1 = ja	Rubeosis=1 rubeotisches Se- kundärglau- kom=2	ab wann	FAG bei o- der kurz nach ED	Verlaufs- FAGs in- nerhalb 1. Jahr oder erstes FAG im 2. Jahr	FAG-Bild- gebung	Abstand zu ED (Wochen)
P009	01.01.2013	LA		0	2	19.08.2013		/		
P011	15.03.2016	RA		0	0			26.01.2017	Spectralis	45
P015	14.09.2015	LA		0	0			/		
P020	13.04.2016	RA		1	0			12.07.2017	Spectralis	65
P024	27.10.2015	RA		1	0		27.10.2015	05.01.2016	Spectralis	10
P059	21.08.2015	LA	1	0	0		21.08.2015	/	Spectralis	0
P062	08.05.2015	LA		0	0			/		
P066	21.05.2013	RA	1	1	0			19.07.2013	Zeiss	8
P073	26.01.2015	RA		1	0		26.01.2015	14.07.2015	Spectralis	24
P076	26.02.2014	LA	1 (im Ver- lauf)	1	0			23.03.2015	Spectralis	56
P084	25.03.2015	RA		1	0		27.03.2015	/	Spectralis	0
P092	06.03.2014	LA		0	0			18.02.2015	Spectralis	50
P107	04.02.2013	RA		0	0			13.02.2014	Spectralis	53
P109	28.04.2014	RA		0	0		28.04.2014	/	Zeiss	0
P119	22.04.2014	RA		0	0			06.08.2018	Spectralis	224
P124	01.12.2015	RA		1	0			/		

P128	14.03.2013	LA		0	0			12.09.2013	Spectralis	26
P130	18.03.2016	RA		0	0			25.07.2016	Sprectralis	18
P154	14.02.2013	LA		1	0			06.06.2013	Zeiss	16
P161	22.05.2014	LA	0	0	0			/		
P166	24.06.2016	RA		1	0			28.09.2016	Spectralis	14
P170	15.04.2016	LA		0	0		18.04.2016	/	Zeiss	0
P171	28.07.2014	LA		0	0			/		
P177	24.07.2015	RA		0	0			16.03.2016	Zeiss	34
P182	06.11.2015	RA		0	1 + 2	20.07.2016		11.07.2016	Spectralis	35
P183	12.06.2014	LA		0	0			09.07.2015	Spectralis	56
P188	19.03.2014	LA		0	0		19.03.2014	/	Spectralis	0
P192	12.09.2014	LA		0	0			13.07.2016	Spectralis	96
P198	09.05.2016	RA	1	1	0			04.08.2016	Spectralis	12
P205	13.10.2014	RA		0	0		14.10.2014	21.11.2014	Spectralis	6

Fortsetzung Tabelle 2A:

Beobachtungszeitraum und Messergebnisse, die die Einteilung zu einem ischämischen oder nicht-ischämischen ZVV begründen

Patienten ID-Nr.	FAG-Befund: nichtperfundierte Areale = 1 Neovaskularisationen = 2 arteriovenöser Verschluss = 3	Größe der nichtperfundierten Areale (Papillendurchmesser)	diss. ALK 0 = nein 1 = ja	Beginn diss. ALK	Indikation ALK	max. Beobachtungszeitraum (Tage)
P009	/	/	1	initial über NAA!	Rubeosis	321
P011	1	> 30	1	01.02.2017	FAG	> 365
P015	/	/	0	/	/	121
P020	0	/	0	/	/	> 365
P024	0; 0	/	0	/	/	155
P059	3	/	0	/	/	52
P062	/	/	0	/	/	> 365
P066	1	> 30	1	14.08.2013	FAG	> 365
P073	0; 1	> 30	1	09.12.2015	FAG	> 365
P076	1 + 2	> 30	1	09.04.2015	FAG	> 365
P084	3	/	0	/	/	169
P092	0	/	0	/	/	> 365
P107	1	> 30	1	20.02.2014	FAG	> 365
P109	0	/	0	/	/	> 365
P119	0	/	0	/	/	> 365
P124	/	/	0	/	/	63



P128	laut Akte: 1 + 2; retrospektiv 0	0	1	09.10.2013	FAG	223
P130	0	/	0	/	/	> 365
P154	0	/	0	/	/	112
P161	/	/	0	/	/	0
P166	0	/	0	/	/	> 365
P170	0	/	0	/	/	181
P171	/	/	0	/	/	> 365
P177	0	/	0	/	/	236
P182	1 (ohne Neovask)	> 30	1	20.07.2016	FAG	> 365
P183	1	max. 8	0	/	/	> 365
P188	3	/	1	21.05.2014	FAG	> 365
P192	1	> 30	1	21.07.2016	FAG	> 365
P198	1	> 30	1	21.03.2017	FAG	332
P205	0	/	0	/	/	39

