

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

**Weitwinkel-Angiographie-Bildgebung
zur Detektion von Ischämien bei
Retinalen Venenverschlüssen**

INAUGURAL-DISSERTATION

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

vorgelegt von

Sophie Elisabeth Peter

aus Magdeburg

Göttingen 2023

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück

Betreuungsausschuss

Betreuer/in: Prof. Dr. med. N. Feltgen

Ko-Betreuer/in: Prof. Dr. med. R. Laskawi

Prüfungskommission

Referent/in: Prof. Dr. med. N. Feltgen

Ko-Referent/in: Prof. Dr. med. B. Schatlo

Drittreferent/in:

Datum der mündlichen Prüfung: 05.03.2024

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel " Weitwinkel-Angiographie-Bildgebung zur Detektion von Ischämien bei Retinalen Venenverschlüssen" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den
.....
(Unterschrift)

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	VI
Abkürzungsverzeichnis.....	VII
1 Einleitung	1
1.1 Einführung.....	1
1.2 Anatomie der Retina	2
1.2.1 Aufbau der Retina.....	2
1.2.2 Gefäßversorgung der Retina.....	3
1.3 Retinaler Venenverschluss	4
1.3.1 Einteilung.....	5
1.3.2 Pathogenese.....	5
1.3.3 Epidemiologie	7
1.3.4 Risikofaktoren.....	8
1.3.5 Klinik.....	9
1.3.6 Komplikationen	10
1.3.7 Prognose von Sehschärfe und Proliferationen	10
1.4 Diagnostik von retinalen Venenverschlüssen	11
1.4.1 Allgemeine ophthalmologische Untersuchung	11
1.4.2 Ophthalmoskopie.....	11
1.4.3 Fluoreszeinangiographie.....	13
1.4.4 Optische Kohärenztomographie.....	16
1.4.5 Abklärung kardiovaskulärer Risikofaktoren	18
1.5 Therapie von retinalen Venenverschlüssen.....	18
1.5.1 Hämodilution und Gerinnungshemmung	18
1.5.2 Laserkoagulation.....	20
1.5.3 Intravitreale operative Medikamentengabe (IVOM).....	21
1.5.4 Operative Maßnahmen	24
1.6 Fluoreszeinangiographie im Vergleich	24
1.7 Ziele der vorliegenden Arbeit	27
2 Material und Methoden	29
2.1 Studiendesign	29
2.2 Patientenkollektiv	29

2.2.1	Einschlusskriterien	29
2.2.2	Ausschlusskriterien.....	30
2.3	Datenerhebung.....	30
2.3.1	Markierung und Auswertung der Fluoreszeinangiographie-Aufnahmen	30
2.3.2	Erhebung der klinischen Daten.....	35
2.4	Statistische Auswertung.....	35
3	Ergebnisse.....	37
3.1	Epidemiologische Daten	37
3.2	Daten der Angiographie	38
3.2.1	Analyse der Methode des freien Einzeichnens	38
3.2.2	Analyse der Methode des standardisierten Sektorenmodells.....	39
3.2.3	Vergleich der Anzahl ischämischer und nicht beurteilbarer Sektoren zwischen den Gradern	40
3.2.4	Vergleich der Anzahl ischämischer und nicht beurteilbarer Sektoren zwischen Zentralvenenverschlüssen und Venenastverschlüssen	42
3.2.5	Vergleich der Methoden hinsichtlich ihrer Zuverlässigkeit	44
3.2.6	Vergleich von Grader 5 und dem Review-Team.....	48
3.3	Klinische Daten	50
3.3.1	Zentralvenenverschlüsse versus Venenastverschlüsse.....	52
3.3.2	Ischämische versus nichtischämische Verschlüsse.....	53
3.3.3	Verschlüsse mit Makulabeteiligung versus ohne Makulabeteiligung	54
3.3.4	Vergleich von zentralen und peripheren Ischämien	56
3.3.5	Zusammenfassung der Gruppenvergleiche.....	57
3.3.6	Korrelationsanalysen.....	58
4	Diskussion.....	64
4.1	Epidemiologische Daten	64
4.2	Daten der Angiographie	65
4.3	Klinische Daten	71
4.3.1	Gruppenvergleiche	71
4.3.2	Korrelationsanalysen.....	72
4.4	Bewertung möglicher Fehlerquellen.....	73
4.5	Ausblick.....	74
5	Zusammenfassung.....	75

6	Anhang	76
7	Literaturverzeichnis	86

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Funduskopie eines Venenastverschlusses.....	12
Abbildung 2: Funduskopie eines Zentralvenenverschlusses.....	13
Abbildung 3: Fluoreszeinangiographie eines Venenastverschlusses.....	15
Abbildung 4: Fluoreszeinangiographie eines Zentralvenenverschlusses	16
Abbildung 5: Optische Kohärenztomographie eines Venenastverschlusses ohne Makulaödem	17
Abbildung 6: Optische Kohärenztomographie eines Zentralvenenverschlusses mit Makulaödem	17
Abbildung 7: Vorlage mit konzentrischen Ringen	26
Abbildung 8: Fluoreszeinangiographie eines Venenastverschlusses.....	31
Abbildung 9: Fluoreszeinangiographie eines Zentralvenenverschlusses	32
Abbildung 10: Einzeichnungen der Ischämieflächen in der FAG bei VAV	33
Abbildung 11: Einzeichnungen der Ischämieflächen in der FAG bei ZVV	34
Abbildung 12: Geschlecht und Seite des betroffenen Auges bei den RVV-Patienten	38
Abbildung 13: Altersverteilung unter den RVV-Patienten	38
Abbildung 14: Vergleich der Grader anhand der Anzahl ischämischer und nicht beurteilbarer Sektoren.....	42
Abbildung 15: Vergleich der Anzahl ischämischer und nicht beurteilbarer Sektoren zwischen Zentralvenenverschlüssen und Venenastverschlüssen.....	44
Abbildung 16: Übereinstimmung der Grader mit dem Goldstandard (Grader fünf) hinsichtlich der Ischämiefläche bei nichtischämischen Verschlüssen.....	45
Abbildung 17: Übereinstimmung der Grader mit dem Goldstandard (Grader fünf) hinsichtlich der ischämischen Sektoren bei nichtischämischen Verschlüssen.....	45
Abbildung 18: Abweichung und absolute Abweichung der Grader vom Goldstandard (Grader fünf) hinsichtlich der Ischämiefläche bei ischämischen Verschlüssen	47
Abbildung 19: Abweichung und absolute Abweichung der Grader vom Goldstandard (Grader fünf) hinsichtlich der ischämischen Sektoren bei ischämischen Verschlüssen	47
Abbildung 20: Vergleich von Grader 5 und Review-Team anhand der Anzahl ischämischer und nicht beurteilbarer Sektoren	50
Abbildung 21: Verteilung der Gruppen der RVV	51
Abbildung 22: Vergleich von VAV und ZVV	53
Abbildung 23: Vergleich von ischämischen und nichtischämischen Verschlüssen	54
Abbildung 24: Vergleich von Verschlüssen mit und ohne Makulabeteiligung	56
Abbildung 25: Vergleich von RVV mit zentralen und peripheren Ischämien.....	57
Abbildung 26: Korrelation zwischen Visus (LogMAR) und Ischämiefläche (in Prozent).....	58
Abbildung 27: Korrelation zwischen CRT (μm) und Ischämiefläche (in Prozent).....	59

Abbildung 28: Korrelation zwischen Visus (LogMAR) und CRT (μm)	59
Abbildung 29: Korrelation zwischen Visus (LogMAR) und den ischämischen Sektoren gesamt	60
Abbildung 30: Korrelation zwischen Visus (LogMAR) und den zentralen ischämischen Sektoren.....	61
Abbildung 31: Korrelation zwischen Visus (LogMAR) und den peripheren ischämischen Sektoren.....	61
Abbildung 32: Korrelation zwischen CRT (μm) und den ischämischen Sektoren gesamt.....	61
Abbildung 33: Korrelation zwischen CRT (μm) und den zentralen ischämischen Sektoren	62
Abbildung 34: Korrelation zwischen CRT (μm) und den peripheren ischämischen Sektoren .	62
Abbildung 35: Fluoreszeinangiographie eines Venenastverschlusses	68
Abbildung 36: Fluoreszeinangiographie eines Zentralvenenverschlusses	69
Abbildung 37: Fluoreszeinangiographie eines Venenastverschlusses	70

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Anzahl der RVV-Patienten mit einem Risikofaktor in Prozent.....	8
Tabelle 2: Relatives Risiko für die Entstehung eines RVV	9
Tabelle 3: Übersicht über die Grader	32
Tabelle 4: Epidemiologie des Patientenkollektivs	37
Tabelle 5: Vergleich der Grader anhand der eingezeichneten Ischämiefläche (in Pixel) absolut	39
Tabelle 6: Vergleich der Grader anhand der eingezeichneten Ischämiefläche in Prozent.....	39
Tabelle 7: Vergleich der Grader und des Review-Teams anhand der markierten ischämischen Sektoren absolut.....	40
Tabelle 8: Vergleich der Grader und des Review-Teams anhand der markierten ischämischen Sektoren in Prozent	40
Tabelle 9: Vergleich der Grader anhand der Anzahl ischämischer und nicht beurteilbarer Sektoren.....	41
Tabelle 10: Vergleich der Anzahl ischämischer und nicht beurteilbarer Sektoren zwischen Zentralvenenverschlüssen und Venenastverschlüssen.....	43
Tabelle 11: Übereinstimmung der Grader mit dem Goldstandard (Grader fünf) bei nichtischämischen Verschlüssen.....	45
Tabelle 12: Abweichung und absolute Abweichung der Grader vom Goldstandard (Grader fünf) bei ischämischen Verschlüssen	46
Tabelle 13: Intraklassen-Korrelationskoeffizienten und 95%-Konfidenzintervalle.....	48
Tabelle 14: Vergleich von Grader 5 und dem Review-Team.....	49
Tabelle 15: Klinische Daten der RVV-Patienten.....	50
Tabelle 16: Verteilung der Gruppen der RVV	51
Tabelle 17: Vergleich von VAV und ZVV	52
Tabelle 18: Vergleich von VAV und ZVV	52
Tabelle 19: Vergleich von ischämischen und nichtischämischen Verschlüssen	54
Tabelle 20: Vergleich von ischämischen und nichtischämischen Verschlüssen	54
Tabelle 21: Vergleich von Verschlüssen mit und ohne Makulabeteiligung.....	55
Tabelle 22: Vergleich von Verschlüssen mit und ohne Makulabeteiligung.....	55
Tabelle 23: Vergleich von RVV mit zentralen und peripheren Ischämien.....	56
Tabelle 24: p-Werte der Gruppenvergleiche	57
Tabelle 25: Korrelationen zwischen Ischämiefläche, Visus und CRT	58
Tabelle 26: Korrelationen zwischen ischämischen Sektoren und Visus (LogMAR) anhand der Daten von Grader fünf.....	60
Tabelle 27: Korrelationen zwischen ischämischen Sektoren und Visus (LogMAR) anhand des Goldstandards (Review-Team & Grader fünf)	63

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Aa.	Arteriae
ASS	Acetylsalicylsäure
EKG	Elektrokardiogramm
ERG	Elektroretinographie
FAG	Fluoreszeinangiographie
HIF	Hypoxieinduzierter Faktor
HZVV	Hemi-Zentralvenenverschluss
IHD	isovolämische Hämodilution
ISI	<i>Ischemic Index</i>
IVOM	intravitreale operative Medikamentengabe
MHH	Medizinische Hochschule Hannover
N.	Nervus
OCT	optische Kohärenztomographie
PAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PA	Papillenflächen
PD	Papillendurchmesser
RAPD	relativer afferenter Pupillendefekt
RVV	Retinaler Venenverschluss
UMG	Universitätsmedizin Göttingen
UWF	Ultraweitwinkel (ultra wide field)
V.	Vena
VAV	Venenastverschluss
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
Vv.	Venae
WF	Weitwinkel (<i>wide field</i>)
ZVV	Zentralvenenverschluss

1 Einleitung

1.1 Einführung

Retinale Venenverschlüsse (RVV) bilden nach der diabetischen Retinopathie die zweithäufigste Erkrankung im Gefäßsystem der Netzhaut (Kolar 2016). Weltweit waren im Jahr 2015 mehr als 28 Millionen Menschen im Alter zwischen 30 und 89 Jahren von einem retinalen Venenverschluss betroffen, was einer Prävalenz von 0,77% dieser Bevölkerungsgruppe entspricht (Song et al. 2019). Dabei handelt es sich in der Mehrzahl der Fälle um ältere Patienten¹ mit kardiovaskulären Risikofaktoren wie zum Beispiel einer arteriellen Hypertonie (Feltgen und Pielen 2015a).

Retinale Venenverschlüsse äußern sich klinisch in einer schmerzlosen Sehstörung mit Reduktion der Sehschärfe und Gesichtsfeldausfällen. Außerdem kann es im Verlauf zu Komplikationen wie einem Makulaödem und Neovaskularisationen und in deren Folge zu einem Augennendruckanstieg und Glaskörperblutungen kommen (François und Hollwich 1983; Feltgen und Pielen 2015a).

Eines der wichtigsten diagnostischen Mittel für venöse Gefäßverschlüsse der Netzhaut ist die Fluoreszeinangiographie (FAG), die neben der Detektion des betroffenen Netzhautabschnitts die Zuordnung zu ischämischen und nichtischämischen Verschlüssen und damit eine Abschätzung des Risikos für Gefäßneubildungen ermöglicht (Feltgen und Pielen 2015a). Heutzutage werden zur klinischen Diagnostik meist Weitwinkel (WF)- oder Ultraweitwinkel (UWF)- Aufnahmen ausgewertet und die Ischämiefläche dann in Vielfachen der Papillenfläche (PA) abgeschätzt (Storch et al. 2018). 2015 wurde von Nicholson et al. (2015) eine alternative Methode der Auswertung (Methode der konzentrischen Ringe) vorgeschlagen, um die Objektivität und Zuverlässigkeit der Bildanalyse zu steigern.

Besonders die Einteilung in ischämische bzw. nichtischämische Verschlüsse ist von großer Bedeutung, weil ein RVV mit ischämischen Arealen ein deutlich höheres Risiko für die Bildung von Neovaskularisationen und die Entwicklung eines Makulaödems hat. Ischämische Verschlüsse weisen prinzipiell eine schlechtere Prognose auf, weil sich im Verlauf neovaskuläre Komplikationen bilden können (Feltgen und Pielen 2015a), die zum

¹ Aus Gründen der Lesbarkeit wurde in der vorliegenden Arbeit die männliche Form personenbezogener Substantive und Pronomina verwendet. Dies impliziert jedoch keine Benachteiligung des weiblichen Geschlechts, sondern soll im Sinne der sprachlichen Vereinfachung als geschlechtsneutral zu verstehen sein.

Beispiel eine Laserkoagulation erfordern (Feltgen und Pielen 2015b). Die Zuordnung der RVV in prognostisch günstige und ungünstige Verläufe gestaltet sich in der FAG jedoch oft sehr subjektiv und damit schlecht reproduzierbar, da es keine akzeptierten objektiven Messverfahren gibt, sondern lediglich auf eine Schätzung der betroffenen Fläche zurückgegriffen werden kann (Storch et al. 2018).

In der vorliegenden Arbeit soll zunächst ein Überblick über das Krankheitsbild der retinalen Venenverschlüsse sowie deren Diagnostik und Therapie gegeben werden, bevor die Entwicklung der Fluoreszeinangiographie-Bildgebung genauer beleuchtet wird. Ziel dieser retrospektiven Arbeit soll die Verbesserung und Vereinfachung der RVV-Diagnostik mithilfe der Ultraweitwinkel-FAG im klinischen Alltag sein. Dazu sollen nun zwei Methoden zur Auswertung der FAG-Aufnahmen angepasst bzw. standardisiert werden, bei denen als Vergleichsgröße nicht mehr der Papillendurchmesser (PD) bzw. die PA, sondern die Gesamtfläche des fotografierten Fundus beurteilt wird. Beide Methoden werden dann hinsichtlich ihrer Zuverlässigkeit und Reproduzierbarkeit miteinander verglichen. Des Weiteren sollen die verschiedenen Arten der RVV einander gegenübergestellt und Korrelationen zwischen verschiedenen Parametern der Bildgebung und der klinischen Symptomatik analysiert werden.

1.2 Anatomie der Retina

1.2.1 Aufbau der Retina

Die Retina (Netzhaut) kleidet den Augapfel aus. Sie ist im Durchschnitt 200 µm dick und besteht aus zwei Teilen. Die lichtunempfindliche Pars caeca an der Hinterseite von Iris und Ziliarkörper besteht nur aus zweischichtigem, vorwiegend pigmentiertem Epithel ohne Photorezeptoren. Die gezackt verlaufende Ora serrata markiert den Übergang in die Pars optica, welche den photorezeptiven Abschnitt der Netzhaut bildet und aus Stratum pigmentosum und Stratum nervosum besteht.

Unter der äußersten Schicht der Retina findet man hier das Pigmentepithel, welches wichtige Funktionen wie Phagozytose, Nährstofftransport und Regeneration des Sehfärbstoffs realisiert. Betrachtet man die Leitungsbahn der Signalverarbeitung, unterscheidet man innerhalb der Retina 3 Neurone: zunächst die Photorezeptoren (Stäbchen für das Hell-Dunkel-Sehen und Zapfen für das Farbsehen), dann die Bipolarzellen und zuletzt die Ganglienzellen. Außerdem findet man intraretinal 3 Arten von Gliazellen (Müller-Zellen, Horizontalzellen und Amakrine Zellen), welche unter anderem Querverbindungen und

Rückkopplungen ermöglichen. An der Innenseite der Retina ziehen die Axone der Ganglienzellen zum Discus nervi optici (Sehnervenpapille) und treten dann gebündelt als Nervus (N.) opticus aus dem Bulbus aus (Drenckhahn 2004; Welsch 2006).

Der Augenhintergrund (Fundus) kann mittels Ophthalmoskopie dargestellt werden. Die Papille ist leicht nasal am hinteren Augenpol lokalisiert und korreliert anatomisch in der Gesichtsfelduntersuchung mit dem blinden Fleck, da hier keine Photorezeptoren vorhanden sind. Sie hat einen Durchmesser von ca. 1,5 – 2 mm. Hier verlassen die Nervenfasern den Bulbus und bilden hinter dem Auge den Sehnerv. Im vorderen Teil des N. opticus verlaufen außerdem die Arteria (A.) centralis retinae und die Vena (V.) centralis retinae, welche am Discus in die Netzhaut ein- bzw. austreten und sich im Auge in mehrere Äste verzweigen.

Als einzig optisch abgrenzbares Areal der Pars optica ist die Macula lutea, der gelbe Fleck, zu nennen. Die Makula liegt ca. 4 mm temporal und 0,8 mm kaudal der Sehnervenpapille und hat einen (fiktiven) Durchmesser von etwa 5 mm. In ihr befindet sich eine trichterförmige Absenkung, die Fovea centralis, welche den Ort des schärfsten Sehens darstellt. In ihrem Zentrum ist die Foveola (ca. 0,35 mm) lokalisiert. An dieser Stelle befinden sich ausschließlich Zapfen, die monosynaptisch mit den Bipolarzellen und den Ganglienzellen verschaltet sind. Außerdem sind hier die restlichen Schichten der Retina verdünnt und die Zellkerne zur Seite verlagert, um eine möglichst ungehinderte Lichttransmission zu ermöglichen (Drenckhahn 2004; Welsch 2006).

1.2.2 Gefäßversorgung der Retina

Die Blutversorgung der Retina geschieht über zwei verschiedene Wege. Die äußeren Schichten der Netzhaut, vor allem die Pigmentepithelzellen und die Photorezeptoren, werden durch Diffusion aus der Chorioidea versorgt, die sich außen an die Pigmentepithelschicht anschließt. Das Gefäßbett der Chorioidea wird vorwiegend von den Arteriae (Aa.) ciliares posteriores gespeist, die wiederum der A. ophthalmica entspringen. Der venöse Abfluss wird durch die Venae (Vv.) vorticosae (Vortexvenen) gewährleistet, die in die V. ophthalmica inferior und die V. ophthalmica superior münden (Drenckhahn 2004; Welsch 2006; Lippert 2011).

Die inneren Schichten der Retina werden durch die A. centralis retinae, die ebenfalls aus der A. ophthalmica entspringt und mit dem N. opticus in den Bulbus gelangt, versorgt. Die A. centralis retinae spaltet sich am Discus nervi optici in einen oberen und einen unteren Ast auf, die sich wiederum jeder in einen temporalen und einen nasalen Ast aufteilen. So entstehen die 4 Hauptarterienäste Arteriola temporalis superior, Arteriola temporalis inferior, Arteriola nasalis superior und Arteriola nasalis inferior, die jeweils einen Quadranten der

Retina versorgen. Die Fovea centralis selbst ist frei von Gefäßen (avaskuläre Zone, FAZ), ist aber von einem feinen Netz von Endarteriolen umgeben. Hier konvergieren die Endäste der Arterien als Arteriolen macularis superior und inferior, manchmal auch media zur Fovea. Das Blut fließt dann über Venen, die in ihrem Verlauf den Arterien folgen, in die V. centralis retinae ab, welche den Bulbus wieder im Inneren des Sehnervs verlässt und in die V. ophthalmica superior (oder manchmal auch direkt in den Sinus cavernosus) mündet (Drenckhahn 2004; Lippert 2011). Zentralarterie und Zentralvene ziehen im N. opticus durch die Lamina cribrosa sclerae und sind von einer gemeinsamen Adventitia umgeben (François und Hollwich 1983).

Blutgefäße ähnlicher Größenordnung verlaufen normalerweise in derselben Retinaebene. Da die gesamte Netzhautoberfläche von einer einzigen zentralen Arterie und Vene gleichmäßig versorgt werden muss, kommen in der Retina physiologischerweise arteriovenöse Gefäßkreuzungen vor. Dabei gibt es sowohl rechtwinkelige als auch spitzwinkelige Kreuzungen. Meist überkreuzt die Arterie die Vene; es kommen aber selten auch Venenüberkreuzungen vor. Bei Arterienüberkreuzungen ändert die Arterie weder ihre Verlaufsrichtung oder Netzhautebene noch ihr Kaliber; die Vene allerdings weicht in tieferes Retinagewebe zurück und zeigt während der Unterkreuzung auch ein bis auf zwei Drittel verjüngtes Lumen. Bei Venenüberkreuzungen wölbt sich die Vene in oberflächlicheres Gewebe bzw. in den Glaskörperraum vor, zeigt dabei aber keine Lumenverringerng. Bei Gefäßkreuzungen kommt es meist auch zu einer Verdünnung der Netzhautschichten. An der Kreuzungsstelle sind beide Gefäße von einer gemeinsamen Adventitia und Gliahülle umgeben und dadurch fest miteinander verbunden. Oft teilen sich Arterie und Vene auch eine gemeinsame Media im Bereich der Kreuzungsstelle und können somit nicht mehr voneinander getrennt werden (Seitz 1968).

1.3 Retinaler Venenverschluss

Venöse Gefäßverschlüsse sind nach der diabetischen Retinopathie die zweithäufigste Störung des Gefäßsystems der Retina (Kanski und Spitznas 1987; Kolar 2016). Dabei kommt es durch verschiedene Ursachen zu einer Okklusion im venösen System der Netzhaut und somit zu einer Abflussstörung zwischen den Kapillaren und der V. centralis retinae im Sehnerv. Aus der Perfusionsänderung resultieren Funktionseinschränkungen im Versorgungsgebiet der befallenen Vene (Augustin et al. 2001).

1.3.1 Einteilung

Die retinalen Venenverschlüsse werden nach zwei Kriterien eingeteilt, zum einen anhand der befallenen Fläche, zum anderen anhand des Grades der Ischämie.

Man unterscheidet je nach betroffenem Gefäßteil Zentralvenenverschlüsse (ZVV), Hemi-Zentralvenenverschlüsse (HZVV) und Venenastverschlüsse (VAV) (Feltgen und Pielen 2015a; Kolar 2016). Bei einem ZVV kommt es zu einer Okklusion der V. centralis retinae innerhalb des Sehnervs, sodass die gesamte Netzhaut von Funktionseinschränkungen betroffen sein kann. Bei ca. 20% der Menschen treten der obere und der untere Ast der V. centralis retinae separat in den N. opticus ein, bevor sie gemeinsam die Zentralvene bilden; bei diesen Menschen kann es durch Okklusion eines Astes innerhalb des Sehnervs zu einem HZVV kommen. Hierbei ist dann entweder die gesamte obere oder untere Hälfte der Retina betroffen (Hayreh und Hayreh 1980; Feltgen und Pielen 2015a). Bei einem VAV befindet sich die Okklusion in einem Ast des venösen Systems; somit ist entweder nur ein lokalisierter Bereich oder ein ganzer Quadrant der Retina betroffen. Ist diese Okklusion des Venenastes relativ proximal und somit nah am Sehnervenkopf, kann auch ein VAV erscheinen wie ein HZVV; diese Verschlüsse bezeichnet man dann als Hemisphären-RVV (Kolar 2016). Häufig werden die Bezeichnungen HZVV und Hemisphären-RVV in der Literatur vermischt (Feltgen und Pielen 2015a), allerdings ist die Ätiologie und Pathogenese dieser beiden Krankheitsbilder unterschiedlich (Kolar 2016). Meist werden HZVV dem VAV zugeordnet. Bei der Klassifikation nach Ischämie unterscheidet man ischämische von nichtischämischen Venenverschlüssen, wobei der ischämische Verschluss aufgrund des Komplikationsspektrums eine deutlich schlechtere Prognose aufweist. Außerdem können sowohl bei den ZVV als auch bei den VAV nichtischämische Verlaufsformen in eine ischämische Form übergehen (Feltgen und Pielen 2015a). Bei ZVV beträgt diese Progressionsrate 34% innerhalb von drei Jahren, wobei die schnellste Entwicklung in die ischämische Verlaufsform innerhalb der ersten vier Monate beobachtet werden kann (The Central Vein Occlusion Study Group 1997).