## 7 Literaturverzeichnis

- Ashton N (1969): Pathological and ultrastructural aspects of the cotton-wool spot. *Proc R Soc Med* 62, 1271–1276
- Berry D, Thomas AS, Fekrat S, Grewal DS (2018): Association of Disorganization of Retinal Inner Layers with Ischemic Index and Visual Acuity in Central Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmol Retina* 2, 1125–1132
- Bolz M, Schmidt-Erfurth U, Deak G, Mylonas G, Kriechbaum K, Scholda C, Diabetic Retinopathy Research Group Vienna (2009): Optical coherence tomographic hyperreflective foci: a morphologic sign of lipid extravasation in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 116, 914–920
- Browning DJ (2002): Patchy ischemic retinal whitening in acute central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 109, 2154–2159
- Browning DJ, Punjabi OS, Lee C (2016): Assessment of ischemia in acute central retinal vein occlusion from inner retinal reflectivity on spectral domain optical coherence tomography. *Clin Ophthalmol. Volume 11*, 71–79
- Campa C, Alivernini G, Bolletta E, Parodi MB, Perri P (2016): Anti-VEGF Therapy for Retinal Vein Occlusions. *Curr Drug Targets* 17, 328–336
- Cheng SCK, Lam CSY, Yap MKH (2010): Retinal thickness in myopic and non-myopic eyes. *Ophthalmic and Physiol Opt.* 30, 776–784
- Chu YK, Hong YT, Byeon SH, Kwon OW (2013): In Vivo Detection Of Acute Ischemic Damages In Retinal Arterial Occlusion With Optical Coherence Tomography: A “prominent Middle Limiting Membrane Sign”. *Retina* 33, 2110–2117
- Costa RA, Jorge R, Calucci D, Melo L a. J, Cardillo JA, Scott IU (2007): Intravitreal Bevacizumab (Avastin) for Central and Hemicentral Retinal Vein Occlusions: IBeVO Study. *Retina* 27, 141–149
- CVOS-Group (1995): A Randomized Clinical Trial of Early Panretinal Photocoagulation for Ischemic Central Vein Occlusion: The Central Vein Occlusion Study Group N Report. *Ophthalmology* 102, 1434–1444
- CVOS-Group (1993): Baseline and Early Natural History Report: The Central Vein Occlusion Study. *Arch Ophthalmol* 111, 1087–1095
- CVOS-Group (1997): Natural history and clinical management of central retinal vein

- occlusion. The Central Vein Occlusion Study Group. *Arch Ophthalmol* 115:486–491
- Dysli M, Rückert R, Munk MR (2019): Differentiation of Underlying Pathologies of Macular Edema Using Spectral Domain Optical Coherence Tomography (SD-OCT). *Ocul Immunol Inflamm* 27, 474–483
- Feltgen N, Pielen A (2015): Retinaler Venenverschluss: Epidemiologie, Einteilung und klinische Befunde. *Der Ophthalmologe* 112, 607–620
- Fine BS, Zimmerman LE (1962): Müller's Cells and the middle Limiting Membrane of the Human Retina : An Electron Microscopic Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1, 304–326
- Fujimoto JG (2003): Optical coherence tomography for ultrahigh resolution in vivo imaging. *Nat Biotechnol* 21, 1361–1367
- Fujimoto JG, Pitris C, Boppart SA, Brezinski ME (2000): Optical Coherence Tomography: An Emerging Technology for Biomedical Imaging and Optical Biopsy. *Neoplasia* 2, 9–25
- Glacet-Bernard A, Coscas G, Chabanel A, Zourdani A, Lelong F, Samama MM (1996): Prognostic Factors for Retinal Vein Occlusion: A Prospective Study of 175 Cases. *Ophthalmology* 103, 551–560
- Greenberg PB, Martidis A, Rogers AH, Duker JS, Reichel E (2002): Intravitreal triamcinolone acetonide for macular oedema due to central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 86, 247–248
- Hasegawa T, Masuda N, Ogata N (2015): Highly reflective line in optical coherence tomography images of eyes with macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 159, 925-933.e1
- Hayreh SS (1994): Retinal vein occlusion. *Indian Journal of Ophthalmology* 42, 109
- Hayreh SS (2011): Acute retinal arterial occlusive disorders. *Prog Retin Eye Res* 30, 359–394
- Hayreh SS, Zimmerman MB (2015): Fundus changes in Central Retinal Vein Occlusion. *Retina* 35, 29–42
- Hayreh SS, Rojas P, Podhajsky P, Montague P, Woolson RF (1983): Ocular Neovascularization with Retinal Vascular Occlusion-III: Incidence of Ocular Neovascularization with Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology* 90, 488–506
- Hayreh SS, Klugman MR, Beri M, Kimura AE, Podhajsky P (1990): Differentiation of ischemic from non-ischemic central retinal vein occlusion during the early acute phase. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 228, 201–217

- Hayreh SS, Zimmerman MB, Kimura A, Sanon A (2004): Central retinal artery occlusion. Retinal survival time. *Exp Eye Res* 78, 723–736
- Hayreh SS, Podhajsky PA, Zimmerman MB (2011): Natural History of Visual Outcome in Central Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology* 118, 119-133.e2
- Kanski J: *Klinische Ophthalmologie Lehrbuch und Atlas*. 6. Auflage; Elsevier, Urban & Fischer Verlag, München 2008
- Karia N (2010): Retinal vein occlusion: pathophysiology and treatment options. *Clin Ophthalmol* 4, 809–816
- Klein R, Moss SE, Meuer SM, Klein BEK (2008): The 15-Year Cumulative Incidence of Retinal Vein Occlusion: The Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol* 126, 513–518
- Ko J, Kwon OW, Byeon SH (2014): Optical Coherence Tomography predicts Visual Outcome in acute Retinal Vein Occlusion: *Retina* 34, 1132–1141
- Kozak I, Bartsch D-U, Cheng L, Freeman WR (2006): In Vivo Histology of Cotton-Wool Spots Using High-Resolution Optical Coherence Tomography. *Am J Ophthalmol* 141, 748–750
- Lang GK, Gareis O, Lang GE: *Augenheilkunde*. 4. Auflage; Thieme, Stuttgart 2008
- Lima VC, Yeung L, Castro LC, Landa G, Rosen RB (2011): Correlation between spectral domain optical coherence tomography findings and visual outcomes in central retinal vein occlusion. *Clin Ophthalmol* 5, 299–305
- Lumbroso B, Bacherini D, Rizzo S: OCT, OCT-A und multimodale Bildgebung. In: Augustin AJ(Hrsg.): *Augenheilkunde*; 4. Auflage. Kaden Verlag, Heidelberg 2019, 1019-1052
- Martinet V, Guigui B, Glacet-Bernard A, Zourdani A, Coscas G, Soubrane G, Souied EH (2012): Macular edema in central retinal vein occlusion: correlation between optical coherence tomography, angiography and visual acuity. *Int Ophthalmol* 32, 369–377
- McIntosh RL, Rogers SL, Lim L, Cheung N, Wang JJ, Mitchell P, Kowalski JW, Nguyen HP, Wong TY (2010): Natural History of Central Retinal Vein Occlusion: An Evidence-Based Systematic Review. *Ophthalmology* 117, 1113-1123
- Mimouni M, Segev O, Dori D, Geffen N, Flores V, Segal O (2017): Disorganization of the Retinal Inner Layers as a Predictor of Visual Acuity in Eyes with Macular Edema Secondary to Vein Occlusion. *Am J Ophthalmol* 182, 160–167
- Mo B, Zhou H-Y, Jiao X, Zhang F (2017): Evaluation of hyperreflective foci as a prognostic factor of visual outcome in retinal vein occlusion. *Int J Ophthalmol* 10, 605–612
- Murthy R, Grover S, Chalam K (2010): Sequential spectral domain OCT documentation of retinal changes after branch retinal artery occlusion. *Clin Ophthalmol* 4, 327–329