1.3.2 Pathogenese

Die genaue Pathogenese und Pathophysiologie von retinalen Venenverschlüssen ist bis heute nicht gänzlich geklärt (Seitz 1968; Feltgen und Pielen 2015a), es liegt jedoch immer eine Strömungsbeeinträchtigung im venösen Gefäßsystem der Netzhaut zugrunde (Seitz 1968). Eine wichtige Bedeutung für die Entstehung von Gefäßverschlüssen hat die klassische Virchow-Trias (François und Hollwich 1983; Kanski und Spitznas 1987; Kolar 2016):

1. Strömungsverlangsamung durch Kompression des Gefäßes (Stase)
2. Veränderungen oder Verletzungen der Gefäßwand (Endothelschädigung)
3. Veränderung der Blutzusammensetzung mit erhöhter Viskosität (Hyperkoagulabilität)

Eine Kompression der Vene durch eine benachbarte arteriosklerotisch oder atheromatös veränderte Arterie wird unter anderem für die Entstehung eines RVV verantwortlich gemacht. Durch den bestehenden Druck kann es zur Änderung der Blutströmung, zur Aktivierung der Blutgerinnung, aber auch zum teilweisen Verschluss oder zur vollständigen Kompression der Vene kommen. Aber auch pathologische Veränderungen innerhalb der Gefäßwand, wie zum Beispiel Endothelschäden, sowie eine veränderte Zusammensetzung des Blutes können zur Bildung von Thromben oder zur Verlegung des Gefäßes führen (François und Hollwich 1983; Kanski und Spitznas 1987; Kolar 2016).

Seitz charakterisierte bereits 1962 den RVV als eine primäre Erkrankung der Arterien, nachdem er mittels histopathologischer Befunde aufzeigen konnte, dass arteriosklerotische Vorgänge innerhalb der Arterien der Netzhaut sekundär zu Beeinträchtigungen der retinalen Venen und somit zu einem gestörten venösen Blutfluss führen (Feltgen und Pielen 2015a). Daher sind die häufigsten Ursachen für einen RVV bei älteren Patienten die arterielle Hypertonie sowie arteriosklerotische Veränderungen in den retinalen Arterien. Bei jüngeren Patienten können vor allem Gerinnungsstörungen oder entzündliche Vorgänge wie eine Thrombophlebitis zu einem RVV führen (Seitz 1968; Kuhli-Hattenbach et al. 2010; Feltgen und Pielen 2015a).

Für die Entstehung von retinalen Venenverschlüssen gibt es anatomische Prädilektionsstellen. Für den ZVV befindet sich diese Prädilektionsstelle an der Lamina cribrosa, wo die Zentralarterie und die Zentralvene sehr eng beieinander liegen und zudem von einer gemeinsamen Adventitia umhüllt sind. VAV findet man besonders häufig an den arteriovenösen Gefäßkreuzungen, weil auch dort die Gefäße sehr nah zusammenliegen. Zudem ist, wie oben erwähnt, bei Arterienüberkreuzungen das Lumen der Vene eingeengt und es kommt zu einer bogenförmigen Abknickung der Vene (Seitz 1968; François und Hollwich 1983). Hier kann es durch arteriosklerotische Veränderungen oder entzündliche Vorgänge in der Arterie zu einer venösen Thrombose kommen, da sich die Gefäße im Bereich der Prädilektionsstellen gegenseitig beeinflussen (Seitz 1968). Die meisten VAV findet man im oberen temporalen Quadranten; dort gibt es auch mehr Kreuzungsstellen als in den anderen Abschnitten der Retina (François und Hollwich 1983).

Pathologisch handelt es sich bei einem RVV um eine hämorrhagische Infarzierung, welche eine Nekrose durch einen gestörten venösen Ausstrom bei aufrechterhaltenem arteriellem Einstrom beschreibt. Daraus folgt eine passive Hyperämie mit Hypoxie, hämorrhagischem

Ödem (inklusive Blutungen) und Nekrose des betroffenen Gewebes (Böcker et al. 2004). Da die Netzhaut ein durch Endarterien versorgtes System darstellt und einen sehr hohen Bedarf an Sauerstoff hat, treten schon bei geringen Störungen der retinalen Durchblutung pathologische Veränderungen auf. Nach der Okklusion einer Netzhautvene erhöht sich sofort der intravaskuläre Druck in allen peripher vom Verschluss gelegenen Venen. Es strömt bis zu 50% weniger sauerstoffreiches Blut aus den Arterien nach und das gestaute Blut wird über kapillare Kollateralen in ein angrenzendes Gefäßbett umgeleitet, sodass es über andere Venen abfließen kann. Durch die unzureichende Versorgung mit arteriellem Blut kommt es schnell zur zellulären Hypoxie. Durch Stauung und Ischämie entstehen Endothelschäden in den Kapillaren, sodass die Blut-Netzhaut-Schranke gestört ist, was zum Austritt von Blutbestandteilen in den Extrazellularraum führt. Dies ist klinisch an extrazellulären Ödemen und Einblutungen zu erkennen (François und Hollwich 1983; Kanski und Spitznas 1987).

Bei ischämischen RVV kommt es aufgrund der Hypoxie des Gewebes zu einer gesteigerten Aktivität des Hypoxieinduzierten Faktors (HIF), der eine vermehrte Bildung von *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) und anderen Stimulatoren der Angiogenese verursacht. Diese führen zur Neubildung von Gefäßen, und zwar nicht nur im Bereich der Retina, sondern auch im vorderen Augensegment im Bereich der Iris. Gefäßproliferationen auf der Netzhautoberfläche können zu Blutungen in den Glaskörper führen, während sie auf der Iris (Rubeosis iridis) und im Kammerwinkel ein Neovaskularisationsglaukom oder rubeotisches Sekundärglaukom verantworten (Böcker et al. 2004; Löffler 2006; Robbins et al. 2010).

1.3.3 Epidemiologie

2010 betrug die Prävalenz für retinale Venenverschlüsse laut Rogers et al. 0,52% der Bevölkerung (in der Altersgruppe von 30 bis 101 Jahren). Ein Venenastverschluss kam dabei mit einer Prävalenz von 0,44% vier- bis fünfmal häufiger vor als ein Zentralvenenverschluss (Prävalenz 0,08%). Weltweit waren von einem VAV 13,9 Millionen Menschen und von einem ZVV 2,5 Millionen Menschen betroffen (Rogers et al. 2010; Feltgen und Pielen 2015a; Ponto et al. 2015). Song et al. (2019) konnten zeigen, dass die Prävalenz für einen RVV in den letzten Jahren deutlich gestiegen ist. Sie betrug im Jahr 2015 0,77% für alle RVV, 0,64% für VAV und 0,13% für ZVV (in der Altersgruppe von 30 bis 89 Jahren). Somit waren 2015 weltweit 23,38 Millionen Menschen an einem VAV, 4,67 Millionen Menschen an einem ZVV und 28,06 Millionen Menschen insgesamt an einem RVV erkrankt (Song et al. 2019). Die Prävalenz variiert zwischen verschiedenen Ethnien, so hatten zum Beispiel im Jahr 2010 Weiße eine Prävalenz von 0,37% und Hispanoamerikaner eine Prävalenz von 0,69% (Rogers

et al. 2010). Sie ist allgemein unabhängig vom Geschlecht (Rogers et al. 2010), allerdings sind in der Altersgruppe unter 55 Jahren Männer häufiger betroffen als Frauen. Durch die im Durchschnitt höhere Lebenserwartung von Frauen wird die Gesamtrate der Verschlüsse aber wieder ausgeglichen (Feltgen und Pielen 2015a). Bei beiden Arten des RVV und auch bei beiden Geschlechtern steigt die Prävalenz mit dem Alter an, wobei es mit jeder Lebensdekade zu einer Verdopplung der Prävalenz kommt. Hierbei sind das linke und das rechte Auge gleich häufig betroffen (Feltgen und Pielen 2015a). Die kumulative Inzidenz der RVV, welche die Anzahl der Neuerkrankungen beschreibt, betrug 2015 0,86% innerhalb von fünf Jahren und 1,63% innerhalb von zehn Jahren (Song et al. 2019).

1.3.4 Risikofaktoren

Sieht man den RVV als primär „arterielle“ Erkrankung an, erkennt man das auch in den Risikofaktoren sowie begleitenden Krankheitsbildern (Feltgen und Pielen 2015a). Die Risikofaktoren kann man in systemische und okuläre Faktoren einteilen.

Zu den systemischen Risikofaktoren zählen vor allem die typischen kardiovaskulären bzw. zerebrovaskulären Faktoren, wie arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, koronare Herzerkrankung (KHK), Adipositas und Nikotinabusus (Feltgen und Pielen 2015a). Dabei zeigt sich die arterielle Hypertonie als der häufigste Risikofaktor (Song et al. 2019). Die Risikofaktoren sind zu ungleichen Anteilen unter den RVV-Patienten zu finden (siehe Tabelle 1) und zeigen zudem eine unterschiedliche Erhöhung des Risikos für die Entstehung eines RVV (siehe Tabelle 2).

Tabelle 1: Anzahl der RVV-Patienten mit einem Risikofaktor in Prozent

Risikofaktor	Prozentual bei RVV-Patienten zu finden
Arterielle Hypertonie	32 – 70 %
Hyperlipidämie	30 – 60 %
KHK	22 – 50 %
Diabetes mellitus	14 – 34 %

(Feltgen und Pielen 2015a)

Tabelle 2: Relatives Risiko für die Entstehung eines RVV

Risikofaktor	Relatives Risiko für einen RVV
Arterielle Hypertonie	3
Hyperlipidämie	2,5
Diabetes mellitus	2,5
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	1,8
Apoplex in der Anamnese	1,4

(Feltgen und Pielen 2015a)

Andererseits steigert ein RVV auch das relative Risiko für arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, KHK oder Apoplex (Feltgen und Pielen 2015a). Weitere Risikofaktoren sind ein hohes Lebensalter, erhöhte Kreatininwerte, gesteigerte Blutviskosität und Gerinnungsstörungen wie Thrombophilie (Kolar 2016; Song et al. 2019).

Zu den okulären Risikofaktoren gehört in erste Linie ein erhöhter Augeninnendruck bzw. das Glaukom, welches das relative Risiko für einen RVV um den Faktor 5 – 7 steigert. Unter allen Glaukompatienten entwickelt sich bei 2 bis 8% ein RVV, andersherum leiden fast 70% der Patienten mit RVV gleichzeitig an einem Glaukom (Feltgen und Pielen 2015a). Weitere okuläre Faktoren, die zu einem RVV führen können, sind Traumen, Vaskulitiden, angeborene oder erworbene Gefäßanomalien sowie ein niedriger intraokularer Perfusionsdruck (Feltgen und Pielen 2015a; Kolar 2016).

1.3.5 Klinik

Patienten mit einem akuten RVV berichten meist von einer Reduktion des Visus oder Ausfällen im Gesichtsfeld ohne Schmerzen, welche seit wenigen Tagen bis Wochen bestehen, wobei die Sehschärfe im Laufe des Tages schwanken kann und am Morgen zumeist besonders schlecht ist. Ursache dafür ist das extrazelluläre retinale Ödem, welches in den ersten Krankheitswochen tageszeitlichen Veränderungen unterliegt (Feltgen und Pielen 2015a). Hinzu kommt eine orthostatische Komponente, da der arterielle Mitteldruck des Kopfes im Liegen höher ist als im Sitzen oder Stehen. Dabei kann der Visus bei ZVV üblicherweise auf 0,5 bis 0,1 erniedrigt sein (Augustin et al. 2001). Beim VAV kommt es stark auf die Lage und Größe des Verschlussgebietes an. Es können ausgeprägte Blutungen auf der Netzhaut sowie ein Papillen- oder Makulaödem bestehen, wobei Blutungen innerhalb von drei bis sechs Monaten resorbiert werden. Bei einem frischen Verschluss sind sie

streifenförmig angeordnet, bei älteren Verschlüssen finden sich mehr Fleckblutungen. Periphere VAV können zunächst auch asymptomatisch verlaufen (Kolar 2016).

1.3.6 Komplikationen

Die häufigsten Komplikationen bei einem RVV sind das visusmindernde Makulaödem und die ischämie-induzierte Neovaskularisation. Ein Makulaödem kann über lange Zeit bestehen bleiben, was zu zellulärer Degeneration, Zellatrophie und Entstehung einer fibrotischen Narbe führen kann. Das wiederum führt zu weiterem Visusverlust bis hin zu einem anhaltenden dichten Zentralskotom. Neugebildete Gefäße auf der Netzhautoberfläche können Glaskörperblutungen und Traktionen hervorrufen. Neovaskularisationen auf der Iris und im Bereich des Kammerwinkels (Rubeosis iridis) können zu einem reduzierten Kammerwasserabfluss und einem zum Teil dramatischen Augeninnendruckanstieg mit konsekutiver schmerzhafter Erblindung führen (François und Hollwich 1983).

1.3.7 Prognose von Sehschärfe und Proliferationen

Für die Prognose des Makulaödems ist die Lage des Verschlussareals und die Größe der Ischämiefläche bedeutend (Feltgen und Pielen 2015a). Nach zwei Jahren weisen ca. 54% der Patienten mit VAV, knapp 60% der Patienten mit nichtischämischem ZVV und knapp 40% der Patienten mit ischämischem ZVV kein erkennbares Makulaödem mehr auf (Hayreh und Zimmerman 2015a; Hayreh und Zimmerman 2015b). Allerdings entstehen in dieser Zeit ohne Behandlung sehr häufig degenerative Veränderungen in der Fovea. Laut der Central Vein Occlusion Study Group (1997) ist bei unbehandeltem ZVV für die Prognose der Sehschärfe vor allem die initiale Sehschärfe von Bedeutung. 65% der Patienten mit anfänglich gutem Visus ($\geq 0,5$) zeigen mit der Zeit auch keine Verschlechterung. Bei einer initial moderaten Sehschärfe (0,1 – 0,4) kommt es bei 19% zu einer Verbesserung, bei 37% zu einer Verschlechterung und bei 44% zu keiner Veränderung. Haben die Patienten zu Beginn einen schlechten Visus ($< 0,1$), so sieht man bei 80% auch keine Verbesserung innerhalb der nächsten drei Jahre. 16% aller Patienten mit ZVV erleiden Neovaskularisationen auf der Iris oder am Kammerwinkel, wobei die stärksten Risikofaktoren für Gefäßneubildungen in diesem Bereich einerseits eine schlechte initiale Sehschärfe und andererseits eine große Ischämiefläche sind (The Central Vein Occlusion Study Group 1997). 56% der Patienten mit einem Ausgangsvisus geringer als 0,1 erleiden im Verlauf eine Rubeosis iridis (Lang und Lang 2010; Feltgen und Pielen 2015b). Im Vergleich zum ZVV hat der VAV bezüglich der Sehschärfe eine deutlich bessere Prognose, weil nicht

immer die Makula betroffen ist. 50 bis 60% erreichen auch ohne Therapie wieder einen sehr guten Visus, wobei aber auch hier die initiale Sehschärfe einen wichtigen Prädiktor darstellt (Li et al. 2017).

Für die Prognose der Neovaskularisationen ist besonders das Ausmaß der retinalen Ischämie entscheidend. Zeichen einer Ischämie werden bei 25% bis 35% der Patienten mit einem RVV beim ersten Arztkontakt gesehen. Außerdem kann ein nicht ischämischer RVV mit einer Progressionsrate von 33% innerhalb von 3 Jahren in einen ischämischen Verschluss übergehen. Trotz medikamentöser Behandlung zeigen 50% der Patienten mit einem ischämischen Venenverschluss Neovaskularisationen innerhalb von 4 Jahren (Feltgen und Pielen 2015a).

1.4 Diagnostik von retinalen Venenverschlüssen

Die Diagnostik bei retinalen Venenverschlüssen umfasst eine ophthalmologische Untersuchung, eine Spaltlampenmikroskopie mit Augeninnendruckmessung, eine Funduskopie, die FAG, die Optische Kohärenztomographie (OCT) sowie die Abklärung vaskulärer Risikofaktoren.

1.4.1 Allgemeine ophthalmologische Untersuchung

Für die Diagnostik von venösen Gefäßverschlüssen der Netzhaut wird eine komplette ophthalmologische Untersuchung empfohlen (Feltgen und Pielen 2015a; BVA et al. 2018). Dazu gehört in erster Linie die Visusprüfung. Außerdem ist die Testung der Pupillenreaktion angezeigt. Bei ausgeprägtem retinalen Gefäßverschluss kann sich ein relativer afferenter Pupillendefekt (RAPD) zeigen, wobei sich unter wechselseitiger Beleuchtung die Pupillen unter Beleuchtung des erkrankten Auges wieder erweitern (Lang 2014; Feltgen und Pielen 2015a). Des Weiteren sollte beidseitig der Augeninnendruck gemessen werden (Lang 2014). Außerdem sollte eine vollständige Untersuchung sowohl des vorderen als auch des hinteren Abschnitts beider Augen durchgeführt werden. (Feltgen und Pielen 2015a).

1.4.2 Ophthalmoskopie

Der Augenhintergrund wird anhand der Ophthalmoskopie (Funduskopie) beurteilt (Lang 2014), welche bei frischen retinalen Venenverschlüssen einen typischen Befund zeigt. Die betroffene Vene ist distal der Okklusion dilatiert und geschlängelt, was man auch als Tortuositas bezeichnet. Außerdem kann man dunkle streifenförmige, retinale Blutungen erkennen, welche bei ZVV in allen Quadranten, aber vorwiegend am hinteren Pol im Bereich

der Sehnervenpapille und der Makula lokalisiert sind. Bei HZVV oder Hemisphären-RVV ist jeweils die obere oder untere Hälfte der Netzhaut und bei VAV ein Quadrant oder nur ein kleiner lokalisierter, meist sektorieller Bereich betroffen. Des Weiteren findet man oft ein glasiges Netzhaut- oder Makulaödem (Kanski und Spitznas 1987; Feltgen und Pielen 2015a; Kolar 2016) sowie mitunter weißliche Ablagerungen bei ischämischen Verschlüssen. Diese sog. Cotton-Wool-Spots werden durch gestautes Axoplasma in den retinalen Nervenfasern verursacht. Sie entstehen durch Mikroinfarkte innerhalb der Nervenfaserschicht und erscheinen weißlich, unscharf begrenzt und flockig oder wolkenartig (Lang 2014). Bei ZVV ist zudem auch der Blutfluss in der Sehnervenpapille gestört, welche durch die lokale Nervenfaserschwellung einen unscharfen Rand aufweist. Die Ischämie selbst ist bei der Augenhintergrundspiegelung eines akuten ischämischen Venenverschlusses nicht sichtbar (François und Hollwich 1983; Kanski und Spitznas 1987; Feltgen und Pielen 2015a; Kolar 2016). Bei älteren Verschlüssen sind die Blutungen und Cotton-Wool-Spots kaum noch sichtbar, allerdings kann man häufig Kollateralen und venöse Aneurysmata finden (Feltgen und Pielen 2015a). Abbildung 1 zeigt einen frischen Venenastverschluss mit retinalen Einblutungen; in Abbildung 2 ist ein Zentralvenenverschluss mit verdämmernden Blutungen dargestellt.

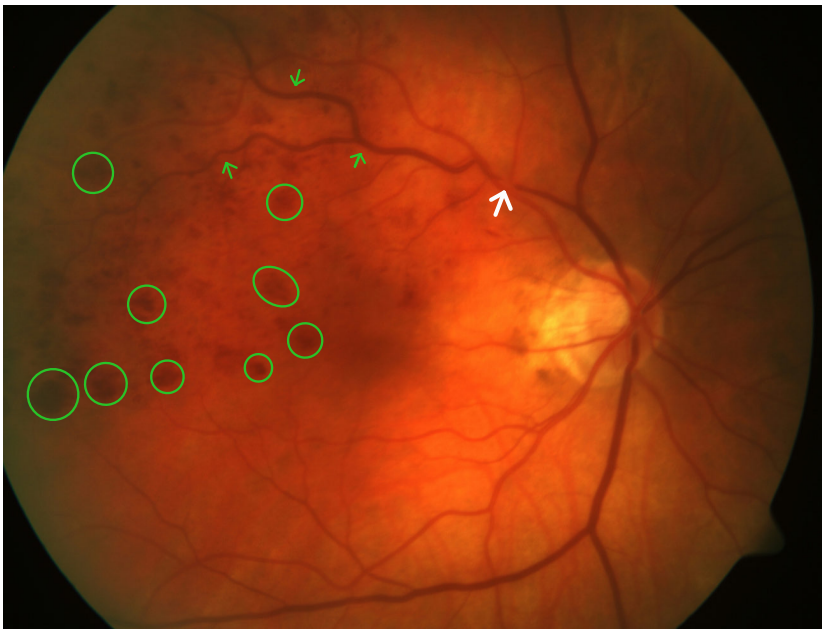


Abbildung 1: Funduskopie eines Venenastverschlusses Patient mit VAV im Bereich der V. temporalis superior des rechten Auges inklusive Beteiligung der Makula. Die Venen sind distal der Okklusion (weißer Pfeil) deutlich geschlängelt (grüne Pfeile) und es zeigen sich punktförmige Einblutungen (grün umrandet) im Bereich des rechten oberen Quadranten der Retina. Der Verschluss liegt hier gut sichtbar an einer arteriovenösen Überkreuzungsstelle.



Abbildung 2: Funduskopie eines Zentralvenenverschlusses Patient mit ischämischem ZVV des rechten Auges inklusive Beteiligung der Makula. Die Venen sind im gesamten Fundus dilatiert und geschlängelt (grüne Pfeile). Die Sehnervenpapille ist ödematös verändert (erkennbar an dem dunkleren Ring rund um die Papille). Es zeigen sich kleine retinale Einblutungen (grün umrandet).

1.4.3 Fluoreszeinangiographie

Bei einer FAG wird den Betroffenen das Kontrastmittel Fluoreszein-Natrium in eine periphere Vene injiziert. Es werden 2 – 4 ml einer 25%igen Farbstofflösung appliziert. Mithilfe einer Spezialkamera und zweier Filter wird dann das Angiogramm aufgenommen. Das „Blitzlicht“ (Wellenlänge 380 – 750 nm) der Kamera passiert einen Erregerfilter, welcher nur blaues Licht (465 – 490 nm) durchlässt. Dieses Licht regt dann den Farbstoff in den Netzhautgefäßen zum Fluoreszieren an. Dabei entsteht ein grün-gelbliches Licht (520 – 530 nm), welches zusammen mit dem blauen Licht zurück zur Kamera gelangt. Der Sperrfilter schirmt das blaue Licht ab, sodass schlussendlich nur die Fluoreszenz des Kontrastmittels von der Kamera aufgenommen wird (Flittiger 2012; Lang 2014; American Academy of Ophthalmology 2019). Das Kontrastmittel ist normalerweise acht bis zwölf Sekunden nach der Injektion am Auge angelangt, nach etwa einer Minute ist die arteriovenöse Phase erreicht, in der die retinalen Venen vollständig sichtbar sind (American Academy of Ophthalmology 2019). Die Zeit, die zwischen der vollständigen arteriellen Füllung und der vollständigen venösen Füllung verstreicht, beträgt üblicherweise 10 Sekunden. Ist diese Zeitspanne größer als 15 Sekunden, so handelt es sich vermutlich um eine Störung des venösen Ausstroms. Bei einer Zeit von über 20 Sekunden kann von einer ischämischen Okklusion ausgegangen

werden. Peripher vom Verschlussort wird die Vene (und deren drainiertes Netzhautareal) infolge der fehlenden Durchblutung nicht mehr durch den Farbstoff markiert, das Areal bleibt dunkel. Bei frischen Verschlüssen findet man zudem eine ausgeprägte Gefäßleckage, bei der das Kontrastmittel aufgrund von endothelialem Schaden und erhöhtem Venendruck das Gefäßsystem verlässt (Feltgen und Pielen 2015a).

Mithilfe der ermittelten Ischämiefläche wird die Einteilung in ischämische und nichtischämische Verschlüsse vorgenommen. Beim VAV spricht man ab fünf Papillenflächen ischämischen Areals von einem ischämischen Verlauf, beim ZVV ab zehn PA. Patienten mit mehr als 30 PA Ischämie bezeichnet man als Hochrisikopatienten, welche sehr wahrscheinlich im Verlauf Neovaskularisationen entwickeln werden. Die wichtigsten Anzeichen für einen ischämischen Verlauf eines RVV sind eine große Ischämiefläche in der FAG, dunkle Blutungen, mehr als zehn Cotton-Wool-Spots, ein RAPD sowie ein Visus kleiner als 0,1 (Feltgen und Pielen 2015a).

Abbildung 3 zeigt die FAG-Aufnahme eines ischämischen Venenastverschlusses mit retinalen Einblutungen; in Abbildung 4 ist ein ischämischer Zentralvenenverschluss mit Leckagen zu sehen. In beiden Aufnahmen wird deutlich, dass es häufig schwierig ist, die peripheren Bildanteile zu beurteilen, da diese oft von ungenügender Bildqualität und von Wimpern oder Lidern verdeckt sind. Dabei sind diese äußeren Anteile häufig von Ischämien betroffen, sodass hier leicht minderversorgte Retinaabschnitte übersehen werden können. Für weitere Aspekte im Zusammenhang mit der diagnostischen Methode der FAG wird hier auf das Kapitel 1.6 verwiesen.