- Ng EYK, Acharya UR, Rangayyan RM, Suri JS: Ophthalmological Imaging and Applications. CRC Press 2014
- O'Mahoney PRA, Wong DT, Ray JG (2008): Retinal Vein Occlusion and Traditional Risk Factors for Atherosclerosis. *Arch Ophthalmol* 126, 692–699
- Ota M, Tsujikawa A, Kita M, Miyamoto K, Sakamoto A, Yamaike N, Kotera Y, Yoshimura N (2008): Integrity of foveal Photoreceptor Layer in Central Retinal Vein Occlusion. *Retina* 28, 1502–1508
- Quinlan PM, Elman MJ, Bhatt AK, Mardesich P, Enger C (1990): The Natural Course of Central Retinal Vein Occlusion. *Am J Ophthalmol* 110, 118–123
- Rogers S, McIntosh RL, Cheung N, Lim L, Wang JJ, Mitchell P, Kowalski JW, Nguyen H, Wong TY (2010): The Prevalence of Retinal Vein Occlusion: Pooled Data from Population Studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology* 117, 313-319
- Schmid H, Renner M, Dick HB, Joachim SC (2014): Loss of inner retinal Neurons after Retinal Ischemia in Rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 55, 2777–2787
- Schmidt D, Kube T, Feltgen N (2006): Central Retinal Artery Occlusion: Findings in optical coherence tomography and functional correlations. *Eur J Med Re* 11, 250-252
- Schröder K, Ackermann P, Brachert M, Bairov S, Geerling G, Guthoff R (2016): Liefert die OCT-Morphologie Hinweise für die Visusprognose nach Venenverschluss? *Ophthalmologie* 113, 500–506
- Serranho P, Morgado AM, Bernardes R: Optical Coherence Tomography: A Concept Review. In: v. Bernardes R, Cunha-Vaz J (Hrsg.): *Optical Coherence Tomography*. Springer, Berlin, Heidelberg 2012, 139–156
- Servais GE, Thompson HS, Hayreh SS (1986): Relative Afferent Pupillary Defect in Central Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology* 93, 301–303
- Shin HJ, Chung H, Kim HC (2011): Association between integrity of foveal photoreceptor layer and visual outcome in retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol* 89, e35–40
- Shroff D, Mehta DK, Arora R, Narula R, Chauhan D (2008): Natural history of macular status in recent-onset branch retinal vein occlusion: an optical coherence tomography study. *Int Ophthalmol* 28, 261–268
- Spaide RF, Curcio CA (2011): Anatomical Correlates to the Bands seen in the outer Retina by Optical Coherence Tomography. *Retina* 31, 1609–1619
- Staurenghi G, Sadda S, Chakravarthy U, Spaide RF (2014): Proposed Lexicon for Anatomic Landmarks in Normal Posterior Segment Spectral-Domain Optical Coherence

Tomography. *Ophthalmology* 121, 1572–1578

Walsh A, Sadda SR: Optical Coherence Tomography in the Diagnosis of Retinal Vascular Disease; In: v. Jousseaume AM, Gardner TW, Kirchhof B, Ryan SJ(Hrsg.): Retinal Vascular Disease. Springer, Berlin, Heidelberg 2007, 205–227

Wang H, Chang Y, Zhang F, Yang R, Yan S, Dong J, Zhang M, Peng S (2019): Clinical Features of Combined Central Retinal Artery and Vein Occlusion. *J Ophthalmol* 2019

Yen Y-C, Weng S-F, Chen H-A, Lin Y-S (2013): Risk of retinal vein occlusion in patients with systemic lupus erythematosus: a population-based cohort study. *Br J Ophthalmol* 97, 1192–1196

# Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen meinen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung und Bearbeitung meiner Dissertation unterstützt haben.

Besonders danken möchte ich meinem Betreuer Dr. med. Sebastian Bemme und meinem Doktorvater PD Dr. med. Christian van Oterendorp für die enorme Unterstützung bei der Umsetzung der gesamten Arbeit.

.

# Lebenslauf

Mein Name ist Andrea Sheila Büchel und ich wurde am 10.06.1991 in Fulda geboren, ich bin ledig und wohne in der Dennewitzstraße 5 in 10785 Berlin. Telefonisch bin ich unter der 0176 19595097 zu erreichen oder per E-Mail unter sheila.buechel@web.de.

Ich habe mein Abitur im Juni 2010 mit 2,3 an der Marienschule Fulda abgeschlossen. Danach begann ich, nach einem Auslandjahr in Amerika, im Oktober 2011 das Biochemiestudium an der Friedrich-Schiller-Universität in Jena. Im Mai 2012 konnte ich dann zum Medizinstudium, mit einem Teilstudienplatz, an die Georg-August-Universität in Göttingen wechseln. Im Oktober 2013 konnte ich einen Vollstudienplatz an der Justus-Liebig-Universität in Gießen bekommen, wo ich nach einem Semester wieder nach Göttingen zurückwechselte. In Göttingen absolvierte ich dann im September 2014 mein Physikum mit der Note 1,5.

Der klinische Abschnitt gestaltete sich ohne weitere Probleme und ich konnte das Medizinstudium im November 2018 mit der Gesamtnote von 1,8 beenden.

Schon während meines Studiums hatte ich ein großes Interesse eine Promotion zu beginnen. Im Dezember 2018 konnte ich dann in der Augenklinik in Göttingen ein passendes Thema zur ‚Prognostische Bedeutung einer hyperreflektiven Bande zwischen innerer und äußerer Netzhaut in der OCT bei retinalen Zentralvenenverschlüssen‘ finden. Die Datenerhebung erfolgte in den Anfangsmonaten im Jahre 2019 und die Statistik mit Hilfe eines Statistikers der UMG. Die Berechnung erfolgte auf einem, durch die Augenklinik zur Verfügung gestellten, klinikinternen Laptop.

Im Juli 2019 habe ich eine Stelle als Assistenzärztin in der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde im Ernst-von-Bergmann Klinikum in Potsdam angenommen und arbeite seither dort.