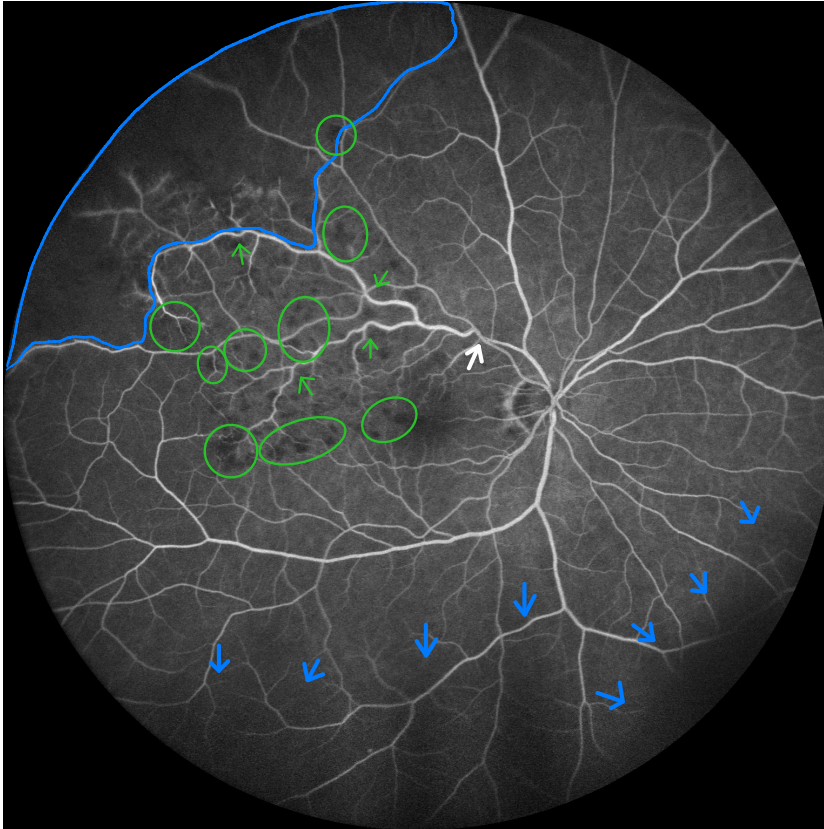


Abbildung 3: Fluoreszeinangiographie eines Venenastverschlusses Makulazentrierte 102°-Ultraweitwinkel-FAG. Gleicher Patient wie in Abbildung 1 mit ischämischem VAV im Bereich der V. temporalis superior des rechten Auges inklusive Beteiligung der Makula. Auch hier sind die Venen distal des Verschlusses (weißer Pfeil) an der arteriovenösen Gefäßkreuzung deutlich geschlängelt (grüne Pfeile) und es sind dunkle punktförmige Blutungen (grün umrandet) im Versorgungsgebiet der Vene sichtbar. Peripher im Bereich des rechten oberen Quadranten zeigt sich ein ischämisches Areal (blau umrandet). Im unteren Bereich des Bildes wird deutlich, dass die FAG-Aufnahmen in der Peripherie häufig eine schlechte Bildqualität aufweisen, da der Fundus hier teilweise von Wimpern oder dem Lid (blaue Pfeile) verdeckt wird.

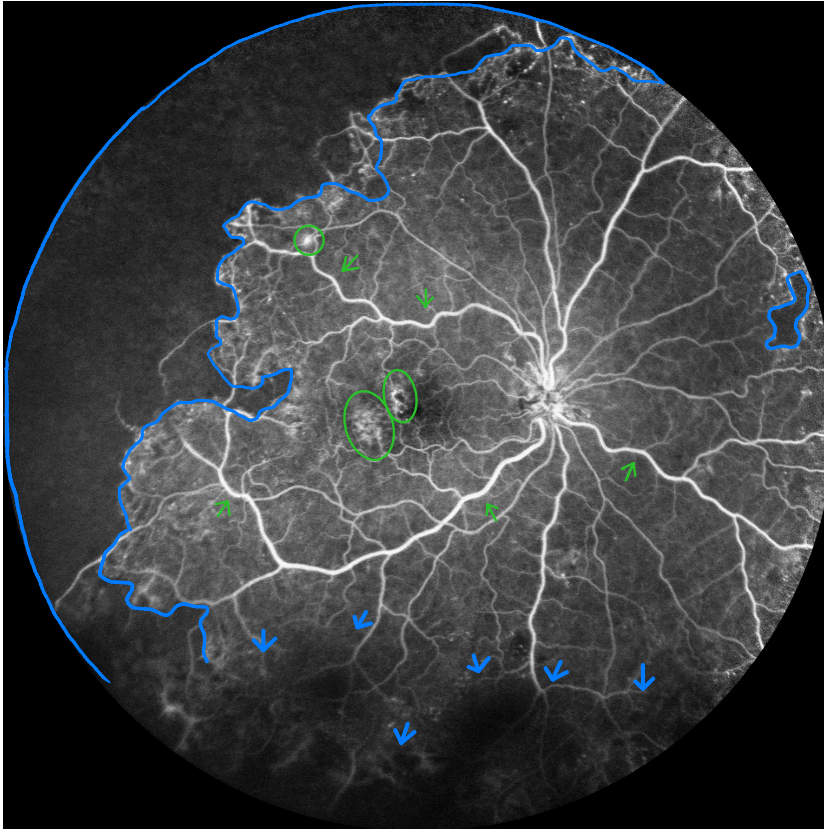


Abbildung 4: Fluoreszeinangiographie eines Zentralvenenverschlusses Makulazentrierte 102°-Ultraweitwinkel-FAG. Gleicher Patient wie in Abbildung 2 mit ischämischem ZVV des rechten Auges inklusive Beteiligung der Makula. Zu sehen sind geschlängelte Venen (grüne Pfeile) im gesamten Fundus sowie hyperfluoreszente Areale (grün umrandet), welche Leckagen zeigen, bei denen das Kontrastmittel aus dem geschädigten Gefäßsystem ausgetreten ist. Peripher zeigt sich ein ischämischer Areal (blau umrandet), welches im oberen Bereich gut abgrenzbar ist. Im unteren Bildabschnitt ist die weitere Markierung der Ischämie schwierig, da auch hier die Bildqualität durch die Überdeckung von Wimpern oder Lidern (blaue Pfeile) stark eingeschränkt ist.

1.4.4 Optische Kohärenztomographie

Eine wichtige nicht-invasive, bildgebende Methode bei der Diagnostik von retinalen Gefäßverschlüssen und vor allem für die Beurteilung des Verlaufes und der Therapie ist die optische Kohärenztomographie. Die OCT ist eine Schnittbildtechnik, bei der ein auf die Netzhaut geworfener Laserstrahl am Übergang einzelner Netzhautschichten (und Strukturen darin) unterschiedlich stark reflektiert wird und somit ein Querschnitt durch die retinalen Schichten erzeugt werden kann (Lang 2014). Vor allem bei RVV, die den hinteren Pol und die Makula betreffen, ist das OCT eine bedeutende Technik, da hier die Netzhautdicke direkt gemessen und somit die Diagnose eines Netzhautödems gestellt werden kann. Laut Feltgen und Pielen (2015a) liegen die durchschnittlichen Netzhautdicken im Falle eines

Makulaödems für einen VAV bei 500 – 550 μm und für einen ZVV bei 600 – 700 μm . Mittels der OCT kann auch der Erfolg einer (medikamentösen) Therapie des Ödems im Verlauf immer wieder beurteilt werden (Feltgen und Pielon 2015a).

Abbildung 5 zeigt die OCT eines ischämischen Venenastverschlusses ohne Makulaödem; in Abbildung 6 ist eine OCT eines ischämischen Zentralvenenverschlusses mit einem leichten perifovealen Ödem sowie intraretinalen Exsudaten dargestellt.

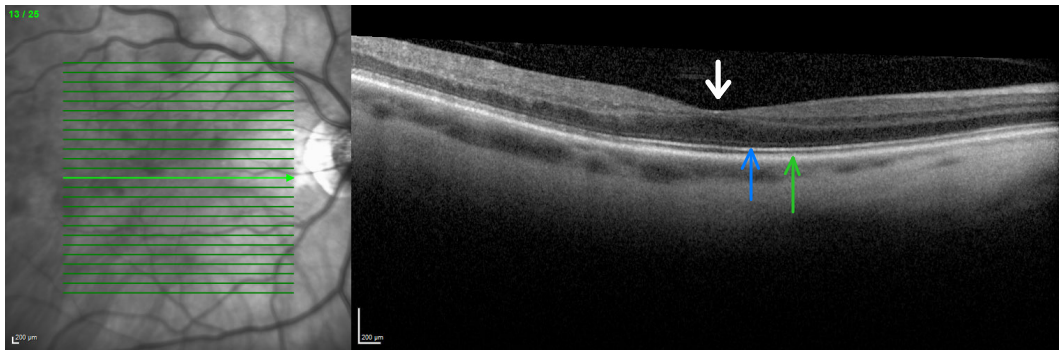


Abbildung 5: Optische Kohärenztomographie eines Venenastverschlusses ohne Makulaödem

Gleicher Patient wie in Abbildung 1 und Abbildung 3 mit ischämischem VAV im Bereich der V. temporalis superior des rechten Auges inklusive Beteiligung der Makula. Die Fovea (weißer Pfeil) zeigt sich als charakteristische Einsenkung, da hier die inneren Schichten der Retina verdünnt sind. Der blaue Pfeil kennzeichnet die Schicht der Photorezeptoren, der grüne Pfeil die Pigmentepithelschicht; beide Zellschichten erscheinen hyperreflektiv. Die Makula ist hier ebenmäßig und schlank und zeigt keine Anzeichen von Einblutungen oder ödematösen Veränderungen.

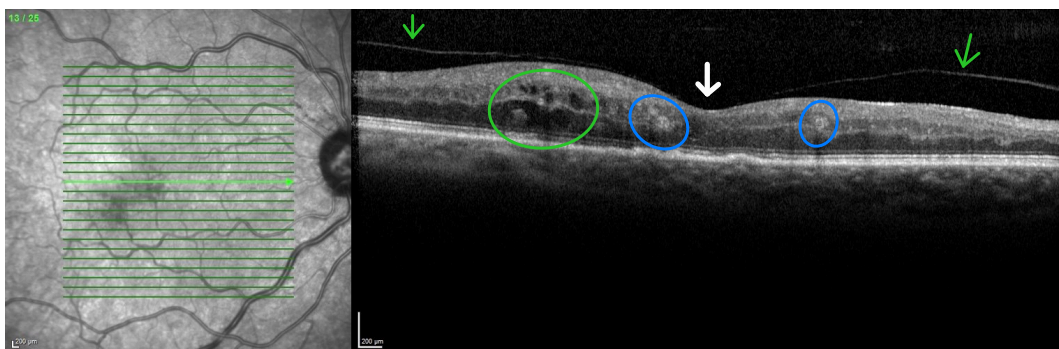


Abbildung 6: Optische Kohärenztomographie eines Zentralvenenverschlusses mit Makulaödem

Gleicher Patient wie in Abbildung 2 und Abbildung 4 mit ischämischem ZVV des rechten Auges inklusive Beteiligung der Makula. Der weiße Pfeil kennzeichnet die Fovea, die Netzhaut ist hier verdickt. Es zeigen sich intraretinale hyperreflektive Exsudate (blau umrandet) sowie hyporeflektive zystoide Räume (grün umrandet), welche ein leichtes perifoveales Netzhautödem darstellen. Es liegt allerdings kein ausgeprägtes Makulaödem oder eine starke Vergrößerung der zentralen Netzhautdicke vor. Die grünen Pfeile zeigen die Grenze des hinteren Glaskörpers an.

1.4.5 Abklärung kardiovaskulärer Risikofaktoren

Aufgrund der Tatsache, dass RVV als primär arterielle Krankheitsbilder angesehen werden können und durch die typischen kardiovaskulären Risikofaktoren beeinflusst werden, sollte auch immer eine internistische Diagnostik durchgeführt werden. Dazu gehören Laboruntersuchungen wie ein Blutbild und die Bestimmung von Blutzucker und Blutfetten sowie eine 24-Stunden-Blutdruckmessung. Des Weiteren kann ein Langzeit-Elektrokardiogramm (EKG), ggf. ein Belastungs-EKG, eine Echokardiographie sowie ein Karotis-Doppler sinnvoll sein, um den Gefäßstatus einzuschätzen. Bei Patienten, die jünger als 45 Jahre alt sind, wird zusätzlich eine Thrombophiliediagnostik empfohlen, insbesondere sofern keine kardiovaskulären Risikofaktoren vorhanden sind. Die Konsequenzen aus pathologischen Befunden sind aber unklar (Feltgen und Pielen 2015a).

1.5 Therapie von retinalen Venenverschlüssen

Die Therapie von retinalen Venenverschlüssen besteht aus zwei verschiedenen Ansatzpunkten. Zum einen beinhaltet sie die Behandlung oder sogar Beseitigung der kardiovaskulären Risikofaktoren, um internistische und unter Umständen lebensbedrohliche Begleiterkrankungen wie KHK oder Apoplex, aber auch weitere Augenerkrankungen zu verhindern. Auf diese Therapiemaßnahmen soll hier nicht weiter eingegangen werden.

Zum anderen umfasst sie die symptomatische Behandlung, um eine (weitere) Visusverschlechterung zu verhindern oder sogar eine Verbesserung zu erreichen und Komplikationen, wie zum Beispiel Neovaskularisationen, vorzubeugen. Hierfür gibt es sowohl systemische als auch lokale Therapieansätze (Feltgen und Pielen 2015b).

1.5.1 Hämodilution und Gerinnungshemmung

Liegt der Venenverschluss nicht länger als sechs Wochen zurück, kann über eine Hämodilutionstherapie nachgedacht werden, um die Blutviskosität zu reduzieren, die Fließgeschwindigkeit des Blutes zu erhöhen und somit die Sauerstoffversorgung des geschädigten Netzhautgebietes zu steigern (Feltgen und Pielen 2015b). Ziel dabei ist es, den Hämatokrit zu senken und den kapillären Blutfluss zu verbessern (Donati et al. 2009; Glacet-Bernard et al. 2011).

Bereits 1989 konnten Hansen et al. zeigen, dass die isovolämische Hämodilution (IHD) bei nichtischämischen ZVV zu einer Erhöhung der Fließgeschwindigkeit des Blutes und somit zu einer Verbesserung der Visusprognose führt (Hansen et al. 1989). Glacet-Bernard et al. zeigten 2011 auf, dass auch eine Hämodilution mithilfe einer Erythrozytenapharese bei

nichtischämischem ZVV effektiv sein kann. In der Studie konnte bei den Patienten der Versuchsgruppe eine deutlichere Visusverbesserung, eine geringere Zunahme der mittleren Netzhautdicke sowie bei einer kleineren Anzahl von Patienten eine Umwandlung in die ischämische Form beobachtet werden. (Glacet-Bernard et al. 2011).

In einer weiteren Studie wurde der Effekt einer kombinierten Therapie aus IHD und Ranibizumab-Injektionen mit dem einer alleinigen IHD bei Patienten mit ZVV und Makulaödem verglichen. Die Kombinationstherapie war sowohl nach drei als auch nach zwölf Monaten deutlich effektiver, was in der Verbesserung der Sehschärfe und in der Abnahme der Netzhautdicke beobachtet werden konnte. Es wurde aber auch gezeigt, dass 30% der Patienten, welche nur die IHD erhielten, keine Ranibizumab-Injektionen innerhalb eines Jahres mehr benötigten. Somit stellte die initiale IHD eine gute Therapieoption einerseits für sehr leichte RVV und andererseits für Patienten, die einer Injektion nicht zustimmen, dar (Feltgen und Pielen 2015b; Kreutzer et al. 2015).

2013 wurde jedoch ein Rote-Hand-Brief veröffentlicht, in dem vor dem Einsatz von Plasmaexpandern bei intensivpflichtigen Patienten gewarnt wurde (Feltgen und Pielen 2015b). Das Medikament wurde mittlerweile vom Markt genommen. Damit ist die off-label-Therapie in der Augenheilkunde nicht mehr möglich

Der Einsatz von Antikoagulantien oder Thrombozytenaggregationshemmern wird für die Therapie von RVV nicht empfohlen, da in verschiedenen Studien keinerlei Verbesserung der Prophylaxe oder Behandlung gezeigt werden konnte (Feltgen und Pielen 2015b). In einer retrospektiven Studie wurde beobachtet, dass ein RVV auch bei Patienten unter Warfarin-Behandlung auftreten kann und dass dieses Antikoagulans keine Bedeutung für die Perfusion der Netzhaut oder die Prognose des Visus hat (Mruthunjaya et al. 2006). Hayreh et al. konnten außerdem 2011 aufzeigen, dass die Therapie mit Acetylsalicylsäure (ASS) bei Patienten mit ischämischem oder nichtischämischem ZVV bzw. HZVV ein deutlich häufigeres und schwereres Auftreten von retinalen Blutungen verursacht. Des Weiteren konnte unter ASS-Therapie sowohl eine initial geringere Sehschärfe und ein eingeschränkteres Gesichtsfeld als auch im Verlauf eine geringere Verbesserung oder sogar eine Verschlechterung des Visus beobachtet werden (Hayreh et al. 2011a). Niedermolekulare Heparine haben in mehreren Studien einen geringen Nutzen in Bezug auf die Prognose eines RVV erzielen können, die Behandlung ist aber nie in prospektiven Studien untersucht worden (Feltgen und Pielen 2015b).

1.5.2 Laserkoagulation

Ein weiterer wichtiger Ansatz für die Behandlung von retinalen Ischämien im Rahmen von venösen Verschlüssen der Netzhaut ist die Laserphotokoagulation. Sie kann eingeteilt werden in die periphere (disseminierte) und die fokale (makuläre) Lasertherapie (Feltgen und Pielen 2015b).

Die periphere Lasertherapie stellt die wichtigste Therapieoption bei der Behandlung von ischämischen RVV dar. Hier wird zumeist ein Laser der Wellenlänge 532 nm verwendet (grünes Laserlicht). Es kommt dann innerhalb des Pigmentepithels (und teilweise der Chorioidea) zur Absorption des Lichts und damit auch in den angrenzenden Photorezeptoren zu einer Wärmeentwicklung. Das wiederum führt zur Nekrose der Photorezeptoren, wodurch der Sauerstoffbedarf der Netzhaut (und damit die VEGF-Ausschüttung im Auge) reduziert und die Blut-Retina-Schranke wieder aufgebaut werden soll. Ziel ist die Reduktion von VEGF im Auge und damit die Prophylaxe bzw. Regression von Neovaskularisationen. Damit stellt die periphere Laserbehandlung die einzige Therapiemaßnahme dar, um Glaskörperblutungen oder der Ausbildung eines Neovaskularisationsglaukoms langfristig effektiv vorzubeugen (Medikamenteninjektionen wirken meist nur temporär) (Schargus und Schrader 2010).

Umstritten ist die Frage, ob die periphere Laserbehandlung prophylaktisch bei Vorliegen eines ischämischen Verschlusses oder erst nach Auftreten der ersten Gefäßneubildungen erfolgen sollte (Feltgen und Pielen 2015b). Bei ischämischen VAV konnte aufgezeigt werden, dass eine signifikant geringere Anzahl an Patienten Neovaskularisationen oder Glaskörperblutungen entwickelt, wenn sie mit peripherer Laserkoagulation therapiert wurden. Gleichzeitig wurde aber die Lasertherapie erst nach dem Auftreten von Proliferationen empfohlen (The Branch Vein Occlusion Study Group 1986). Die Central Vein Occlusion Study Group (1995) konnte bei ischämischen ZVV keinen Vorteil einer prophylaktischen Therapie beobachten und empfiehlt monatliche Kontrollen inklusive einer monatlichen Gonioskopie sowie einen sofortigen Therapiebeginn bei Entwicklung von Neovaskularisationen (The Central Vein Occlusion Study Group 1995a). In Deutschland erhalten aktuell die meisten VAV-Patienten mit einer Ischämiefläche von mindestens fünf PA eine Laserkoagulation des Ischämieareals und alle ZVV-Patienten mit einer Ischämiefläche ab zehn PA eine panretinale periphere Lasertherapie, auch wenn noch keine Proliferationen zu erkennen sind (Feltgen und Pielen 2015b).

Neben der peripheren gibt es auch die fokale Laserkoagulation, die manchmal bei der Behandlung von VAV mit Makulaödem angewandt wird und bis zum Beginn des Einsatzes von intravitrealen Injektionen als Goldstandard angesehen wurde. Da sich bei 70% der

Patienten in den ersten drei Monaten nach Verschlussereignis der Visus geringgradig spontan bessert, empfiehlt die Branch Vein Occlusion Study Group die fokale Lasertherapie erst nach drei Monaten, wobei die Sehschärfe unter 0,5 und das Kapillarnetz unbeschädigt sein sollte (Schargus und Schrader 2010). Ziel ist hier nicht die Zerstörung von Gewebe, sondern lediglich die Anregung des Pigmentepithels, was eine Verdichtung dessen und eine verbesserte Pumpfunktion nach sich ziehen soll (Feltgen und Pielen 2015b). Bereits 1984 konnte in der Branch Vein Occlusion Study aufgezeigt werden, dass eine fokale Photokoagulation bei VAV-bedingtem Makulaödem zu einer Verbesserung des Visus führt (The Branch Vein Occlusion Study Group 1984). Lang und Händel konnten 1993 ebenfalls einen visusverbessernden Effekt einer Laserbehandlung sowohl bei nichtischämischen als auch bei ischämischen VAV belegen. Allerdings bleiben die visusverbessernden Effekte weit hinter den Ergebnissen der intravitrealen Medikamentenapplikation zurück, weshalb der fokale Laser heute kaum noch eine Rolle spielt.

Die Central Vein Occlusion Study konnte bei ZVV mit Makulaödem trotz Rückgang des Ödems unter fokaler Laserbehandlung keinen visusverbessernden Effekt aufzeigen (The Central Vein Occlusion Study Group 1995b). Damit liegt auch der ZVV außerhalb der Einsatzgebiete für die fokale Laserkoagulation (Feltgen und Pielen 2015b).

1.5.3 Intravitreale operative Medikamentengabe (IVOM)

Die wichtigste Behandlung eines RVV ist die intravitreale operative Medikamentengabe (IVOM), die bei Verschlechterung der Sehschärfe durch ein RVV-bedingtes Makulaödem angewandt wird. Dabei werden einerseits VEGF-Inhibitoren und selten auch Kortikosteroide eingesetzt. Beide Wirkstoffgruppen haben in den Zulassungsstudien sowohl einen positiven strukturellen Effekt, nämlich den Rückgang des Makulaödems und die Abnahme der zentralen Netzhautdicke, als auch einen funktionellen Erfolg, sprich die Verbesserung des Visus, gezeigt. Empfohlen wird der Beginn der Therapie möglichst rasch nach Diagnose des Makulaödems, da es durch ein lange bestehendes Makulaödem zu morphologischen Veränderungen und infolgedessen zu einer anhaltenden Visusminderung kommen kann (Feltgen und Pielen 2015b). Indem sie vorhandenes VEGF binden, bewirken die Anti-VEGF-Medikamente eine Verminderung der Gefäßpermeabilität durch Stabilisierung des Endothels und der Blut-Retina-Schranke. Es resultiert eine Reduktion des Makulaödems und dadurch oft eine Visusverbesserung. Zugelassene VEGF-Hemmer sind derzeit Ranibizumab und Aflibercept; off-label wird außerdem Bevacizumab angewendet (Feltgen und Pielen 2015b). Die VEGF-Inhibitoren wurden hinsichtlich ihrer Wirksamkeit und Sicherheit in mehreren Studien untersucht.

In der CRUISE-Studie (ZVV) und der BRAVO-Studie (VAV) von 2011 wurden sowohl eine stärkere Visusverbesserung als auch ein deutlicherer Ödemrückgang durch die Ranibizumab-Therapie im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Wirkstoff-Injektion beobachtet (Brown et al. 2011; Campochiaro et al. 2011; Feltgen und Pielen 2015b).

In den COPERNICUS- und GALILEO-Studien von 2013 und 2014 konnten die positiven Effekte von Aflibercept auf Morphologie und Funktion bei ZVV nachgewiesen werden (Brown et al. 2013; Korobelnik et al. 2014). Ebenso zeigten Feltgen et al., dass sowohl Ischämieareale größer als zehn PA als auch makuläre Ischämieareale unter Aflibercept-Therapie reduziert werden können. Bei den mit Aflibercept therapierten Patienten kam es, verglichen mit der Kontrollgruppe ohne Wirkstoff-Injektion, zu deutlicheren Visusverbesserungen (Feltgen et al. 2019). In der VIBRANT-Studie von 2015 wurde die Effektivität von Aflibercept bei VAV mit der einer fokalen Lasertherapie verglichen, wobei die IVOM hinsichtlich der Verbesserung der Sehschärfe und Ödemreduktion signifikant überlegen war (Campochiaro et al. 2015).

Epstein et al. konnten 2012 beobachten, dass ZVV-Patienten unter Bevacizumab-Therapie ebenfalls eine deutliche Visusbesserung und eine starke Reduktion des Makulaödems aufwiesen und außerdem keine Rubeosis iridis erlitten (Epstein et al. 2012). Außerdem konnte für VAV die bessere Wirksamkeit von Bevacizumab in Bezug auf Sehschärfe und Netzhautdicke im Vergleich zur fokalen Photokoagulation nachgewiesen werden (Leitritz et al. 2013). 2020 wurden Bevacizumab und Ranibizumab sowohl bei VAV- als auch bei ZVV-Patienten hinsichtlich ihrer Wirksamkeit und Sicherheit miteinander verglichen, wobei keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden konnten, sodass Bevacizumab durchaus als effektive Alternative zu Ranibizumab angesehen werden kann (Vader et al. 2020). Es konnte aber auch dargelegt werden, dass Aflibercept und Bevacizumab bei ZVV und Ranibizumab bei VAV die beste Wirksamkeit zeigen (Pielen et al. 2013).

Da die VEGF-hemmende Wirkung der IVOM zeitlich begrenzt ist, sind im ersten Jahr nach Therapiebeginn durchschnittlich sieben bis acht Anwendungen nötig (Feltgen und Pielen 2015b).

Die RETAIN-Studie, bei der ZVV- und VAV-Patienten unter Ranibizumab-Therapie bis zu vier Jahre lang begleitet wurden, zeigt, dass im vierten Behandlungsjahr 50% der VAV-Patienten im Mittel noch 3,2 Injektionen und 56% der ZVV-Patienten durchschnittlich noch 5,9 Injektionen benötigen. Dabei zeigten die VAV-Patienten ein gutes Sehvermögen, wobei die ZVV-Patienten immer noch einen reduzierten Visus und eine schlechtere Prognose hatten (Campochiaro et al. 2014).

Intravitreal injizierbare Kortikosteroide bzw. Depotpräparate stellen eine weitere Möglichkeit der Therapie dar. Sie wirken sowohl hemmend auf die Entzündungsreaktion als auch auf die VEGF-Bildung und führen dadurch ebenfalls zu einer Ödemreduktion und Verbesserung der Sehschärfe. Hier wird vor allem ein Dexamethason-Implantat und off-label auch Triamcinolonacetonid eingesetzt (Feltgen und Pielen 2015b).

In der GENEVA-Studie von 2010 konnte nachgewiesen werden, dass eine einmalige Applikation von Dexamethason bei VAV und ZVV die Wahrscheinlichkeit für eine Visusverbesserung erhöht, die Zeit bis zu dieser verkürzt und das Risiko für eine weitere Visusminderung verringert (Haller et al. 2010). Für Triamcinolon konnte 2009 in den SCORE-Studien eine gute Wirksamkeit für ZVV, nicht jedoch für VAV, verglichen mit der fokalen Laserkoagulation gezeigt werden (Ip et al. 2009; Scott et al. 2009). Georgalas et al. konnten außerdem beobachten, dass ZVV- und VAV-Patienten, bei denen VEGF-Inhibitoren keine Wirkung gezeigt haben, gut auf Dexamethason-Implantate ansprechen. Allerdings konnte bei ZVV-Patienten kein signifikant visusverbessernder Effekt gezeigt werden (Georgalas et al. 2019).

Die Wirkung des Steroid-Implantates hält etwa vier bis maximal sechs Monate an, danach können weitere Injektionen verabreicht werden. Nebenwirkungen der Kortikoide können die Entstehung einer Katarakt sowie die Erhöhung des Augeninnendrucks sein. Nach einer Gabe Dexamethason entwickeln im Durchschnitt 10,7% und nach der zweiten Dosis 29,8% der Patienten eine Katarakt. Ein Anstieg des Augeninnendrucks von über 10 mmHg kann bei 12,6% nach der ersten Implantation und bei 15,4% nach der zweiten Gabe Dexamethason beobachtet werden (Haller et al. 2011; Feltgen und Pielen 2015b).

Im direkten Vergleich sind die VEGF-Hemmer den Kortikosteroiden überlegen (Kumar et al. 2019), vor allem weil die Therapie mit Steroiden deutlich höhere Risiken für Nebenwirkungen birgt. Eine Kataraktentwicklung wird bei 19,8 – 35,0% unter Steroid-Therapie, aber nur bei 0,9 – 7,0% unter Anti-VEGF-Behandlung beobachtet. Außerdem zeigen 7,0 – 41,0% der Patienten unter Steroid-Behandlung und 0% der Patienten unter Anti-VEGF-Therapie eine Erhöhung des Augeninnendrucks über den Injektionstag hinaus. Allerdings erfordert die Therapie mit VEGF-Inhibitoren oft eine wesentlich höhere Frequenz an Injektionen als die mit Kortikosteroiden, da die Wirkdauer meist deutlich kürzer ist (Pielen et al. 2013). Des Weiteren können Unterschiede zwischen den verschiedenen Arten des RVV beobachtet werden: so zeigen VAV und nichtischämische Verschlüsse unter IVOM-Therapie bessere Erfolge in der Sehschärfe als ZVV oder ischämische RVV (Campochiaro et al. 2014; Maggio et al. 2020).

1.5.4 Operative Maßnahmen

Von operativen Therapiemaßnahmen bei venösen Verschlüssen der Netzhaut wird heutzutage meistens abgesehen (Feltgen und Pielen 2015b). Die radiäre Optikusneurotomie, welche bei ZVV angewendet werden kann, zeigte in Studien sowohl strukturelle Verbesserungen in OCT und FAG als auch langfristige Verbesserungen des Visus, die bei nichtischämischen ZVV deutlich häufiger und ausgeprägter waren als bei ischämischen. Es traten aber auch häufig Komplikationen auf, vor allem Gesichtsfelddefekte korrespondierend zur Inzisionsstelle sowie Glaskörperblutungen (Lommatzsch et al. 2007; Stoffelns et al. 2007). Bei VAV kann die arteriovenöse Dissektion (Trennung der sich kreuzenden retinalen Arterie und Vene) eingesetzt werden; hier wurden neben Ödemreduktion und Visusverbesserung auch zahlreiche Komplikationen, wie Glaskörperblutungen, subretinale Blutungen und Netzhautlöcher beobachtet (Stoffelns et al. 2009). Dennoch können Vitrektomien und andere Operationen, die den Glaskörper oder die Netzhaut betreffen, im Einzelfall oder auch bei der Therapie von Komplikationen sinnvoll sein (Feltgen und Pielen 2015b).

1.6 Fluoreszeinangiographie im Vergleich

Die erste FAG-Kamera wurde bereits 1926 von Zeiss und Nordensen vorgestellt und konnte ein 20°-Bild der Netzhautfläche aufnehmen (Shoughy et al. 2015). Vor über 50 Jahren wurde die FAG in die ophthalmologische Routinediagnostik eingeführt (Marmor und Ravin 2011). In den 1970er Jahren erschienen dann mit den ersten Weitwinkel- und Ultraweitwinkel-Kameras deutlich bessere Modelle, um auch die periphere Netzhautfläche bis zur Ora serrata zu erfassen (Shoughy et al. 2015; Storch et al. 2018). Die traditionelle FAG bildet mit einem Foto etwa 30 – 55° des Fundus ab, die Weitwinkel-FAG 55 – 102°. Bei der Ultraweitwinkel-FAG sind nur das 102°-System Spectralis der Firma Heidelberg und die 200°-Kamera der Firma Optos zu nennen (Storch et al. 2018). Beide wurden 2013 von Witmer et al. miteinander verglichen. Auf einer einzelnen zentralen Aufnahme konnte mit der Optos-Kamera signifikant mehr Netzhautfläche abgebildet werden. Außerdem fiel auf, dass das Optos-System peripherere Retinaanteile im temporalen und nasalen Quadranten und die Spectralis-Kamera (mittels einzelner Schwenkaufnahmen) weiter außen liegende Anteile im oberen und unteren Quadranten erfassen kann (Witmer et al. 2013).

Die wichtigste Aufgabe der FAG ist einerseits die Detektion von Ischämien (und damit die Einteilung in ischämischen oder nichtischämischen Verschluss) und andererseits die Risikoabschätzung für die Entstehung von Neovaskularisationen. Für die Frage, ob ein

ischämischer Verschluss vorliegt, wird heutzutage noch immer die Einteilung verwendet, welche von der Branch Vein Occlusion Study Group und der Central Vein Occlusion Study Group eingeführt wurde. Diese Studien wurden 1986 bzw. 1993 mit einer konventionellen FAG und der sogenannten Sieben-Feld-Technik durchgeführt, bei der zentral flächenmäßig nur ungefähr die Hälfte der gesamten Retinafläche mithilfe einer drehbaren 50°-Kamera aufgenommen werden konnte. Anhand dieser Bildgebung wurde festgelegt, dass bei VAV und HZVV ab fünf PA und bei ZVV ab zehn PA Ischämiefläche ein ischämischer Verschluss vorliegt (Storch et al. 2018). 2019 wurde der *Ischemic Index* (ISI), welcher den prozentualen Anteil der ischämischen Fläche von der Gesamtfläche des Fundus beschreibt, verwendet, um zu bestimmen, ob eine Ischämie besteht. Dabei wurde festgestellt, dass ZVV mit einem initialen ISI von mindestens 35% als ischämische RVV klassifiziert werden können (Thomas et al. 2019). Der *Ischemic Index* wurde 2011 schon von Tsui et al. eingeführt, um der Frage nach dem Risiko für Gefäßneubildungen nachzugehen. Hier lag der durchschnittliche ISI von ZVV bei 25%, wobei dieser mit dem Auftreten von Neovaskularisationen korrelierte. Augen ohne Proliferationen zeigten einen mittleren ISI von 6% und Augen mit Gefäßneubildungen wiesen eine Ischämiefläche von mindestens 45% und durchschnittlich 75% auf (Tsui et al. 2011).

2015 wurde von Nicholson et al. die Methode der konzentrischen Ringe eingeführt, um mithilfe der UWF-FAG die topographische gewichtete Ischämiefläche bei ZVV auszumessen und mit der Methode des *Ischemic Index* verglichen. Dazu wurde die Netzhautfläche in sechs foveazentrierte konzentrische Ringe eingeteilt. Genau in der Mitte liegt der Foveakreis, welcher exakt einen Papillendurchmesser (PD) groß ist und nicht für die Auswertung der Ischämiefläche herangezogen wird. Dann folgen sechs Ringe, die jeweils eine Breite von 2,5 PD haben, sodass jeder Ring einen Zuwachs von 2,5 PD im Radius bzw. 5 PD im Durchmesser aufweist. Der Radius des äußeren Rings beträgt demnach 15,5 PD. Jeder dieser Ringe wird zusätzlich noch in 12 gleichgroße Sektoren eingeteilt, die jeweils einen Winkel von 30° Fundusfläche abdecken (siehe Abbildung 7) (Nicholson et al. 2015).

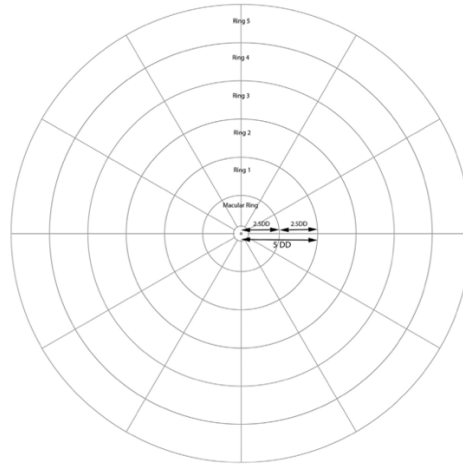


Abbildung 7: Vorlage mit konzentrischen Ringen (Nicholson et al. 2015) DD = Disc Diameter bzw. Papillendurchmesser

Die jeweilige Ischämie-Klassifikation kann dann pro Segment oder pro Ring angegeben werden (ischämisch, nichtischämisch oder nicht auswertbar). Die Methode der konzentrischen Ringe zeigte in Bezug auf Objektivität und Zuverlässigkeit keine großen Unterschiede zur *Ischemic Index* Methode. Die Ergebnisse beider Techniken stimmten sehr gut überein, allerdings wird für die Methode der konzentrischen Ringe eine kürzere Zeit für die Auswertung benötigt (Nicholson et al. 2015). 2017 verglichen Nicholson et al. mithilfe der Methode der konzentrischen Ringe außerdem die räumliche Lokalisation und die Ausdehnung der Ischämieareale bei ZVV mit dem Risiko für die Entwicklung von Neovaskularisationen. Dabei war zu beobachten, dass die Prozentzahl an Augen, welche Gefäßneubildungen entwickeln, mit zunehmender Größe der ischämischen Areale deutlich ansteigt. Zudem zeigte sich, dass bedeutend mehr Augen Neovaskularisationen entwickeln, wenn diese ischämischen Areale im hinteren Netzhautpol liegen als wenn sie sich in der Peripherie der Retina befinden (Nicholson et al. 2017).

Storch et al. beschäftigten sich 2018 mit der Frage, ob eine einzige zentrale 102°-Aufnahme, bei der die Fovea genau mittig liegt, zur Abschätzung der Ischämie in der klinischen Routinediagnostik ausreichend ist. Hierzu wurde bei 80 Augen mit RVV zunächst die Ischämiefläche innerhalb der zentralen 102° ausgemessen. Diese wurde dann einerseits mit der gesamten fotografierten Fundusfläche in Relation gesetzt und in Prozent angegeben und andererseits in Papillenflächen des jeweiligen Auges ausgewiesen. Die Ischämiefläche betrug im Durchschnitt 23,47% bzw. 53,7 PA. Dann wurden in den Schwenkaufnahmen ischämische Areale gesucht und die Anzahl an Patienten ermittelt, die periphere Ischämien zeigten, obwohl im zentralen 102°-Bild keine Ischämieareale gefunden wurden. Lediglich

zwei Augen mit peripheren Ischämien konnten durch die zentrale 102°-Aufnahme nicht als ischämische Verschlüsse identifiziert werden. Das sind nur 2,5% aller RVV und 4% der ischämischen RVV. Somit ist eine einzelne foveazentrierte Aufnahme von 102° für die Einschätzung der Ischämie in der routinemäßigen Diagnostik wahrscheinlich aussagekräftig genug und die Schwenkaufnahmen der UWF-FAG wohl nicht unbedingt erforderlich (Storch et al. 2018). Storch et al. (2018) zeigten außerdem die Nachteile und Grenzen der UWF-FAG auf. Periphere Anteile in den Bildern der Schwenkaufnahmen oder den 200°-Bildern sind oft schlecht darstellbar bzw. auswertbar durch eine altersbedingte Trübung von Linse und Glaskörper oder die Verdeckung durch Wimpern oder Lider (siehe Abbildung 3 und Abbildung 4). Außerdem ist eine gute Mitarbeit des Patienten vorauszusetzen. Es kommt bei der Aufnahme der äußersten Netzhautperipherie auch zu einer Verzerrung des eigentlich kugelförmigen Bildes und damit zu Artefakten und zur Verfälschung der Flächenkorrelation, die im Nachhinein korrigiert werden müssten. Des Weiteren werden die Vielfachen der Papillenfläche als Vergleichsgröße zur Angabe der ischämischen Areale kritisiert. Der Papillendurchmesser und damit auch ihre Fläche unterliegen großen Schwankungen und sind zum Beispiel unabhängig von der Größe bzw. Länge des Bulbus. Somit ist sie als Größeneinheit für die Angabe der Ausdehnung der Ischämieareale relativ ungeeignet. Deutlich verlässlicher und für den Vergleich sinnvoller wäre es, die Größe der Ischämieareale als Prozentsatz der gesamten (fotografierten) Fundusfläche, ähnlich dem *Ischemic Index*, anzugeben (Storch et al. 2018).

1.7 Ziele der vorliegenden Arbeit

Ziel der vorliegenden retrospektiven Arbeit soll die Verbesserung und Vereinfachung der RVV-Diagnostik mithilfe der Ultraweitwinkel-FAG im klinischen Alltag sein. Dabei liegen folgende Fragestellungen zugrunde:

Zunächst soll untersucht werden, mit welcher Methode die Auswertung der FAG-Aufnahmen bei retinalen Venenverschlüssen vereinfacht werden kann. Dazu werden zwei verschiedene Methoden der Auswertung analysiert und miteinander verglichen, um herauszufinden, welche die zuverlässigere und besser reproduzierbare Methode ist. Beide Methoden werden zunächst angepasst bzw. standardisiert, indem nicht mehr der PD bzw. die PA, sondern die Gesamtfläche des fotografierten Fundus als Vergleichsgröße benutzt wird. Die erste Methode der Auswertung ist hierbei die Methode des freien Einzeichnens, bei welcher eine einzelne zentrale 102°- Aufnahme ausgewertet und dann die Ischämiefläche in Pixel sowie in Prozent von der fotografierten Gesamtfläche, entsprechend des Vorschlags

von Storch et al. (2018), angegeben wird. Diese wird verglichen mit der Methode des standardisierten Sektorenmodells, welches im Aufbau mit der Methode der konzentrischen Ringe von Nicholson et al. (2015) vergleichbar ist; allerdings wird jetzt nicht der Papillendurchmesser, sondern die Pixelanzahl des Gesamtbildes für die Einteilung der Aufnahme in Ringe und Sektoren genutzt.

Die Auswertung der FAG-Bilder wird von fünf verschiedenen Gradern unterschiedlichen Ausbildungsstandes vorgenommen, um eventuelle Unterschiede hinsichtlich der Detektion von ischämischen Arealen zwischen einem Berufseinsteiger und einem erfahrenen Arzt aufzuzeigen. Außerdem sollen Unterschiede zwischen den verschiedenen Arten von Venenverschlüssen detektiert und Merkmale der FAG-Aufnahmen, die zu einer guten bzw. schlechten Übereinstimmung zwischen den Untersuchern führen, ermittelt werden.

Schlussendlich werden einige klinische Daten erhoben, um die unterschiedlichen Arten von RVV hinsichtlich der Symptomatik und des Schweregrades miteinander zu vergleichen und zu untersuchen, ob es eine Korrelation zwischen der Größe bzw. Lage der Ischämiefläche und der klinischen Symptomatik gibt.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Es handelt sich um eine retrospektive methodisch-klinische Studie, bei der die Auswertung von FAG-Aufnahmen sowie die Erhebung klinischer Daten aus bereits bestehenden Patientenakten erfolgte. Die Auswertung der FAG-Bilder wurde von fünf unabhängigen Untersuchern inklusive der Doktorandin durchgeführt, um auch den Grad der Berufserfahrung zu berücksichtigen. Hier wurde außerdem ein zweistufiges Modell gewählt; in der zweiten Stufe wurden kritische Bilder, bei denen in der ersten Stufe keine ausreichende Übereinstimmung zwischen den Analysen der einzelnen Untersucher festgestellt werden konnte, validiert. Die Erhebung der klinischen Aspekte aus archivierten Patientenakten wurde ausschließlich von der Doktorandin umgesetzt.

Vor Beginn der Datenerhebung wurde ein Studienprotokoll angefertigt, in dem der wissenschaftliche Hintergrund, die Zielsetzung sowie eine vorläufige Planung der Studiendurchführung kurz erläutert wurden. Dieses diente auch als Grundlage für den Ethikantrag, welcher bei der Ethik-Kommission der Universitätsmedizin Göttingen (UMG) im Sommer 2019 eingereicht und im August 2019 unter der Antragsnummer 11/9/16 genehmigt wurde. Während der Datenerhebung und -auswertung wurden die Datenschutzbestimmungen stets befolgt und die persönlichen Patientendaten anonymisiert.

2.2 Patientenkollektiv

Insgesamt wurden 58 Augen (35 rechts, 23 links) von 58 Patienten (29 weiblich, 29 männlich) zur Auswertung in diese Studie eingeschlossen, die im Zeitraum vom 01.01.2015 bis zum 31.12.2017 eine FAG bei Verdacht auf retinalen Venenverschluss an der Klinik für Augenheilkunde der Universitätsmedizin Göttingen erhalten haben.

2.2.1 Einschlusskriterien

Es wurden nur Patienten ausgewählt, deren FAG-Aufnahmen eine ausreichend gute Bildqualität aufwiesen. Dies umfasst sowohl die Schärfe des Bildes als auch das Vorhandensein einer zentrierten Aufnahme, bei der die Makula genau in der Mitte des Bildes (im Zentrum des Sektoren-Overlays) liegt.

2.2.2 Ausschlusskriterien

Nicht in die Studie eingeschlossen wurden Patienten, deren FAG-Aufnahmen unscharf oder nicht zentriert waren oder deren Bilder in der Peripherie stark von Wimpern oder Lidern verdeckt wurden. Außerdem wurden alle Patienten ausgeschlossen, deren betroffenes Auge vor der FAG bereits gelasert worden war.

Im Laufe der Datenerhebung wurden von den 58 Augen noch einmal vier nachträglich von der Studie ausgeschlossen, da sich zeigte, dass die Bildqualität zu schlecht oder die Aufnahmen nicht zentriert waren. Außerdem stellte sich im Zuge der FAG-Auswertung heraus, dass insgesamt acht Augen ein anderes Krankheitsbild oder einen Normalbefund zeigten. Dabei fand sich fünfmal die Diagnose einer okulären Ischämie, zweimal die eines Zentralarterienverschlusses mit venöser Komponente und einmal ein Normalbefund.

Somit gingen schlussendlich die Daten von 46 Augen (29 rechts, 17 links) von 46 RVV-Patienten (25 weiblich, 21 männlich) in die Auswertung dieser Studie ein.

2.3 Datenerhebung

Die Datenerhebung setzte sich grundsätzlich aus zwei Teilen zusammen: zunächst wurde mit der Auswertung der FAG-Aufnahmen begonnen und anschließend folgte die Erhebung der klinischen Daten.

2.3.1 Markierung und Auswertung der Fluoreszeinangiographie-Aufnahmen

Die 102°-Angiographiebilder wurden mittels des Spectralis Ultraweitwinkel-Bildgebungsmoduls der Firma Heidelberg Engineering in der Klinik für Augenheilkunde der UMG aufgenommen. Die Aufnahmen werden im Computerprogramm Heidelberg Eye Explorer gespeichert, angeschaut und beurteilt. Außerdem können mit der Bildanalysesoftware Ischämieareale markiert und ausgemessen werden.

Zunächst wurde von der Doktorandin jeweils eine zentrierte Aufnahme von guter Qualität pro Patienten herausgesucht und im Heidelberg Eye Explorer markiert. Nur diese einzelne zentrale 102°-Aufnahme (siehe Abbildung 8 und Abbildung 9) sollte für die Analyse herangezogen werden. Für die Auswertung der Bilder wurden dann zwei verschiedene Methoden genutzt, die Methode des freien Einzeichnens und die Methode des standardisierten Sektorenmodells. Zum einen wurden die Ischämieflächen frei eingezeichnet, wobei die Software dann die Größe der markierten Fläche in Pixel angibt. Mithilfe der Anzahl der Gesamtpixel des Bildes konnte die Ischämiefläche in Prozent angegeben werden. Zum anderen wurde ein standardisiertes Sektorenmodell mit sechs konzentrischen Ringen und

insgesamt 72 Sektoren benutzt, welches sich vom Sektorenmodell nach Nicholson et al. (2015) unterscheidet. Hier wurde nicht der Papillendurchmesser (wie bei Nicholson et al.), sondern der Radius des Gesamtbildes (in Pixel) als Vergleichsgröße genutzt, sodass die Breite eines einzelnen Rings genau ein Sechstel vom Radius des Gesamtbildes beträgt. Dieses Sektorenmodell wurde im Bildanalyseprogramm als eine Art Schablone über die FAG-Aufnahmen gelegt (siehe Abbildung 8 und Abbildung 9), sodass dann jeweils die Anzahl der ischämischen und der nicht beurteilbaren Sektoren absolut und in Prozent angegeben werden konnte.

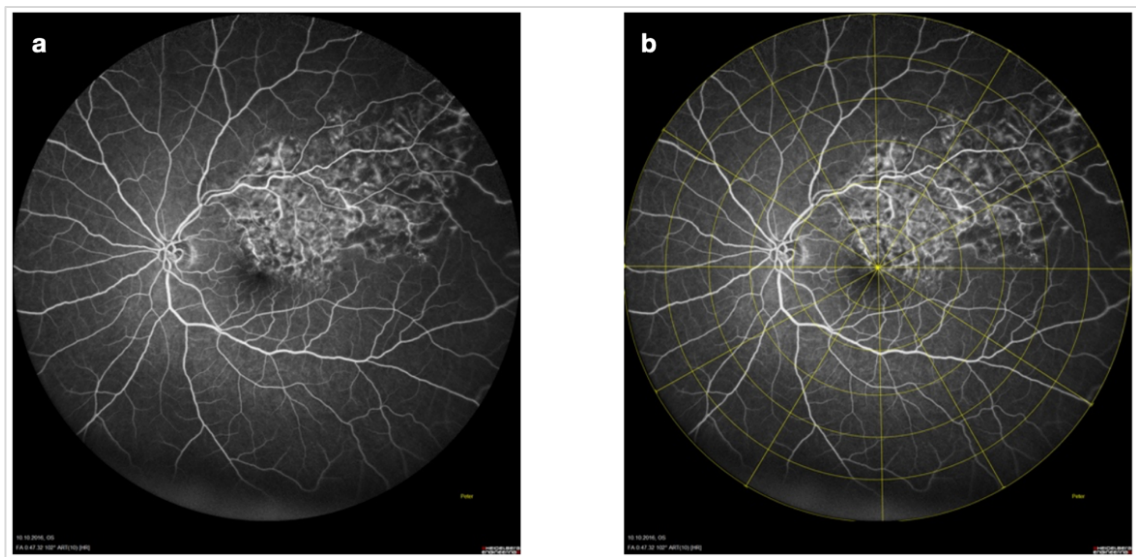


Abbildung 8: Fluoreszeinangiographie eines Venenastverschlusses a: Makulazentrierte 102°-Ultraweitwinkel-FAG. Patient mit ischämischem Venenastverschluss im Bereich der V. temporalis superior des linken Auges inklusive Makulabeteiligung. b: Makulazentrierte 102°-Ultraweitwinkel-FAG mit aufgelegter Schablone des standardisierten Sektorenmodells.

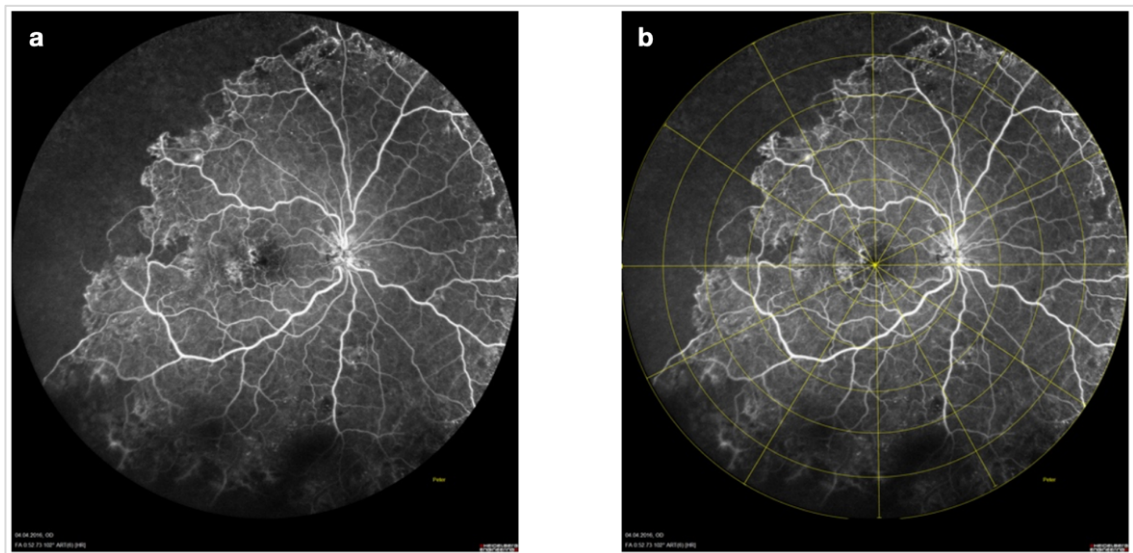


Abbildung 9: Fluoreszeinangiographie eines Zentralvenenverschlusses a: Makulazentrierte 102°-Ultraweitwinkel-FAG. Patient mit ischämischem Zentralvenenverschluss des rechten Auges inklusive Makulabeteiligung. b: Makulazentrierte 102°-Ultraweitwinkel-FAG mit aufgelegter Schablone des standardisierten Sektorenmodells.

Alle Aufnahmen wurden jeweils mithilfe der zwei Methoden von fünf unabhängigen Grader einzeln beurteilt. Die Grader wiesen alle einen unterschiedlichen Ausbildungsstand auf (siehe Tabelle 3), sodass die Auswertungen im Nachhinein verglichen und eventuelle Unterschiede zwischen einem erfahrenen Arzt und einem Berufsanfänger in der Einschätzung der ischämischen Areale aufgezeigt werden konnten.

Tabelle 3: Übersicht über die Grader

Grader	Ausbildungsstand
1	Medizinstudent im 8. Fachsemester
2	Assistenzarzt im 1. Ausbildungsjahr
3	Assistenzarzt im 3. Ausbildungsjahr
4	Assistenzarzt im 5. Ausbildungsjahr
5	Leitender Oberarzt

Jeder Grader erhielt zunächst eine Anleitung, in der genau beschrieben wurde, wie die Bilder zu beurteilen, die Flächen auszumessen und die Werte anzugeben sind. Außerdem fand ein Treffen mit allen fünf Grader statt, bei dem die Durchführung erklärt und Fragen beantwortet wurden. Des Weiteren wurde auf das Verwenden ähnlicher Monitore sowie eine ungefähr gleiche Bildschirmqualität bei der Auswertung geachtet. Jeder Grader speicherte

die markierten Bilder und führte die Werte (Größe der Ischämiefläche in Pixel sowie Anzahl der ischämischen und der nicht beurteilbaren Sektoren) in einer Excel-Tabelle auf. Grader fünf hatte zusätzlich die Aufgabe die Diagnose ZVV oder VAV zu stellen sowie die Einteilung in ischämische und nichtischämische Verschlüsse vorzunehmen. Schließlich wurden die FAG-Bilder noch in eine Gruppe, bei der der Verschluss die Makula einschließt, und eine Gruppe, bei der die Makula nicht beteiligt ist, eingeteilt.

In Abbildung 10 ist ein Beispiel zu sehen, bei dem die Markierungen der ischämischen Areale, welche von den verschiedenen Graden eingezeichnet wurden, nicht gut übereinstimmen. Dem gegenüber kann man in Abbildung 11 ein Beispiel sehen, in dem die Einzeichnungen der minderversorgten Retinaabschnitte zwischen den Graden weniger Abweichungen aufzeigen.

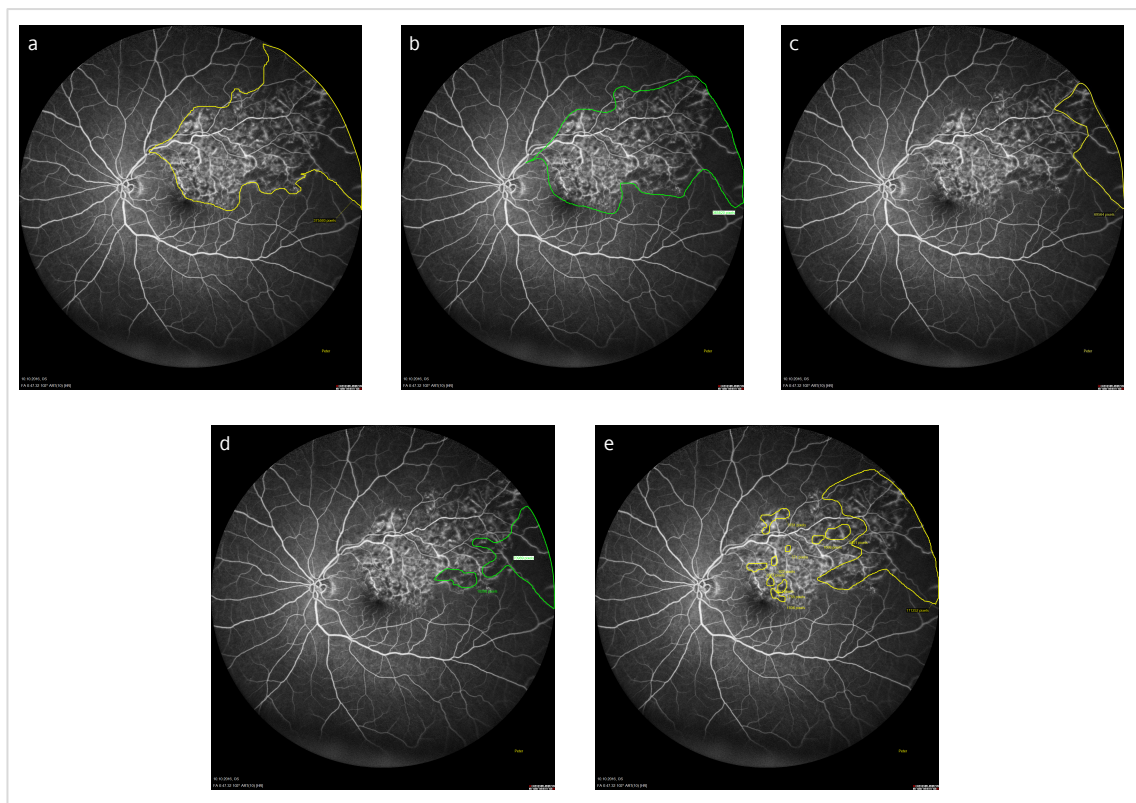


Abbildung 10: Einzeichnungen der Ischämieflächen in der FAG bei VAV Gleicher Patient wie in Abbildung 8 mit ischämischem Venenastverschluss im Bereich der V. temporalis superior des linken Auges inklusive Makulabeteiligung. Abgebildet sind die Einzeichnungen der Ischämieflächen durch die 5 Grader (a: Grader 1, b: Grader 2, c: Grader 3, d: Grader 4, e: Grader 5). Es wird deutlich, dass die Markierung der ischämischen Areale sehr subjektiv ist und es zwischen den Graden nur eine unzureichende Übereinstimmung gibt.

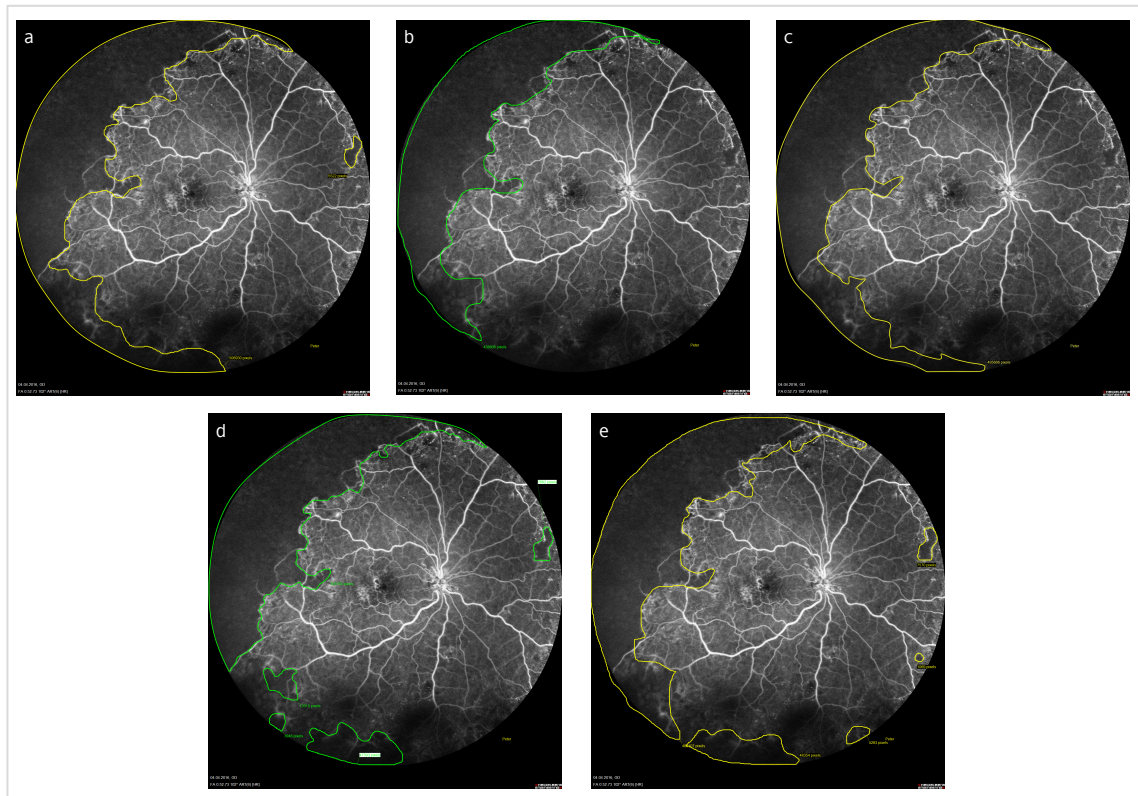


Abbildung 11: Einzeichnungen der Ischämieflächen in der FAG bei ZVV Gleicher Patient wie in Abbildung 9 mit ischämischem Zentralvenenverschluss des rechten Auges inklusive Makulabeteiligung. Abgebildet sind die Einzeichnungen der Ischämieflächen durch die 5 Grader (a: Grader 1, b: Grader 2, c: Grader 3, d: Grader 4, e: Grader 5). Hier stimmen die Markierungen der einzelnen Grader besser überein, das heißt die ischämischen Areale sind einfacher zu erkennen und besser abgrenzbar, aber auch hier gibt es kleinere Abweichungen.

Schlussendlich wurden neben dem Geschlecht des Patienten und der Seite des betroffenen Auges die erhobenen Daten der fünf Grader, sowie die Zuordnung zu ZVV oder VAV, zu ischämischen oder nichtischämischen RVV und zu RVV mit bzw. ohne Makulabeteiligung in einer Excel-Tabelle zusammengefasst.

Nach einer ersten vergleichenden Durchsicht der Daten wurden 17 Patienten identifiziert, bei denen die Abweichung der durch die einzelnen Grader angegebenen ischämischen Sektoren (in Prozent) mehr als 10% vom Mittelwert betrug. Diese 17 Patienten wurden dann in eine zweite Stufe der Auswertung eingeschlossen, in welcher die Daten durch ein verblindetes Review-Team von erfahrenen Retinologen der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) validiert wurden. Diese Grader führten nochmals eine Analyse der FAG-Aufnahmen durch und erhoben dabei folgende Daten: Vorliegen eines ZVV oder eines VAV, Vorliegen eines ischämischen oder eines nicht-ischämischen Verschlusses sowie die Anzahl der ischämischen und der nicht beurteilbaren Sektoren pro Ring. Diese Daten

wurden ebenfalls in einer Excel-Tabelle zusammengefasst. Die Grader des Review-Teams konnten zur Auswertung der 17 FAG-Aufnahmen nicht die Methode des freien Einzeichnens anwenden, da ihnen aus organisatorischen Gründen die entsprechenden Aufnahmen nicht in der eigenen Bildanalysesoftware vorlagen.

2.3.2 Erhebung der klinischen Daten

Als wichtige klinische Information wurde zunächst die zentrale Retinadicke des betroffenen Auges und als Vergleichsgröße auch die des gesunden Auges erhoben. Dafür wurde in den OCT-Aufnahmen der Patienten die Netzhautdicke in Mikrometer ausgemessen. Die OCT-Aufnahmen wurden entweder mit dem Spectralis-System der Firma Heidelberg aufgenommen und dann im Heidelberg Eye Explorer ausgewertet oder mit dem Cirrus HD-OCT der Firma Zeiss angefertigt und dann in der Bildanalysesoftware Zeiss Forum Viewer beurteilt.

Weitere klinische Daten wurden sowohl aus analogen Patientenakten der UMG als auch aus dem digitalen Patientenverwaltungsprogramm ifa der Firma ifa Systems zusammengetragen. Hierbei wurde der Visus des betroffenen Auges und zum Vergleich der des anderen Auges zum Zeitpunkt der Angiographie-Aufnahme sowie der Visus des betroffenen Auges nach ca. einem Jahr (12 ± 3 Monate) ermittelt.

Außerdem wurde für jeden Patienten die Anzahl der erhaltenen intravitrealen Injektion im gleichen Zeitraum nach der Aufnahme der FAG mit Hilfe des Softwaretools IVI Manager (Eigenentwicklung der UMG) erfasst.

Die Gesamtheit dieser ermittelten Daten wurde schließlich in einer Excel-Tabelle zusammengefasst. Diese enthält außerdem neben dem Geschlecht des Patienten, der Seite des betroffenen Auges und dem Patientenalter zum Zeitpunkt der FAG auch die Einteilungen in ZVV bzw. VAV, in ischämischen oder nicht-ischämischen Verschluss sowie in RVV mit bzw. ohne Makulabeteiligung. Zusätzlich zu der Angabe der dezimalen Sehschärfe wurden alle Visusangaben auch noch einmal als LogMAR aufgeführt, um Rechenvorgänge mit diesen Werten zu ermöglichen.

2.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte in Kooperation mit Herrn Dr. Fabian Kück aus dem Institut für Medizinische Statistik der Georg-August-Universität Göttingen.

Für die Analysen wurde die statistische Programmierumgebung R, Version 3.6.2 (2018), unter Verwendung der R-Pakete *irr*, Version 0.84.1 (2019), zur Berechnung der Intraklassen-

Korrelationskoeffizienten, `nparcomp`, Version 3.0 (2015), für einen Permutationstest sowie `ggstatsplot`, Version 0.8.0 (2021), für Teile der Visualisierungen verwendet. Das Signifikanzniveau wurde für alle statistischen Tests auf $\alpha = 5\%$ gesetzt. Zur Korrektur für multiples Testen wurde zusätzlich die Bonferroni-Holm-Methode verwendet.

Zunächst wurden die Variablen für die Gesamt-Kohorte sowie für die verschiedenen Gruppen deskriptiv über absolute und relative Häufigkeiten oder über Mittelwert \pm Standardabweichung und Median mit Minimum und Maximum zusammengefasst. Zum Vergleich der Anzahl ischämischer und nicht beurteilbarer Sektoren zwischen den verschiedenen Graden wurden Friedman-Tests durchgeführt. Zur Beurteilung der Interrater-Reliabilität der beiden Methoden wurden Intraklassen-Korrelationskoeffizienten und die dazugehörigen 95%-Konfidenzintervalle berechnet. Des Weiteren wurde eine neue Variable, der Goldstandard, erstellt. Der Goldstandard ist die Beurteilung des Review-Teams, falls vorhanden, und ansonsten die Beurteilung von Grader 5. Bei einigen Analysen wurde aber dennoch nur Grader 5 als Goldstandard verwendet. Zum Vergleich von Grader 5 mit dem Review-Team wurde der Permutationstest für gepaarte Daten aus Koniettschke and Pauly (2012) verwendet.

Die Gruppenvergleiche einzelner Variablen (ZVV versus VAV, mit Ischämie versus ohne Ischämie, mit Makulabeteiligung versus ohne Makulabeteiligung, periphere versus zentrale Ischämien) erfolgten mittels Wilcoxon-Rangsummentests. Als Maß für den Zusammenhang zweier Variablen wurden Kendall'sche Rangkorrelationskoeffizienten berechnet. Zur Visualisierung des Zusammenhangs jeweils zweier Variablen wurde lokal gewichtete Streudiagrammglättung (LOESS) verwendet.

3 Ergebnisse

3.1 Epidemiologische Daten

Es wurden 46 Patienten mit einem retinalem Venenverschluss in diese Studie eingeschlossen, welche im Zeitraum vom 01.01.2015 bis zum 31.12.2017 eine Fluoreszeinangiographie an der Klinik für Augenheilkunde der UMG erhalten haben. 21 (45,7%) der Patienten waren männlich und 25 (54,3%) weiblich. 22 (47,8%) Patienten wiesen einen ZVV und 24 (52,2%) einen VAV auf. Insgesamt war mit 63,0% deutlich häufiger das rechte als das linke Auge (37,0%) betroffen. Das Alter bei der Diagnose betrug zwischen 36 und 93 Jahren, wobei der Altersdurchschnitt für alle RVV bei 68,7 Jahren, für die ZVV bei 67,9 Jahren und für die VAV bei 69,5 Jahren lag. Am häufigsten waren dabei die Altersgruppen 60 bis 69 Jahre und 70 bis 79 Jahre betroffen. Diese und weitere epidemiologische Werte des Patientenkollektivs sind in der Tabelle 4 aufgeführt. Abbildung 12 und Abbildung 13 zeigen die Verteilung der Geschlechter und der Seite des betroffenen Auges sowie die Altersverteilung für dieses Patientenkollektiv.

Tabelle 4: Epidemiologie des Patientenkollektivs

		RVV gesamt		ZVV		VAV	
Anzahl		46	100 %	22	47,8 %	24	52,2 %
Geschlecht	männlich	21	45,7 %	14	63,6 %	7	29,2 %
	weiblich	25	54,3 %	8	36,4 %	17	70,8 %
Auge	rechts	29	63,0 %	15	68,2 %	14	58,3 %
	links	17	37,0 %	7	31,8 %	10	41,7 %
Alter	< 50	2	4,4 %	1	4,5 %	1	4,2 %
	50 – 59	6	13,0 %	3	13,6 %	3	12,6 %
	60 – 69	15	32,6 %	7	31,8 %	8	33 %
	70 – 79	16	34,8 %	8	36 %	8	33 %
	80 – 89	6	13,0 %	3	13,6 %	3	12,6 %
	≥ 90	1	2,2 %	0	0 %	1	4,2 %
Durchschnittsalter		68,7 (36 – 93)		67,9 (36 – 86)		69,5 (46 – 93)	

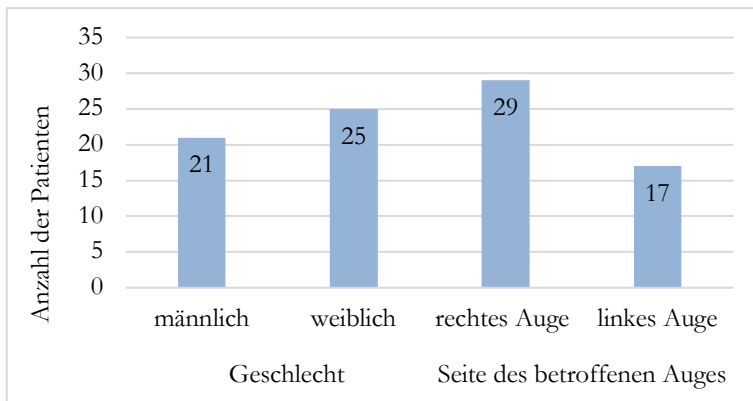


Abbildung 12: Geschlecht und Seite des betroffenen Auges bei den RVV-Patienten

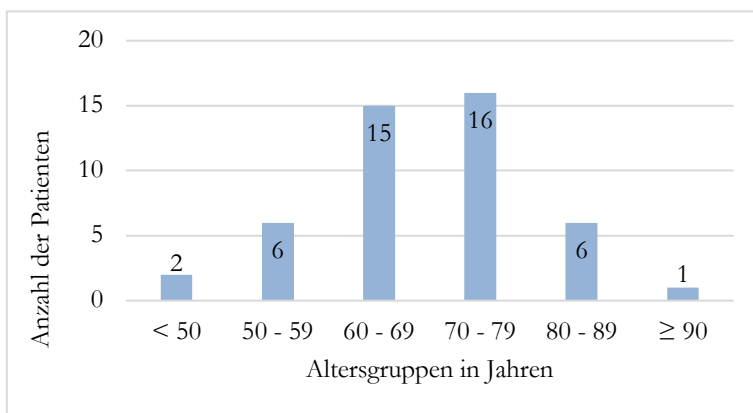


Abbildung 13: Altersverteilung unter den RVV-Patienten

3.2 Daten der Angiographie

Hier wurden die beiden verschiedenen Methoden zur Auswertung der FAG-Aufnahmen hinsichtlich ihrer Zuverlässigkeit und Reproduzierbarkeit analysiert und miteinander verglichen.

3.2.1 Analyse der Methode des freien Einzeichnens

Zunächst wurden die durchschnittlichen Angaben zur ischämischen Fläche der 46 Aufnahmen, welche von den fünf Gradern angegeben wurde, miteinander sowie mit dem Mittelwert (Mean) verglichen. Tabelle 5 zeigt die Daten der von den Gradern durchschnittlich eingezeichneten Ischämieflächen sowie den Mittelwert aller Grader in absoluten Pixelzahlen und Tabelle 6 führt diese Daten als Prozentanteil der Gesamtpixel der Fundusaufnahme auf.

Tabelle 5: Vergleich der Grader anhand der eingezeichneten Ischämiefläche (in Pixel) absolut

Grader / Parameter	Mean	STD	Median	Min	Max
Grader 1	190304	231604	113881	0	843426
Grader 2	413298	545065	205098	0	1852047
Grader 3	189897	261073	61686	0	965479
Grader 4	151829	219304	37832	0	1095405
Grader 5	273770	366937	160803	0	1672621
Mean aller Grader	243820	263365	181126	0	1004492

n = 46

Tabelle 6: Vergleich der Grader anhand der eingezeichneten Ischämiefläche in Prozent

Grader / Parameter	Mean	STD	Median	Min	Max
Grader 1	10	12	7,9	0	46
Grader 2	22	29	11	0	100
Grader 3	10	14	4,1	0	52
Grader 4	8,4	12	3,1	0	59
Grader 5	15	20	9,7	0	90
Mean aller Grader	13	14	11	0	54

n = 46

3.2.2 Analyse der Methode des standardisierten Sektorenmodells

Hier wurden ebenfalls die durchschnittlichen Daten der fünf Grader untereinander sowie mit dem Mittelwert verglichen. Zusätzlich wurden die Angaben des Review-Teams zu den 17 FAG-Aufnahmen mit unzureichender Übereinstimmung zwischen den Gradern aufgeführt. Tabelle 7 führt die von den Gradern durchschnittlich markierten ischämischen Sektoren sowie den Mittelwert aller Grader und die Daten des Review-Teams in absoluten Zahlen auf und Tabelle 8 zeigt diese Angaben in Prozent von den insgesamt 72 Sektoren. In Tabelle 8 wird zusätzlich der Goldstandard genannt, welcher der Beurteilung des Review-Teams, falls vorhanden, und ansonsten der Beurteilung von Grader fünf entspricht.

Tabelle 7: Vergleich der Grader und des Review-Teams anhand der markierten ischämischen Sektoren absolut

Grader / Parameter	Mean	STD	Median	Min	Max
Grader 1	8,2	9,6	6,5	0	35
Grader 2	19	22	12	0	72
Grader 3	6,2	8,3	2	0	31
Grader 4	7,6	9,7	3,5	0	36
Grader 5	13	17	7,5	0	72
Mean aller Grader	11	0	11	11	11
Review-Team	9,4	9,8	8	0	36

Grader: n = 46, Review-Team: n = 17

Tabelle 8: Vergleich der Grader und des Review-Teams anhand der markierten ischämischen Sektoren in Prozent

Grader / Parameter	Mean	STD	Median	Min	Max
Grader 1	11	13	9	0	49
Grader 2	26	30	17	0	100
Grader 3	8,6	11,5	2,8	0	43
Grader 4	11	13	4,9	0	50
Grader 5	18	23	10	0	100
Mean aller Grader	15	0	15	15	15
Review-Team	13	14	11	0	50
Goldstandard	11	13	6,2	0	50

Grader: n = 46, Review-Team: n = 17

3.2.3 Vergleich der Anzahl ischämischer und nicht beurteilbarer Sektoren zwischen den Gradern

Hierzu wurden die durchschnittlich angegebenen peripheren und zentralen sowie insgesamt angegebenen ischämischen und nicht beurteilbaren Sektoren der einzelnen Grader einander gegenübergestellt. Bei allen sechs Vergleichsparameter lagen die p-Werte sowie die korrigierten p-Werte bei $< 0,001$, was auf signifikante Unterschiede zwischen den Gradern hinweist. Diese Daten sind in Tabelle 9 aufgeführt und in Abbildung 14 veranschaulicht.

Tabelle 9: Vergleich der Grader anhand der Anzahl ischämischer und nicht beurteilbarer Sektoren

Parameter	Grader	Mean	STD	Median	Min	Max	p-Wert	kor. p-Wert
ischämische Sektoren gesamt	1	8,2	9,6	6,5	0	35	<0,001	<0,001
	2	19	22	12	0	72		
	3	6,2	8,3	1	0	31		
	4	7,6	9,7	3,5	0	36		
	5	13	17	7,5	0	72		
zentrale ischämische Sektoren	1	2,3	4,4	0	0	17	<0,001	<0,001
	2	9	11,4	2	0	36		
	3	1,8	3,7	0	0	14		
	4	2,1	4,2	0	0	17		
	5	4,9	8,3	0	0	36		
periphere ischämische Sektoren	1	5,9	6	6	0	20	<0,001	<0,001
	2	9,8	11,3	7,5	0	36		
	3	4,3	5,2	2	0	17		
	4	5,5	6,4	3	0	28		
	5	7,7	9,3	6	0	36		
nicht beurteilbare Sektoren gesamt	1	8,7	6,5	8	0	26	<0,001	<0,001
	2	5	5,4	3,5	0	20		
	3	5,6	11,3	2,5	0	72		
	4	7,1	10,9	4	0	56		
	5	2	4,3	0	0	15		
zentrale nicht beurteilbare Sektoren	1	1,2	2,6	0	0	13	<0,001	<0,001
	2	0	0	0	0	0		
	3	1,7	5,6	0	0	36		
	4	2,4	4,8	0	0	28		
	5	0,09	0,4	0	0	2		
periphere nicht beurteilbare Sektoren	1	7,5	5,7	7	0	21	<0,001	<0,001
	2	5	5,4	3,5	0	20		
	3	3,9	6,4	2	0	36		
	4	4,8	6,9	3	0	34		
	5	1,9	4,2	0	0	14		

n = 46

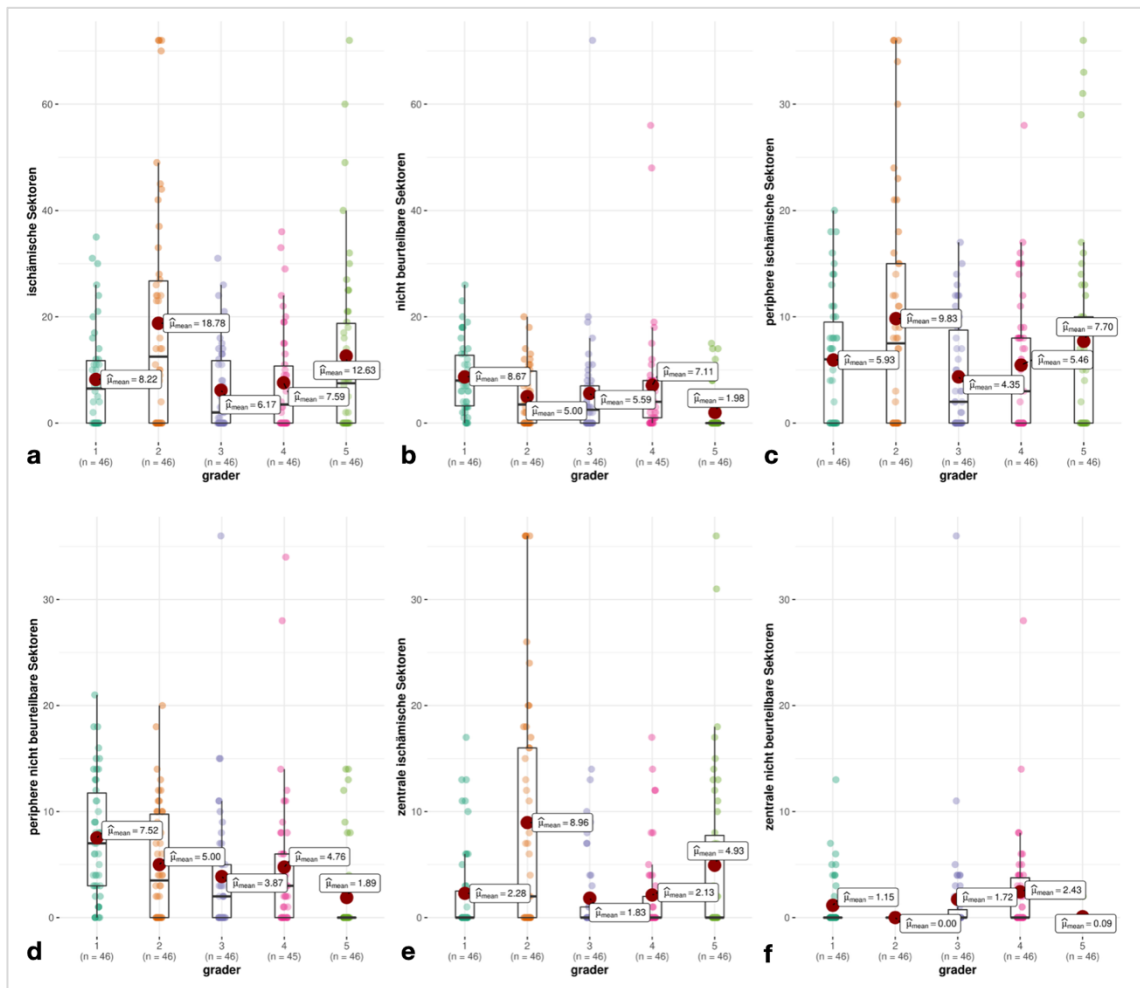


Abbildung 14: Vergleich der Grader anhand der Anzahl ischämischer und nicht beurteilbarer Sektoren a = ischämische Sektoren gesamt, b = nicht beurteilbare Sektoren gesamt, c = periphere ischämische Sektoren, d = periphere nicht beurteilbare Sektoren, e = zentrale ischämische Sektoren, f = zentrale nicht beurteilbare Sektoren

3.2.4 Vergleich der Anzahl ischämischer und nicht beurteilbarer Sektoren zwischen Zentralvenenverschlüssen und Venenastverschlüssen

Hierfür wurden die durchschnittlich angegebenen peripheren und zentralen sowie insgesamt angegebenen ischämischen und nicht beurteilbaren Sektoren für alle RVV, für ZVV und für VAV miteinander verglichen. Signifikante Unterschiede zwischen ZVV und VAV zeigten sich bei den gesamten ischämischen Sektoren mit einem p-Wert von 0,047 und bei den zentralen ischämischen Sektoren mit einem p-Wert von 0,014. Diese und weitere Angaben sind in Tabelle 10 zusammengefasst und in Abbildung 15 dargestellt.

Tabelle 10: Vergleich der Anzahl ischämischer und nicht beurteilbarer Sektoren zwischen Zentralvenenverschlüssen und Venenastverschlüssen

Parameter	RVV	Mean	STD	Median	Min	Max	p-Wert	kor. p-Wert
ischämische Sektoren gesamt	gesamt	11	10	8,7	0	33	0,047	0,247
	VAV	12	8	10	0	28		
	ZVV	8,9	12,7	1,2	0	33		
zentrale ischämische Sektoren	gesamt	4	4,6	2,3	0	14	0,014	0,086
	VAV	4,8	3,7	4,2	0	13		
	ZVV	3,1	5,4	0	0	14		
periphere ischämische Sektoren	gesamt	6,7	6,3	6,4	0	20	0,172	0,517
	VAV	7,5	4,7	7,5	0	15		
	ZVV	5,8	7,7	1,2	0	20		
nicht beurteilbare Sektoren gesamt	gesamt	5,5	6,1	4	0	32	0,269	0,539
	VAV	4,3	3,7	3,2	0	12		
	ZVV	7	7,9	4,4	0	32		
zentrale nicht beurteilbare Sektoren	gesamt	1,1	2,4	0,1	0	15	0,934	0,934
	VAV	0,83	1,15	0,3	0	3,8		
	ZVV	1,3	3,3	0,1	0	15		
periphere nicht beurteilbare Sektoren	gesamt	4,5	4,4	3,4	0	19	0,09	0,359
	VAV	3,5	3,4	2,6	0	12		
	ZVV	5,6	5,2	4,2	0	19		

n = 46

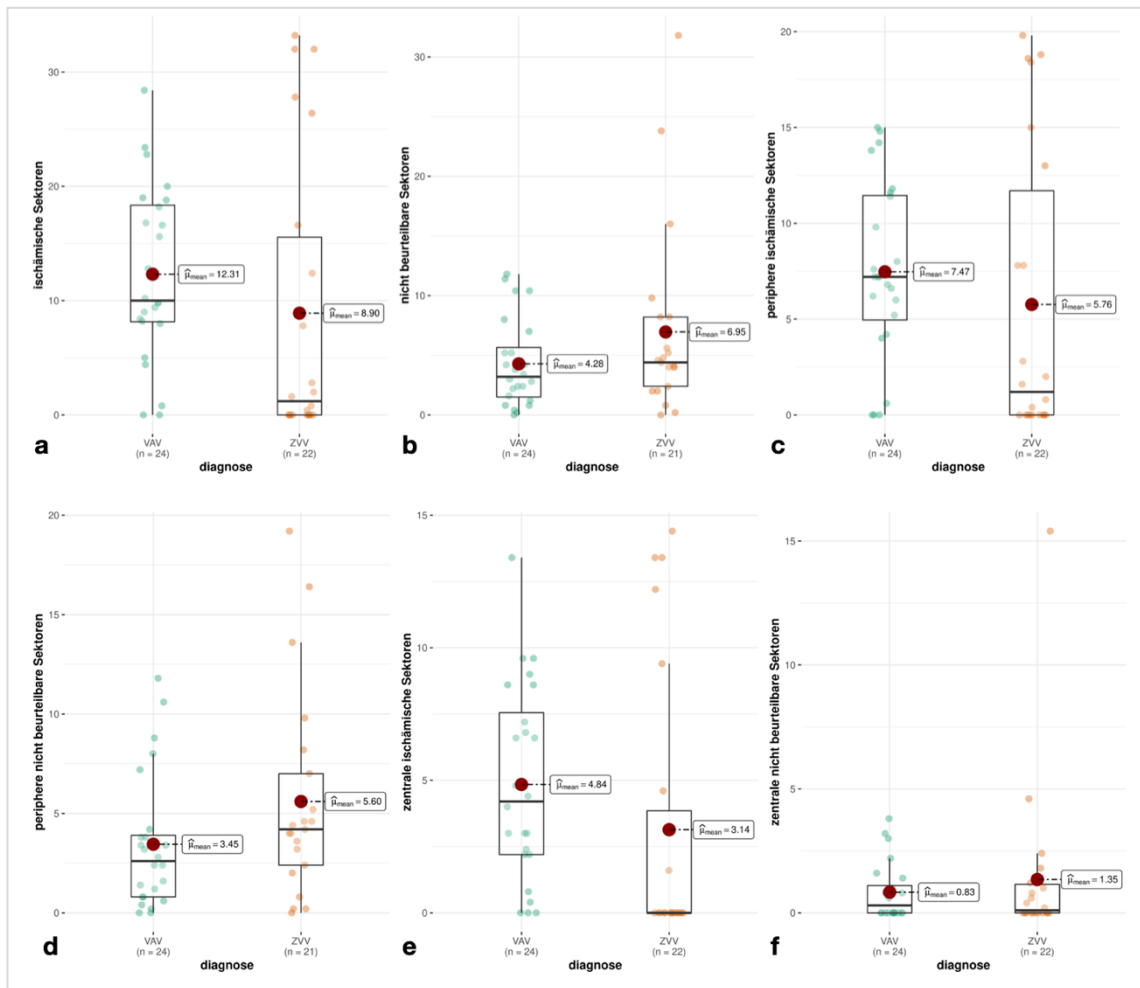


Abbildung 15: Vergleich der Anzahl ischämischer und nicht beurteilbarer Sektoren zwischen Zentralvenenverschlüssen und Venenastverschlüssen a = ischämische Sektoren gesamt, b = nicht beurteilbare Sektoren gesamt, c = periphere ischämische Sektoren, d = periphere nicht beurteilbare Sektoren, e = zentrale ischämische Sektoren, f = zentrale nicht beurteilbare Sektoren

3.2.5 Vergleich der Methoden hinsichtlich ihrer Zuverlässigkeit

Für die Analysen zur Zuverlässigkeit der beiden Methoden wurden die Patienten aufgeteilt in ischämische Verschlüsse, das heißt in Verschlüsse, für die der Goldstandard (Grader fünf) beim Einzeichnen der Ischämiefläche eine positive Anzahl an Pixeln bzw. bei der Sektorenmethode positive Werte angegeben hat, und in nichtischämische Verschlüsse, bei denen vom Goldstandard 0 für die ischämischen Pixel bzw. die Sektoren angegeben wurde. Anschließend konnte die Übereinstimmung der Grader eins bis vier mit dem Goldstandard (Grader fünf) analysiert werden.

Bei den nichtischämischen Verschlüssen wurde jeweils gezeigt, wie oft der jeweilige Grader ebenfalls 0 bei der Ischämiefläche bzw. bei den ischämischen Sektoren angegeben hat. Die Daten sind in Tabelle 11 aufgeführt und in Abbildung 16 und Abbildung 17 dargestellt.

Tabelle 11: Übereinstimmung der Grader mit dem Goldstandard (Grader fünf) bei nichtischämischen Verschlüssen

Parameter	Level	Grader 1		Grader 2		Grader 3		Grader 4	
Ischämiefläche = 0	richtig	14	87,5%	13	81,2%	15	93,8%	14	87,5%
	falsch	2	12,5%	3	18,8%	1	6,2%	2	12,5%
ischämische Sektoren = 0	richtig	14	87,5%	13	81,2%	15	93,8%	15	93,8%
	falsch	2	12,5%	3	18,8%	1	6,2%	1	6,2%

n = 16

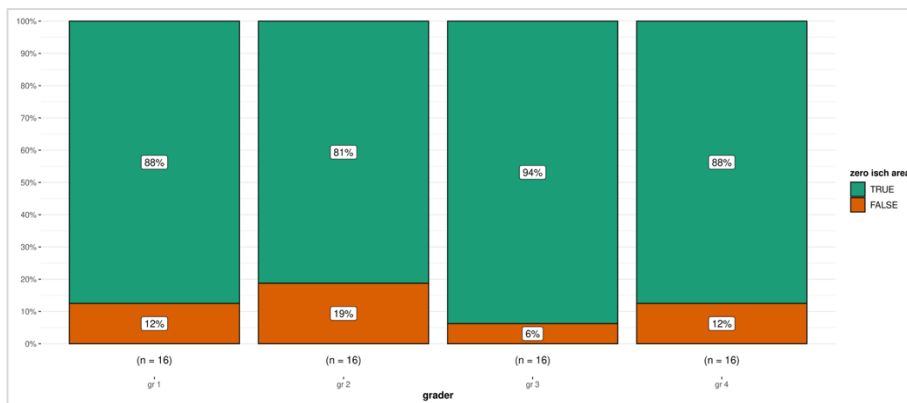


Abbildung 16: Übereinstimmung der Grader mit dem Goldstandard (Grader fünf) hinsichtlich der Ischämiefläche bei nichtischämischen Verschlüssen

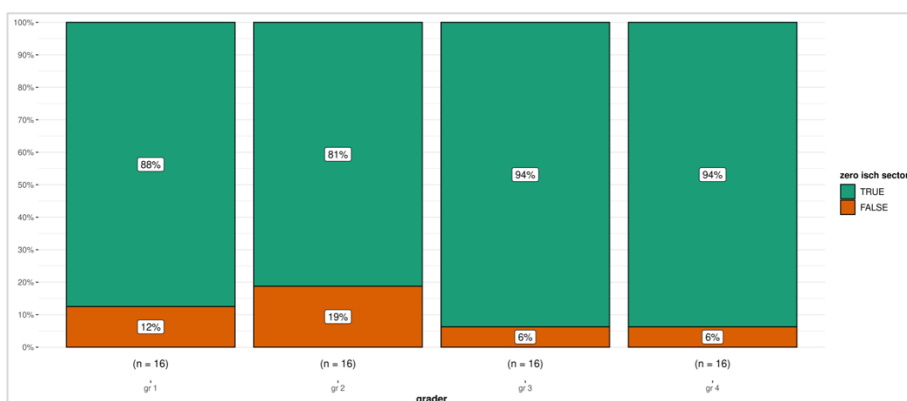


Abbildung 17: Übereinstimmung der Grader mit dem Goldstandard (Grader fünf) hinsichtlich der ischämischen Sektoren bei nichtischämischen Verschlüssen

Bei den Verschlüssen mit Ischämie wurden für die Grader eins bis vier jeweils die Abweichung und die absolute Abweichung vom Goldstandard (Grader fünf) aufgezeigt. Diese Daten sind in Tabelle 12 zusammengefasst und in Abbildung 18 und Abbildung 19 dargestellt.

Tabelle 12: Abweichung und absolute Abweichung der Grader vom Goldstandard (Grader fünf) bei ischämischen Verschlüssen

Parameter	Grader	Mean	STD	Median	Min	Max
absolute Abweichung der Ischämiefläche in Prozent	1	12	18	5,2	0,035	80
	2	16	19	9,1	0,091	74
	3	9,2	11,6	4	0,23	46
	4	12	18	5,8	0,0073	90
Abweichung der Ischämiefläche in Prozent	1	-7,6	20	-3,6	-80	36
	2	7,3	24,4	-0,15	-33	74
	3	-7,5	12,8	-3,3	-46	14
	4	-12	18	-5,8	-90	-0,0073
absolute Abweichung der ischämischen Sektoren in Prozent	1	7,9	8,8	6,9	0	38
	2	25	30	12	0	100
	3	5,8	4,6	5,6	0	18
	4	3,8	4,1	2,8	0	14
Abweichung der ischämischen Sektoren in Prozent	1	0,093	11,9	-1,4	-19	38
	2	19	34	6,9	-17	100
	3	-3,9	6,4	-4,2	-17	18
	4	-1,1	5,6	-0,69	-14	11

n = 30

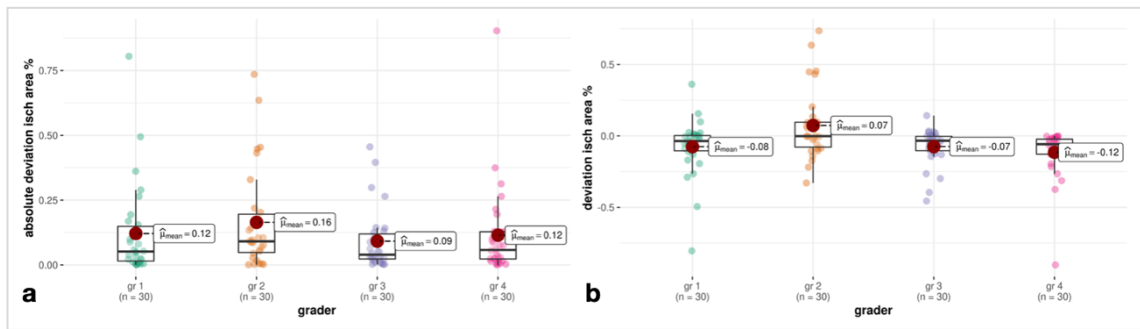


Abbildung 18: Abweichung und absolute Abweichung der Grader vom Goldstandard (Grader fünf)

hinsichtlich der Ischämiefläche bei ischämischen Verschlüssen a = absolute Abweichung, b =

Abweichung

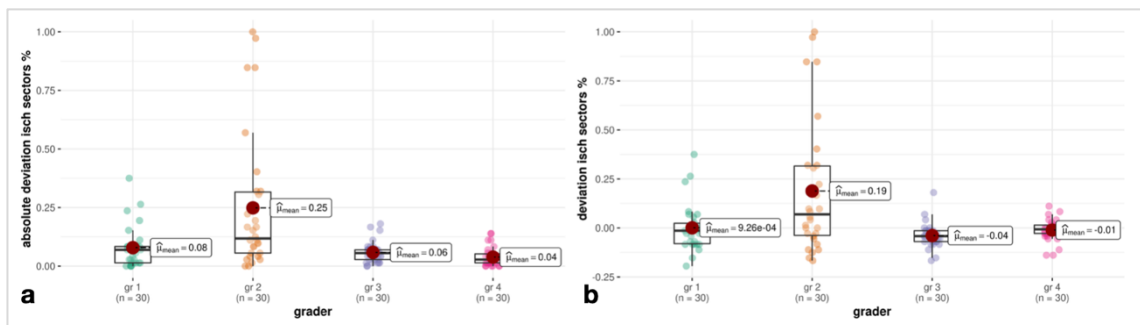


Abbildung 19: Abweichung und absolute Abweichung der Grader vom Goldstandard (Grader fünf)

hinsichtlich der ischämischen Sektoren bei ischämischen Verschlüssen a = absolute Abweichung, b =

Abweichung

Zum Vergleich der Methode des freien Einzeichnens mit der Methode des standardisierten Sektorenmodells wurde jeweils die Übereinstimmung zwischen den Gradern mithilfe von Intraklassen-Korrelationskoeffizienten mit den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen berechnet. Hier gilt, je größer die Intraklassen-Korrelationskoeffizienten sind, desto geringer sind die Unterschiede in der Einschätzung der verschiedenen Grader und desto zuverlässiger und besser reproduzierbar ist die Methode. Dabei konnten allerdings aufgrund statistischer Vergleichsmöglichkeiten nur die 30 ischämischen Verschlüsse, also die Verschlüsse, bei denen der Goldstandard (Grader fünf) nicht 0 bei der Ischämiefläche bzw. den Sektoren angegeben hat, berücksichtigt werden. Beide Methoden weisen relativ kleine Korrelationskoeffizienten auf, was auf große Unterschiede zwischen den Gradern und somit auf unzuverlässige Methoden hindeutet, wobei die Methode des freien Einzeichnens mit einem größeren Wert etwas zuverlässiger und weniger anfällig erscheint als die Methode des standardisierten Sektorenmodells. Diese Daten sind in Tabelle 13 aufgeführt.

Tabelle 13: Intraklassen-Korrelationskoeffizienten und 95%-Konfidenzintervalle

Methode	Intraklassen-Korrelationskoeffizient	95%-Konfidenzintervall
Freies Einzeichnen	0,34	0,18 – 0,53
Standardisiertes Sektorenmodell	0,24	0,10 – 0,43

3.2.6 Vergleich von Grader 5 und dem Review-Team

Zwischen den Analysen von Grader fünf und dem Goldstandard (Angaben des Review-Teams, falls vorhanden, ansonsten von Grader fünf) ergaben sich in der weiteren Auswertung deutliche Unterschiede, die besonders deutlich bei den Korrelationsanalysen wurden (siehe Tabelle 26 und Tabelle 27). Aus diesem Grund wurde bei den 17 FAG-Bildern, welche sowohl von Grader fünf als auch vom Review-Team ausgewertet wurden, ein erneuter Vergleich der Daten hinsichtlich der markierten ischämischen bzw. nicht beurteilbaren Sektoren (jeweils gesamt, zentral, peripher) vorgenommen. Hier waren bei allen sechs Vergleichsparametern die p-Werte kleiner als 0,05, sodass allseits signifikante Unterschiede in der Detektion ischämischer oder nicht beurteilbarer Sektoren zwischen Grader fünf und dem Review-Team angenommen werden müssen. Diese Daten sind in Tabelle 14 aufgeführt und in Abbildung 20 veranschaulicht.

Tabelle 14: Vergleich von Grader 5 und dem Review-Team

Parameter	Grader	Mean	STD	Median	Min	Max	p-Wert	kor. p-Wert
ischämische Sektoren gesamt	Grader 5	22	21	14	0	72	0,003	0,006
	Review-Team	9,4	9,8	8	0	36		
zentrale ischämische Sektoren	Grader 5	8,6	11,1	2	0	36	0,001	0,003
	Review-Team	2,6	5	0	0	17		
periphere ischämische Sektoren	Grader 5	13	12	10	0	36	0,015	0,015
	Review-Team	6,8	5,7	8	0	19		
nicht beurteilbare Sektoren gesamt	Grader 5	2,2	4,1	0	0	14	<0,001	<0,001
	Review-Team	16	15	10	1	59		
zentrale nicht beurteilbare Sektoren	Grader 5	0,12	0,49	0	0	2	<0,001	<0,001
	Review-Team	4,9	6,4	3	0	23		
periphere nicht beurteilbare Sektoren	Grader 5	2,1	4,1	0	0	14	<0,001	<0,001
	Review-Team	11	10	8	1	36		

n = 17

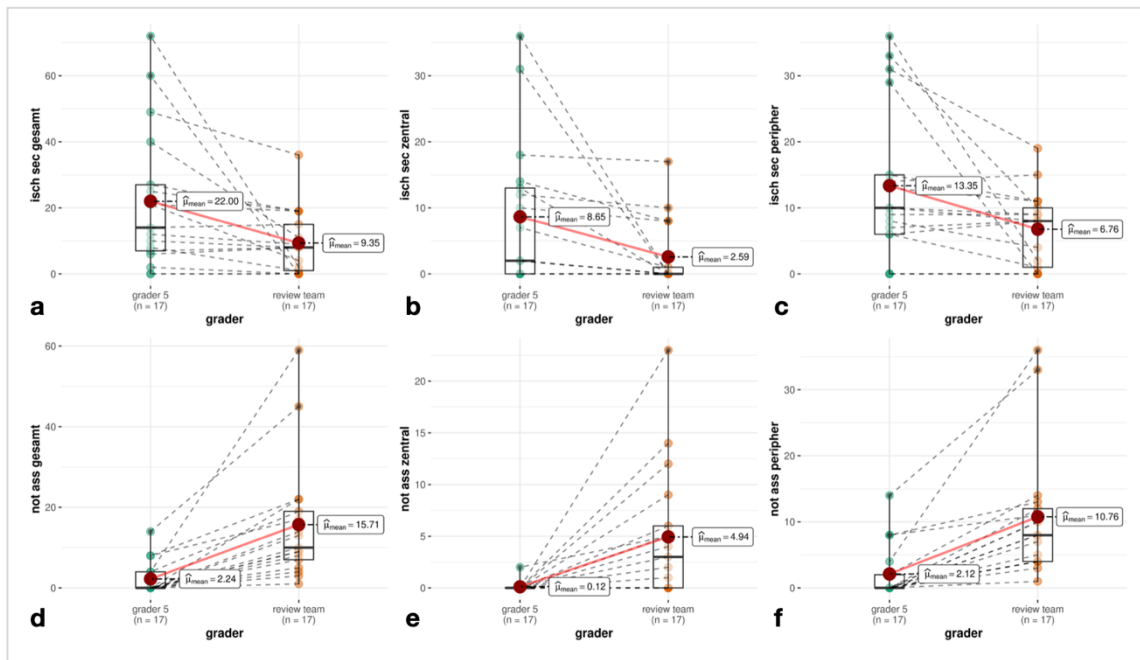


Abbildung 20: Vergleich von Grader 5 und Review-Team anhand der Anzahl ischämischer und nicht beurteilbarer Sektoren a = ischämische Sektoren gesamt, b = zentrale ischämische Sektoren, c = periphere ischämische Sektoren, d = nicht beurteilbare Sektoren gesamt, f = zentrale nicht beurteilbare Sektoren, g = periphere nicht beurteilbare Sektoren

3.3 Klinische Daten

Für die Auswertung der klinischen Daten wurden folgende Parameter verwendet: das Alter bei der Diagnosestellung, die mittlere Netzhautdicke (CRT) zum Zeitpunkt der Angiographie und der Visus (LogMAR) ebenfalls zum Zeitpunkt der FAG. Unter allen 46 RVV-Patienten betrug das Alter bei der Diagnose im Mittel 69 Jahre. Zum Zeitpunkt der Angiographie lag die mittlere Netzhautdicke im Durchschnitt bei 324 μm und der Visus (LogMAR) durchschnittlich bei 0,42, was einer dezimalen Sehschärfe von 0,4 entspricht. Diese und weitere Daten sind in Tabelle 15 aufgeführt.

Tabelle 15: Klinische Daten der RVV-Patienten

Parameter	Mean	STD	Median	Min	Max	Missing
Alter (Jahre)	69	11	70	36	93	0
CRT (μm)	324	225	220	140	982	2
Visus (LogMAR)	0,42	0,46	0,3	0	1,8	4

Des Weiteren wurden die RVV-Patienten nach drei Kriterien in sechs Gruppen bzw. drei Paare eingeteilt. Die beiden Gruppen innerhalb dieser Paare wurden jeweils anhand der oben genannten Parameter miteinander verglichen. Zunächst wurden die RVV anhand ihrer Lokalisation in Zentralvenenverschlüsse und Venenastverschlüsse eingeteilt. Unter den insgesamt 46 Verschlüssen gab es 24 VAV und 22 ZVV. Als nächstes wurde das Kriterium der Ischämie gewählt, um ischämische und nichtischämische Verschlüsse gegenüberzustellen. Hier fanden sich 30 RVV mit Ischämie und 16 ohne Ischämie. Außerdem wurden die Patienten in RVV mit und ohne Beteiligung der Makula eingeteilt, sodass auch hier ein Vergleich angestellt werden konnte. 41 Verschlüsse wiesen eine Makulabeteiligung auf, 5 Verschlüsse beeinflussten die Makula nicht. Die Verteilung der sechs Gruppen ist in Tabelle 16 zusammengefasst und in Abbildung 21 dargestellt.

Tabelle 16: Verteilung der Gruppen der RVV

Kriterium	Gruppe	RVV-Patienten	
RVV-Form	Venenastverschluss	24	52,2%
	Zentralvenenverschluss	22	47,8%
Ischämie	mit Ischämie	30	65,2%
	ohne Ischämie	16	34,8%
Makulabeteiligung	mit Makulabeteiligung	41	89,1%
	ohne Makulabeteiligung	5	10,9%

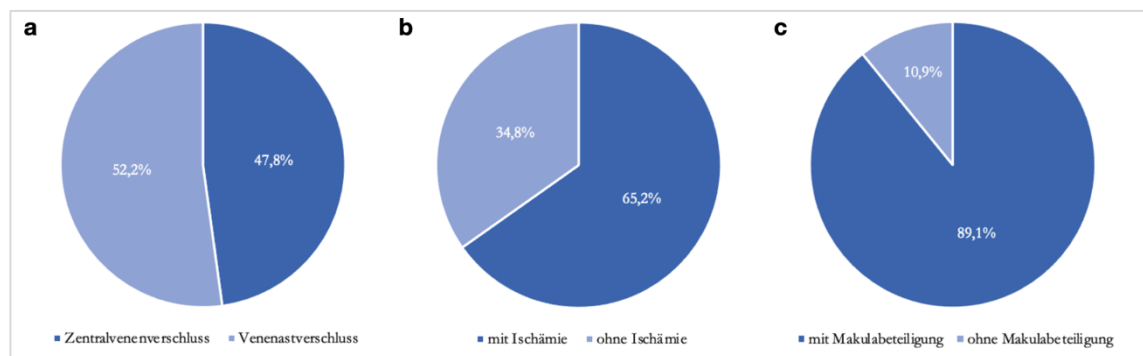


Abbildung 21: Verteilung der Gruppen der RVV a: Verteilung der ZVV und VAV, b: Verteilung der RVV mit und ohne Ischämie, c: Verteilung der RVV mit und ohne Makulabeteiligung.

3.3.1 Zentralvenenverschlüsse versus Venenastverschlüsse

Unter den insgesamt 46 Verschlüssen gab es 24 VAV und 22 ZVV. Das Alter bei der Diagnosestellung lag bei den VAV im Mittel bei 70 Jahren, bei den ZVV im Mittel bei 68 Jahren. Bei den VAV betrug die mittlere Netzhautdicke (CRT) im Durchschnitt 286 μm , bei den ZVV lag die CRT durchschnittlich bei 362 μm . Der Visus (LogMAR) lag bei den VAV im Mittel bei 0,36, bei den ZVV bei 0,48. Diese und weitere Daten sind in Tabelle 17 aufgeführt und in Abbildung 22 veranschaulicht.

Im Vergleich von ZVV und VAV hinsichtlich Alter, CRT und Visus der Patienten ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Die p-Werte sind in Tabelle 24 aufgeführt.

Bei den 24 Venenastverschlüssen waren 19 Verschlüsse mit Ischämie und 5 ohne Ischämie. Hier fanden sich 19 Verschlüsse mit Makulabeteiligung und 5 ohne Makulabeteiligung. Bei den 22 Zentralvenenverschlüssen handelte es sich bei 11 um ischämische und bei 11 um nichtischämische Verschlüsse. Alle 22 ZVV wiesen eine Beteiligung der Makula auf. Diese Verteilung ist in Tabelle 18 zusammengefasst.

Tabelle 17: Vergleich von VAV und ZVV

Verschluss	Parameter	Mean	STD	Median	Min	Max	Missing
VAV	Alter (Jahre)	70	10	70	46	93	0
	CRT (μm)	286	203	215	140	982	2
	Visus (LogMAR)	0,36	0,45	0,2	0	1,8	3
ZVV	Alter (Jahre)	68	12	70	36	86	0
	CRT (μm)	362	243	226	150	898	0
	Visus (LogMAR)	0,48	0,46	0,4	0	1,8	1

Tabelle 18: Vergleich von VAV und ZVV

Parameter	VAV		ZVV	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
ischämisch	19	79,2%	11	50%
nicht-ischämisch	5	20,8%	11	50%
mit Makulabeteiligung	19	79,2%	22	100%
ohne Makulabeteiligung	5	20,8%	0	0%

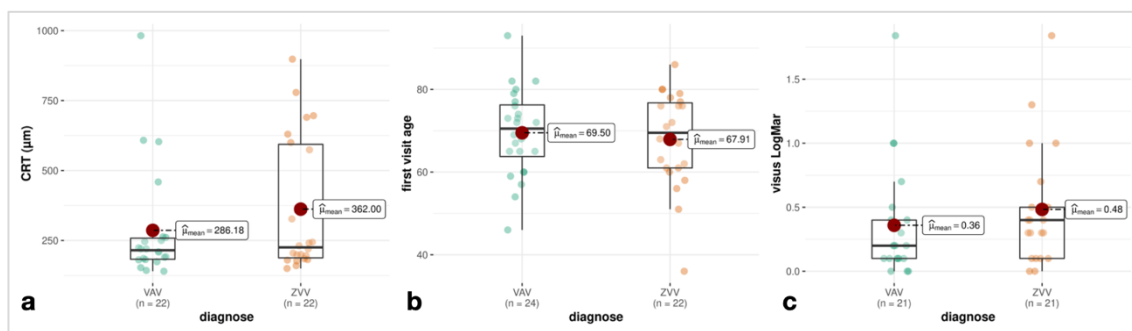


Abbildung 22: Vergleich von VAV und ZVV a: Mittlere Netzhautdicke (CRT) bei VAV und ZVV, b: Altersverteilung bei VAV und ZVV, c: Visus (LogMAR) bei VAV und ZVV.

3.3.2 Ischämische versus nichtischämische Verschlüsse

30 der 46 RVV wiesen eine Ischämie auf, 16 waren nicht ischämisch. Bei den ischämischen Verschlüssen betrug das Alter bei der Diagnosestellung im Durchschnitt 70 Jahre, bei den nichtischämischen Verschlüssen lag es durchschnittlich bei 67 Jahren. Die mittlere Netzhautdicke (CRT) lag bei den RVV mit Ischämie durchschnittlich bei $384 \mu\text{m}$, bei solchen ohne Ischämie bei $218 \mu\text{m}$. Der Visus (LogMAR) lag bei den ischämischen Verschlüssen durchschnittlich bei 0,49, bei den nichtischämischen Verschlüssen bei 0,3. Diese und weitere Werte sind in Tabelle 19 zusammengefasst und in Abbildung 23 dargestellt.

Im Vergleich zwischen ischämischen und nichtischämischen Verschlüssen zeigte sich ein signifikanter Unterschied bezüglich der CRT (p -Wert 0,014). Das Alter sowie der Visus unterschieden sich nicht signifikant. Die p -Werte sind in Tabelle 24 zusammengefasst.

Bei den 30 ischämischen Verschlüssen fanden sich 19 VAV und 11 ZVV. Hier gab es 26 RVV mit Makulabeteiligung und 4 ohne. Bei den 16 nichtischämischen RVV handelte es bei 5 um VAV und bei 11 um ZVV. Es zeigten 15 (93,8%) Verschlüsse eine Beteiligung der Makula, nur bei einem blieb die Makula unbeeinflusst. Diese Angaben sind in Tabelle 20 aufgeführt.

Tabelle 19: Vergleich von ischämischen und nichtischämischen Verschlüssen

Verschluss	Parameter	Mean	STD	Median	Min	Max	Missing
mit Ischämie	Alter (Jahre)	70	12	72	36	93	0
	CRT (μm)	384	254	242	143	982	2
	Visus (LogMAR)	0,49	0,53	0,3	0	1,8	3
ohne Ischämie	Alter (Jahre)	67	9	66	54	82	0
	CRT (μm)	218	100	198	140	574	0
	Visus (LogMAR)	0,3	0,3	0,3	0	1	1

Tabelle 20: Vergleich von ischämischen und nichtischämischen Verschlüssen

Parameter	mit Ischämie		ohne Ischämie	
	VAV	19	63,3%	5
ZVV	11	36,7%	11	68,8%
mit Makulabeteiligung	26	86,7%	15	93,8%
ohne Makulabeteiligung	4	13,3%	1	6,2%

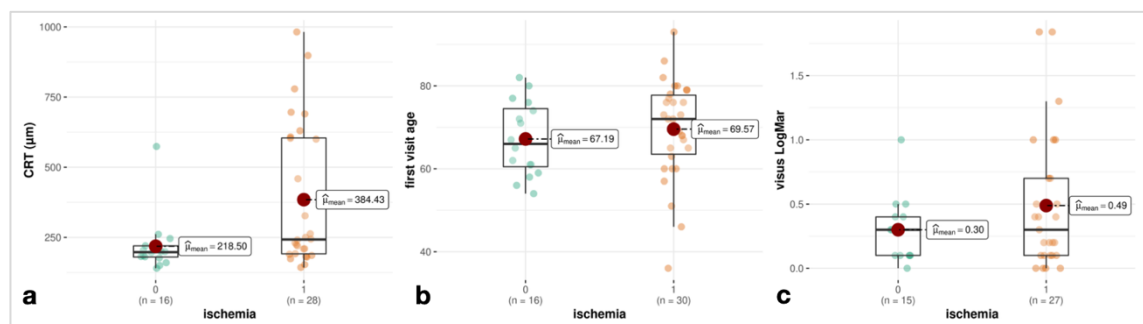


Abbildung 23: Vergleich von ischämischen und nichtischämischen Verschlüssen a: Mittlere Netzhautdicke (CRT) bei ischämischen und nichtischämischen Verschlüssen (0 = ohne Ischämie, 1 = mit Ischämie), b: Altersverteilung bei ischämischen und nichtischämischen Verschlüssen (0 = ohne Ischämie, 1 = mit Ischämie), c: Visus (LogMAR) bei ischämischen und nichtischämischen Verschlüssen (0 = ohne Ischämie, 1 = mit Ischämie).

3.3.3 Verschlüsse mit Makulabeteiligung versus ohne Makulabeteiligung

Von den insgesamt 46 Verschlüssen zeigten 41 eine Beteiligung der Makula und 5 keine. Bei den RVV mit Makulabeteiligung lag das Alter bei der Diagnosestellung im Mittel bei 68 Jahren, bei denen ohne Makulabeteiligung bei 72 Jahren.

Der Durchschnitt der mittleren CRT betrug bei den RVV mit Makulabeteiligung 337 μm , bei den RVV ohne Makulabeteiligung 196 μm . Die Verschlüsse mit Makulabeteiligung zeigten einen durchschnittlich besseren Visus. Alle Daten sind in Tabelle 21 zusammengefasst und in Abbildung 24 dargestellt.

Im Vergleich von Venenverschlüssen mit und ohne Makulabeteiligung unterschieden sich weder das Alter noch die CRT, noch der Visus signifikant voneinander. Die p-Werte sind in Tabelle 24 aufgeführt.

Von den insgesamt 41 Verschlüssen mit Makulabeteiligung waren 19 Venenastverschlüsse und 22 Zentralvenenverschlüsse. Hier fanden sich 26 ischämische und 15 nicht ischämische RVV. Unter den Verschlüssen ohne Beteiligung der Makula gab es ausschließlich VAV, außerdem 4 ischämische und nur einen nichtischämischen RVV. Diese Werte sind in Tabelle 22 aufgeführt.

Tabelle 21: Vergleich von Verschlüssen mit und ohne Makulabeteiligung

Verschluss	Parameter	Mean	STD	Median	Min	Max	Missing
mit Makulabeteiligung	Alter (Jahre)	68	11	71	36	86	0
	CRT (μm)	337	232	220	140	982	1
	Visus (LogMAR)	0,43	0,47	0,3	0	1,8	3
ohne Makulabeteiligung	Alter (Jahre)	72	12	67	65	93	0
	CRT (μm)	196	45	196	143	250	1
	Visus (LogMAR)	0,33	0,29	0,25	0,1	0,7	1

Tabelle 22: Vergleich von Verschlüssen mit und ohne Makulabeteiligung

Parameter	mit Makulabeteiligung		ohne Makulabeteiligung	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
VAV	19	46,3%	5	100%
ZVV	22	53,7%	0	0%
mit Ischämie	26	63,4%	4	80%
ohne Ischämie	15	36,6%	1	20%

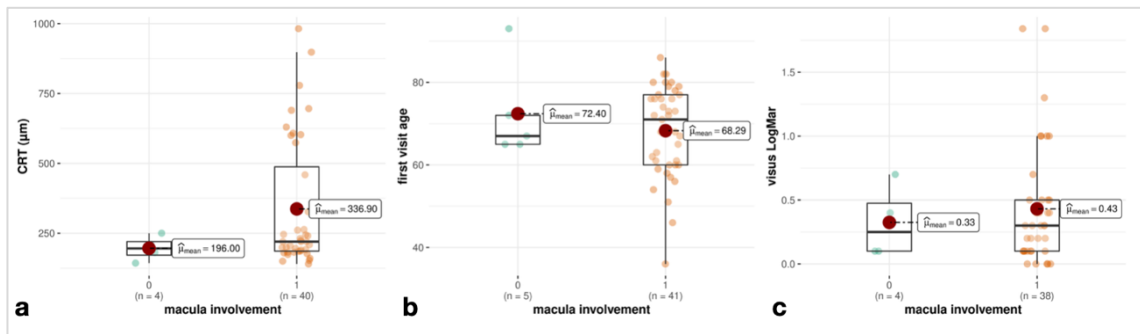


Abbildung 24: Vergleich von Verschlüssen mit und ohne Makulabeteiligung a: Mittlere Netzhautdicke (CRT) bei Verschlüssen mit und ohne Makulabeteiligung (0 = ohne Makulabeteiligung, 1 = mit Makulabeteiligung), b: Altersverteilung bei Verschlüssen mit und ohne Makulabeteiligung (0 = ohne Makulabeteiligung, 1 = mit Makulabeteiligung), c: Visus (LogMAR) bei Verschlüssen mit und ohne Makulabeteiligung (0 = ohne Makulabeteiligung, 1 = mit Makulabeteiligung).

3.3.4 Vergleich von zentralen und peripheren Ischämien

Bei den ischämischen Verschlüssen wurden Fälle mit ausschließlich peripheren Ischämien und Fälle mit (zusätzlich) zentralen Ischämien hinsichtlich Visus und CRT verglichen. Unter den insgesamt 30 ischämischen RVV fanden sich (anhand der Beurteilung von Grader fünf) 9 Verschlüsse mit ischämischen Arealen ausschließlich in der Peripherie und 21 Verschlüsse, bei denen zusätzlich oder allein das Zentrum von einer Ischämie betroffen war.

Insgesamt lag der Visus (LogMAR) im Durchschnitt bei 0,49 bei den Verschlüssen mit ausschließlich peripheren Ischämien bei 0,2, bei solchen mit zentralen Ischämien bei 0,63. Die zentrale Netzhautdicke betrug insgesamt im Mittel 384 µm, bei den RVV mit ausschließlich peripheren Ischämien durchschnittlich 220 µm und bei den Verschlüssen mit zentralen ischämischen Arealen durchschnittlich 462 µm. Diese und weitere Daten sind in Tabelle 23 zusammengefasst und in Abbildung 25 dargestellt.

Tabelle 23: Vergleich von RVV mit zentralen und peripheren Ischämien

Ischämie	Parameter	Mean	STD	Median	Min	Max	Missing
insgesamt	CRT (µm)	384	254	242	143	982	2
	Visus (LogMAR)	0,49	0,53	0,3	0	1,8	3
ausschließlich peripher	CRT (µm)	220	46	220	180	327	0
	Visus (LogMAR)	0,2	0,31	0,1	0	1	0
(zusätzlich) zentral	CRT (µm)	462	276	459	143	982	2
	Visus (LogMAR)	0,63	0,56	0,45	0	1,8	3

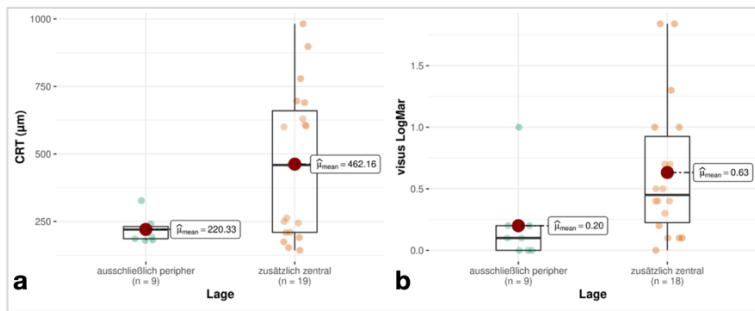


Abbildung 25: Vergleich von RVV mit zentralen und peripheren Ischämien a: Mittlere Netzhautdicke (CRT) bei RVV mit zentralen und peripheren Ischämien, b: Visus (LogMAR) bei RVV mit zentralen und peripheren Ischämien.

3.3.5 Zusammenfassung der Gruppenvergleiche

Zusammenfassend gab es zwischen den einzelnen Gruppen nur wenige Unterschiede hinsichtlich des Alters bei der Erstdiagnose, der zentralen Netzhautdicke und der Sehschärfe. Zwischen den ischämischen und nichtischämischen Verschlüssen zeigte die CRT einen signifikanten Unterschied, welches einen wichtigen Hinweis auf die Entstehung eines Makulaödems liefern könnte. Außerdem wies der Visus zwischen RVV mit peripheren und zentralen Ischämien einen signifikanten Unterschied auf. Die p-Werte und die für multiples Testen korrigierten p-Werte für die Gruppenvergleiche sind in Tabelle 24 aufgeführt.

Tabelle 24: p-Werte der Gruppenvergleiche

Verschluss / Parameter	Alter		CRT		Visus	
	p-Wert	kor. p-Wert	p-Wert	kor. p-Wert	p-Wert	kor. p-Wert
Zentralvenenverschlüsse versus Venenastverschlüsse	0,826	0,877	0,438	0,877	0,199	0,598
ischämische versus nichtischämische RVV	0,315	0,630	0,014	0,041	0,524	0,630
RVV mit versus ohne Makulabeteiligung	0,791	1,000	0,261	0,784	0,897	1,000
ischämische RVV mit zentraler versus peripherer Ischämie	-	-	0,054	0,054	0,016	0,032

3.3.6 Korrelationsanalysen

Mithilfe des Kendall'schen Taus (Rangkorrelationskoeffizient) konnten die Korrelationen zwischen Visus (LogMAR) und Ischämiefläche (in Prozent), zwischen CRT (μm) und Ischämiefläche (in Prozent) sowie zwischen Visus und CRT ermittelt werden. Für die Ischämiefläche wurde jeweils die durchschnittliche Prozentangabe aller fünf Grader benutzt. Positive Tau-Werte bedeuten eine positive Korrelation; der p-Wert bezieht sich hier auf die Hypothese, dass die Korrelation nicht null ist, sprich keine Korrelation vorliegt.

Zwischen Visus (LogMAR) und Ischämiefläche sowie zwischen CRT und Ischämiefläche liegt jeweils eine signifikante positive Korrelation vor. Zwischen Visus und CRT konnte keine signifikante Korrelation festgestellt werden. Die Daten sind in Tabelle 25 zusammengefasst und in Abbildung 26, Abbildung 27 und Abbildung 28 veranschaulicht.

Tabelle 25: Korrelationen zwischen Ischämiefläche, Visus und CRT

Variablen	Kendall'sches Tau	p-Wert
Visus (LogMAR) und Ischämiefläche (in Prozent)	0,29	0,011
CRT (μm) und Ischämiefläche (in Prozent)	0,24	0,024
Visus (LogMAR) und CRT (μm)	0,03	0,785

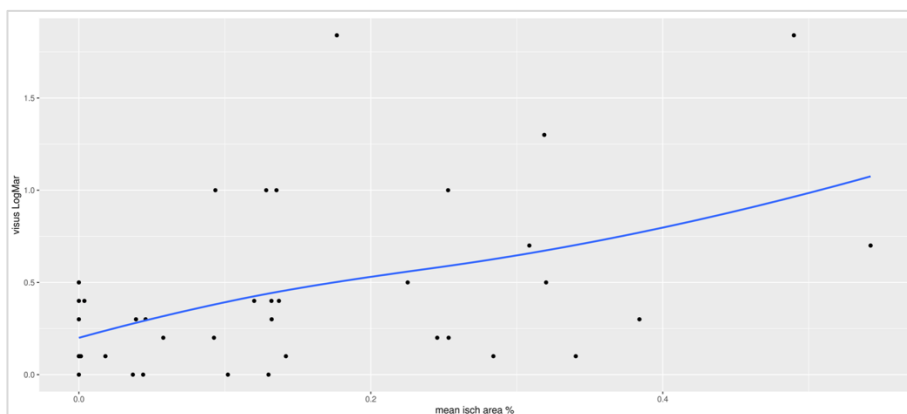


Abbildung 26: Korrelation zwischen Visus (LogMAR) und Ischämiefläche (in Prozent)

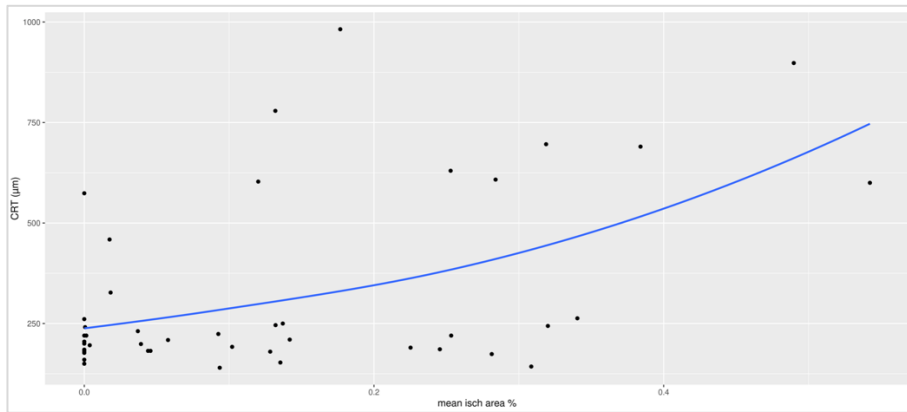


Abbildung 27: Korrelation zwischen CRT (μm) und Ischämiefläche (in Prozent)

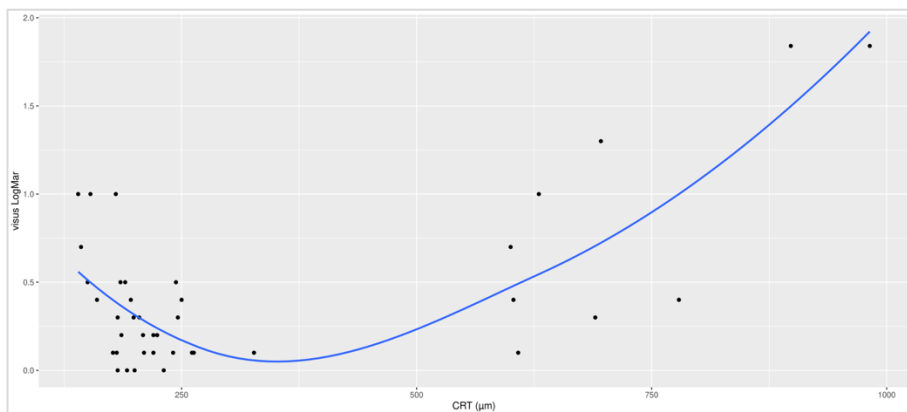


Abbildung 28: Korrelation zwischen Visus (LogMAR) und CRT (μm)

Mithilfe des Kendall'schen Rangkorrelationskoeffizienten wurden die Korrelationen zwischen Visus (LogMAR) und den gesamten sowie den zentralen und peripheren ischämischen Sektoren ermittelt, wobei hier die Einschätzung von Grader fünf zugrunde lag. Hier konnte bei allen drei Analysen eine signifikante positive Korrelation festgestellt werden, die jedoch bei den zentralen ischämischen Sektoren am stärksten ausgeprägt ist. Diese Ergebnisse sind in Tabelle 26 zusammengefasst und in Abbildung 29, Abbildung 30 und Abbildung 31 dargestellt. Außerdem wurden diese Korrelationsanalysen auch zwischen den ischämischen Sektoren und der CRT (μm) durchgeführt, wobei ebenfalls die Angaben von Grader fünf zugrunde lagen. Auch hier konnte bei allen drei Analysen eine signifikante positive Korrelation festgestellt werden. Diese Ergebnisse sind in Tabelle 26 aufgeführt und in Abbildung 32, Abbildung 33 und Abbildung 34 veranschaulicht.

Tabelle 26: Korrelationen zwischen ischämischen Sektoren und Visus (LogMAR) anhand der Daten von Grader fünf

Variablen	Kendall'sches Tau	p-Wert	kor. p-Wert
Anteil der ischämischen Sektoren an allen Sektoren und Visus (LogMAR)	0,26	0,025	0,05
Anteil der zentralen ischämischen Sektoren an allen Sektoren und Visus (LogMAR)	0,37	0,003	0,009
Anteil der peripheren ischämischen Sektoren an allen Sektoren und Visus (LogMAR)	0,24	0,04	0,05
Anteil der ischämischen Sektoren an allen Sektoren und CRT (μm)	0,34	0,002	0,004
Anteil der zentralen ischämischen Sektoren an allen Sektoren und CRT (μm)	0,38	0,001	0,003
Anteil der peripheren ischämischen Sektoren an allen Sektoren und CRT (μm)	0,32	0,004	0,004

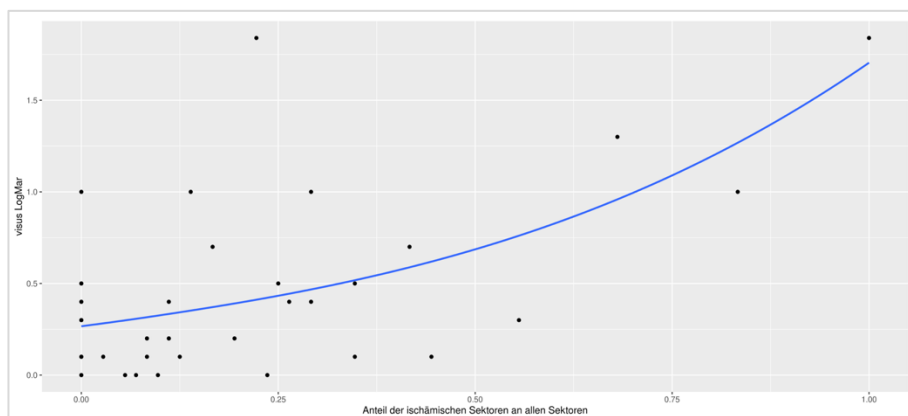


Abbildung 29: Korrelation zwischen Visus (LogMAR) und den ischämischen Sektoren gesamt

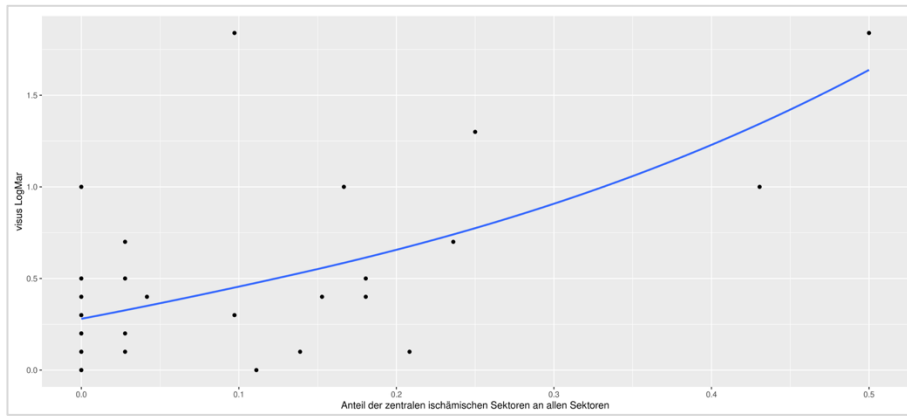


Abbildung 30: Korrelation zwischen Visus (LogMAR) und den zentralen ischämischen Sektoren

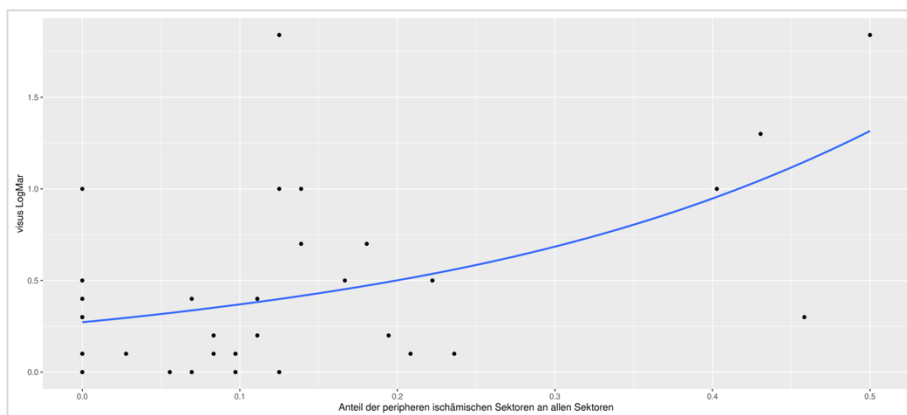


Abbildung 31: Korrelation zwischen Visus (LogMAR) und den peripheren ischämischen Sektoren

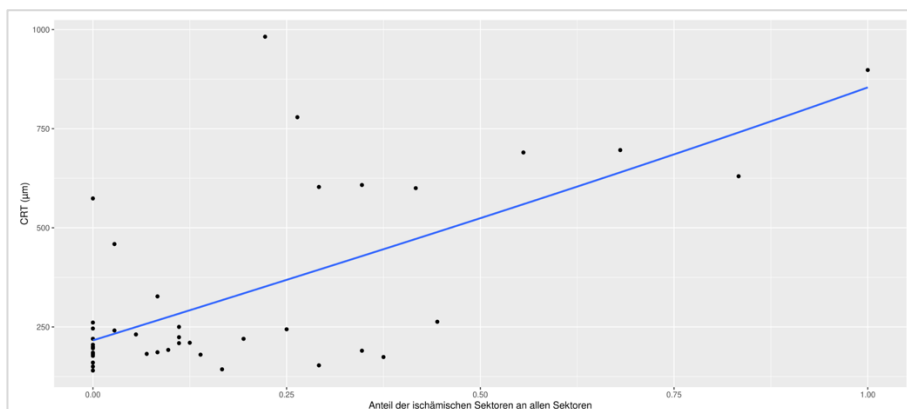


Abbildung 32: Korrelation zwischen CRT (µm) und den ischämischen Sektoren gesamt

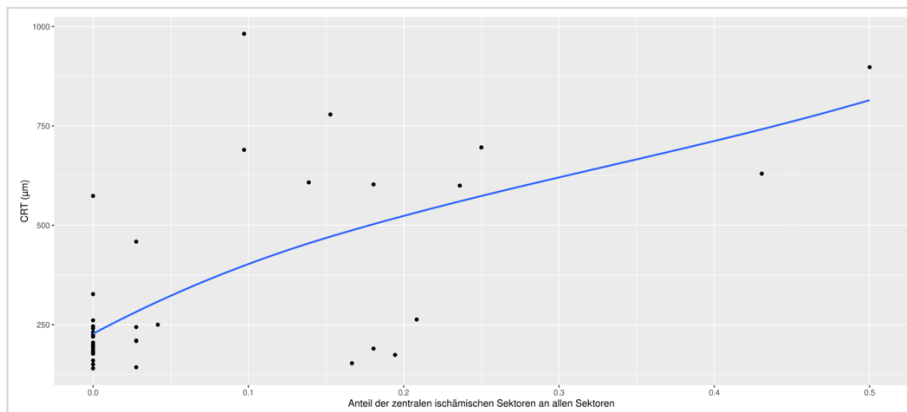


Abbildung 33: Korrelation zwischen CRT (μm) und den zentralen ischämischen Sektoren

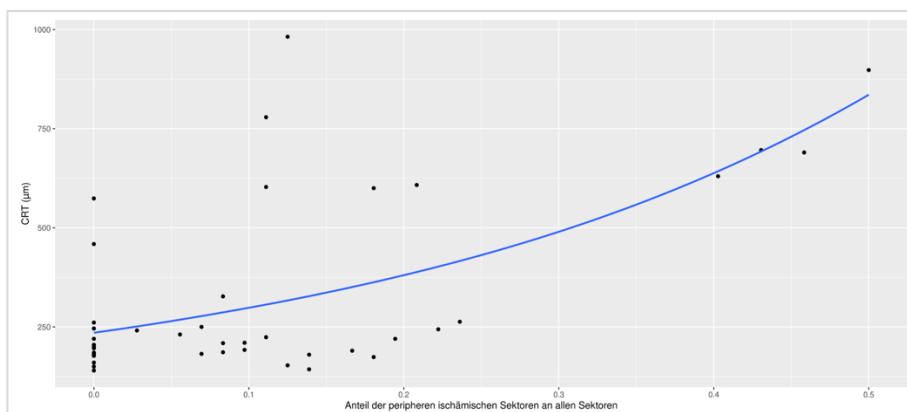


Abbildung 34: Korrelation zwischen CRT (μm) und den peripheren ischämischen Sektoren

Schlussendlich wurden dieselben sechs Korrelationsanalysen zwischen Visus (LogMAR) bzw. CRT (μm) und den gesamten, zentralen und peripheren ischämischen Sektoren noch einmal durchgeführt. Dieses Mal wurden aber nicht nur die Angaben von Grader fünf zugrunde gelegt, sondern der Goldstandard, sprich die Angaben des Review-Teams, falls vorhanden, und ansonsten von Grader fünf verwendet. Hier zeigten sich deutliche Unterschiede und es konnte bei keiner der sechs Analysen eine signifikante Korrelation festgestellt werden. Diese Daten sind in Tabelle 27 zusammengefasst.

Tabelle 27: Korrelationen zwischen ischämischen Sektoren und Visus (LogMAR) anhand des Goldstandards (Review-Team & Grader fünf)

Variablen	Kendall'sches Tau	p-Wert	kor. p- Wert
Anteil der ischämischen Sektoren an allen Sektoren und Visus (LogMAR)	0,12	0,325	0,65
Anteil der zentralen ischämischen Sektoren an allen Sektoren und Visus (LogMAR)	0,18	0,165	0,495
Anteil der peripheren ischämischen Sektoren an allen Sektoren und Visus (LogMAR)	0,1	0,402	0,65
Anteil der ischämischen Sektoren an allen Sektoren und CRT (μm)	0,19	0,092	0,184
Anteil der zentralen ischämischen Sektoren an allen Sektoren und CRT (μm)	0,25	0,037	0,111
Anteil der peripheren ischämischen Sektoren an allen Sektoren und CRT (μm)	0,16	0,141	0,184

4 Diskussion

Retinale Venenverschlüssen bilden mit einer Prävalenz von 0,77% in der Bevölkerung (Altersgruppe 30 – 89 Jahre) die zweithäufigste Störung im Gefäßsystem der Netzhaut und sind mit typischen Komplikationen vergesellschaftet (Makulaödem, Gefäßneubildungen, Glaskörperblutungen, Neovaskularisationsglaukom). Die Diagnostik mittels Fluoreszeinangiographie-Bildgebung und der Auswertung der Aufnahmen gestaltet sich aufgrund geringer Objektivität, Zuverlässigkeit und Vergleichbarkeit als relativ schwierig. In der vorliegenden retrospektiven Arbeit sollten zwei verschiedene Methoden zur Analyse der FAG-Bilder überarbeitet und miteinander verglichen werden, um die für den klinischen Alltag zuverlässigere Methode zu bestimmen. Außerdem sollte untersucht werden, inwieweit Parameter der Bildanalyse Aufschluss über das Ausmaß der Erkrankung und die Prognose geben können.

4.1 Epidemiologische Daten

Insgesamt wurden die Daten von 46 Patienten zwischen 36 und 93 Jahren mit retinalem Venenverschluss erhoben. Am häufigsten waren in unserer Studie die Altersgruppen 60 bis 69 Jahre und 70 bis 79 Jahre betroffen waren. Dieses gehäufte Auftreten der Erkrankung im höheren Lebensalter entspricht den Angaben in aktuellen wissenschaftlichen Publikationen (Rogers et al. 2010; Feltgen und Pielen 2015a; Song et al. 2019).

Der Anteil der Männer und Frauen in dem Patientenkollektiv war ausgeglichen. In aktuellen Veröffentlichungen wird die Prävalenz der RVV als allgemein unabhängig vom Geschlecht beschrieben (Rogers et al. 2010; Song et al. 2019), wobei Frauen aufgrund der durchschnittlich höheren Lebenserwartung insgesamt etwas häufiger betroffen sind (Feltgen und Pielen 2015a).

Die verschiedenen Arten der Venenverschlüsse traten mit 47,8% ZVV und 52,2% VAV nahezu gleich häufig auf, was den Beschreibungen der aktuellen Literatur widerspricht (Rogers et al. 2010; Feltgen und Pielen 2015a; Ponto et al. 2015; Song et al. 2019). Auffällig war auch die Geschlechterverteilung zwischen den verschiedenen RVV-Arten: unter den ZVV-Patienten waren fast zwei Drittel (63,6%) männlich und unter den VAV-Patienten waren mehr als zwei Drittel (70,8%) weiblich.

Außerdem war insgesamt mit 63% deutlich häufiger das rechte Auge betroffen; diesen Trend konnte man auch in der Gruppe der ZVV und der VAV beobachten. Auch diese Beobachtung widerspricht aktuellen Publikationen, in denen beschrieben wird, dass beide Augen gleich häufig betroffen sind (Feltgen und Pielen 2015a).

Die Abweichungen des Patientenkollektivs dieser Arbeit von den in der Literatur beschriebenen epidemiologischen Daten können durch die geringe Patientenzahl in diesem Kollektiv erklärt werden und auf eine nur mäßig gute Verteilung des Patientenkollektivs hinweisen, was aber keinen Einfluss auf den Gegenstand der Untersuchung dieser Studie hat.

4.2 Daten der Angiographie

Hier wurden zwei zuvor angepasste bzw. standardisierte Methoden zur Analyse der FAG-Aufnahmen von fünf unterschiedlichen Graden angewendet und hinsichtlich Zuverlässigkeit und Reproduzierbarkeit miteinander verglichen. Zudem sollten eventuelle Unterschiede hinsichtlich der Detektion ischämischer Areale zwischen einem Berufsanfänger und einem erfahrenen Arzt erfasst werden. Kritische Fälle mit besonders großen Abweichungen in den Angaben der Grader wurden in eine zweite Stufe der Auswertung eingeschlossen und ein weiteres Mal von einem verblindeten Review-Team analysiert.

Bei der Analyse der Methode des freien Einzeichnens fiel auf, dass die Angaben zur Ischämiefläche sowohl in Pixel als auch in Prozent bei den Graden eins, drei und vier nur relativ kleine Abweichungen zeigten. Grader fünf hat die ischämischen Areale jeweils etwas größer eingeschätzt und Grader zwei wiederum deutlich größer. Ähnlich verhält es sich auch bei der Analyse der Methode des standardisierten Sektorenmodells: Auch hier gab es bei der Angabe der ischämischen Sektoren sowohl absolut als auch in Prozent die größten Abweichungen von den anderen Graden und auch vom Mean aller Grader bei Grader zwei. Die Angaben des Review-Teams befanden sich hier im Bereich der Grader eins, drei, vier und fünf und auch nahe dem Mittelwert aller Grader.

Bei dem Vergleich der Grader anhand der Anzahl der gesamten, zentralen und peripheren ischämischen bzw. nicht beurteilbaren Sektoren konnten überall signifikante Unterschiede zwischen den Graden aufgezeigt werden, wobei auch hier bei Grader zwei die größten Unterschiede auftraten. Die größeren Abweichungen von Grader zwei im Vergleich zu den anderen Graden lassen sich folgendermaßen erklären: Grader zwei befand sich zum Zeitpunkt der Auswertung am Anfang der ophthalmologischen Ausbildung und konnte daher nur wenig Erfahrung in der Auswertung der FAG-Aufnahmen aufweisen. Grader eins (Doktorandin) wiederum hatte sich bereits im Vorfeld der Analyse ausgiebig mit der Thematik beschäftigt und konnte aus diesem Grund wahrscheinlich über einen ähnlichen Erfahrungsschatz wie Grader drei verfügen.

Zusätzlich wurden beide Methoden hinsichtlich ihrer Zuverlässigkeit bei der Angabe miteinander verglichen, ob ischämische Areale vorliegen oder nicht. Bei den nichtischämischen Verschlüssen zeigten sich gute Übereinstimmungen zwischen den Gradern, wobei die größte Abweichung wieder bei Grader zwei zu finden war. Ebenso konnten auch bei den ischämischen Verschlüssen nur geringe Abweichungen in den Angaben der verschiedenen Grader aufgezeigt werden. Es ist daher anzunehmen, dass das Erkennen einer Ischämie auch für einen Berufseinsteiger relativ leicht ist, da es hier nur wenige Unterschiede zwischen den Gradern gibt. Allerdings scheint die genaue Bestimmung der Ausdehnung der ischämischen Areale und auch die Angabe der ischämischen Sektoren deutlich schwieriger zu sein, weil sich hier zwischen allen Gradern signifikante Unterschiede zeigten. Außerdem scheint eine nicht vorhandene Ischämie einfacher zu erkennen zu sein als das Vorliegen einer Ischämie, da die nichtischämischen Verschlüsse weniger Abweichungen zwischen den Gradern aufwiesen.

Zum Vergleich der Methoden wurden jeweils auch die Intraklassen-Korrelationskoeffizienten berechnet. Dabei weisen beide Methoden relativ kleine Korrelationskoeffizienten auf, was auf große Unterschiede zwischen den Gradern hindeutet und somit auf eine unzuverlässige Methode. Die Methode des freien Einzeichnens hat einen etwas größeren Wert und ist daher etwas zuverlässiger, das heißt weniger anfällig für verschiedene Auswerter als die Methode des standardisierten Sektorenmodells. Das Sektorenmodell ist eventuell etwas schneller und einfacher in der Auswertung, allerdings ist es untersucherabhängiger und schlechter reproduzierbar. Hier ist es in Zukunft wichtig, die Methode genau zu definieren und zu erklären und auf eine gute Bildqualität und eine identische Durchführung zu achten, um Abweichungen zwischen den Auswertern zu vermeiden.

Da sich in der weiteren Auswertung, vor allem bei den Korrelationsanalysen, deutliche Unterschiede zwischen Grader fünf und dem Goldstandard (Angaben des Review-Teams, falls vorhanden, ansonsten von Grader fünf) ergaben, wurden die Daten von Grader fünf und vom Review-Team hinsichtlich der ischämischen und der nicht beurteilbaren Sektoren der 17 kritischen Bilder erneut gegenübergestellt. Hierbei traten bei allen sechs Vergleichsparametern signifikante Unterschiede zwischen Grader fünf und dem Review-Team auf. Außerdem fällt auf, dass Grader fünf deutlich öfter Sektoren als ischämisch markiert hat, das Review-Team wiederum mehr Sektoren als nicht beurteilbar angesehen hat. Hier wird noch einmal deutlich, dass die Methode des standardisierten Sektorenmodells auch bei Auswertern mit viel Erfahrung sehr untersucherabhängig und unzuverlässig ist und es

einer korrekten und identischen Anwendung dieses Modells zwischen den verschiedenen Auswertern bedarf.

Außerdem sind die 17 Bilder, welche das Review-Team ausgewertet hat, besonders schwer zu analysierende Aufnahmen, bei denen es vorher schon große Abweichung zwischen den fünf Gradern gegeben hat. Diese Bilder weisen häufig eine schlechtere Qualität oder mangelhafte Ausleuchtung auf, sind peripher von Wimpern oder Lidern verdeckt oder aufgrund von ausgeprägten Netzhautblutungen, Makuladegeneration oder Glaskörpertrübungen schlecht auswertbar. Erschwerenden Bedingungen zur Auswertung der Aufnahmen sind in Abbildung 35, Abbildung 36 und Abbildung 37 dargestellt. Außerdem sind unter diesen Aufnahmen auch sehr frische oder sehr alte Verschlüsse zu finden, bei welchen wiederum eine genaue Auswertung schwierig ist. Des Weiteren handelt es sich teilweise um Aufnahmen, die in der Frühphase der Angiographie angefertigt wurden, in welcher die Venen noch nicht vollständig mit Kontrastmittel gefüllt sind. Hierbei konnte nicht auf die gleiche Aufnahme-Zeit standardisiert werden, da ausschließlich makulazentrierte Bilder von guter Qualität in diese Studie eingeschlossen werden konnten. Prinzipiell ist eine Ischämie in allen Phasen sichtbar, solange zumindest die venöse Phase begonnen hat; für eine genaue Abschätzung der Ischämiefläche, vor allem in der Peripherie, sind aber der richtige Zeitpunkt und die äußerst gute Bildqualität von entscheidender Bedeutung.

Man kann also annehmen, dass die Auswertung der FAG-Bilder im Allgemeinen und vor allem auch mithilfe des standardisierten Sektorenmodells bei Aufnahmen mit schlechter Bildqualität oder Komorbiditäten besonders unzuverlässig ist. Zudem erschwert das Overlay der Sektoren durch Überlagerung die klare Bildanalyse.

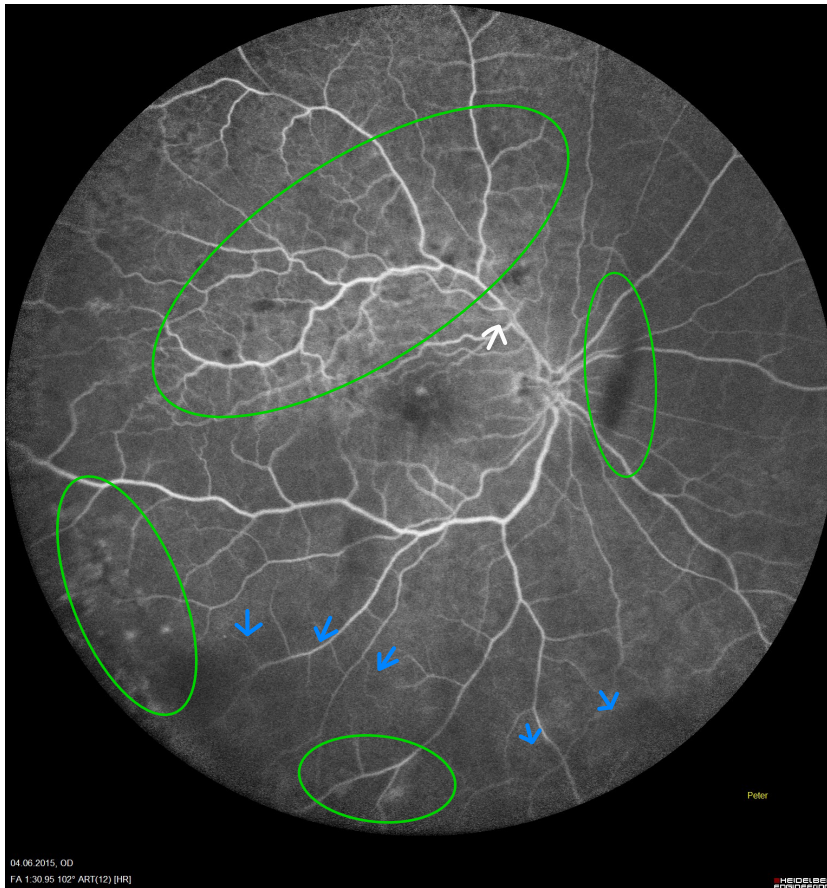


Abbildung 35: Fluoreszeinangiographie eines Venenastverschlusses Makulazentrierte 102°-Ultraweitwinkel-FAG. Patient mit nichtischämischem VAV (weißer Pfeil) im Bereich der V. temporalis superior des rechten Auges inklusive Beteiligung der Makula. Hier fällt es schwer zu sagen, ob ein ischämischer oder nichtischämischer Verschluss vorliegt, da multiple Glaskörperflocken und -trübungen (grün umrandet) vorliegen. Die gesamte Aufnahme weist eine relativ schlechte Qualität auf; außerdem sind die peripheren Bildanteile aufgrund von Unschärfe und der teilweisen Verdeckung durch Wimpern (blaue Pfeile) noch schlechter beurteilbar, sodass hier leicht ischämische Netzhautareale übersehen werden können.

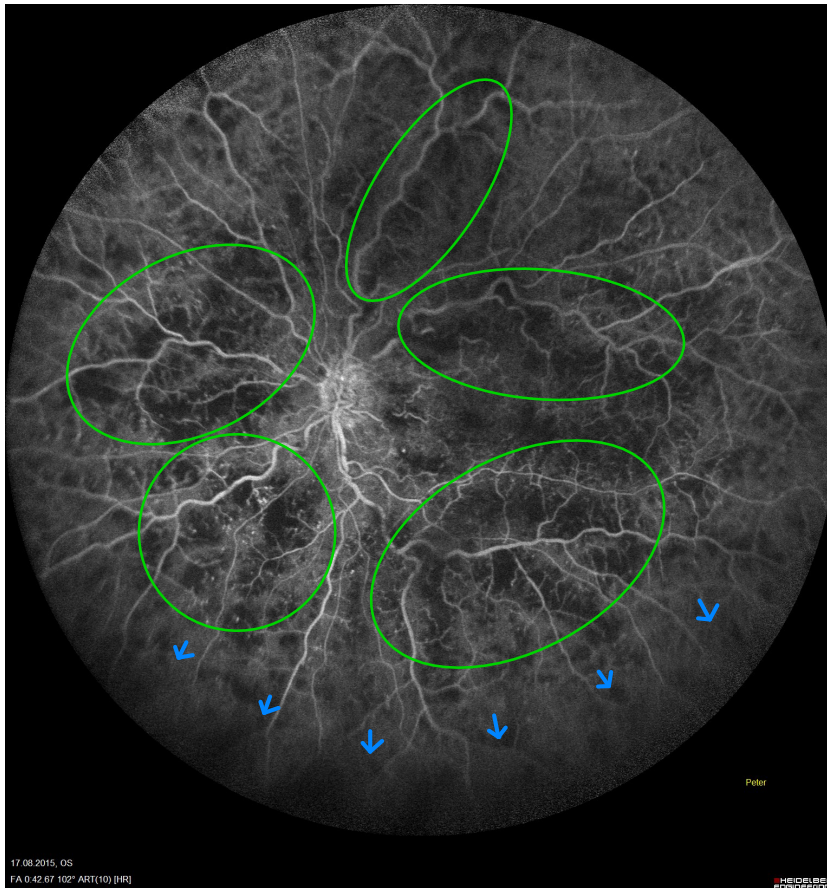


Abbildung 36: Fluoreszeinangiographie eines Zentralvenenverschlusses Makulazentrierte 102°-Ultraweitwinkel-FAG. Patient mit ischämischem ZVV des linken Auges inklusive Beteiligung der Makula. Auch hier fällt eine Einschätzung der Ischämie schwer, da der gesamte Fundus von Netzhautblutungen (grün umrandet) bedeckt ist. Auch hier wird die schlechte Beurteilbarkeit der peripheren Bildanteile (blaue Pfeile) deutlich.

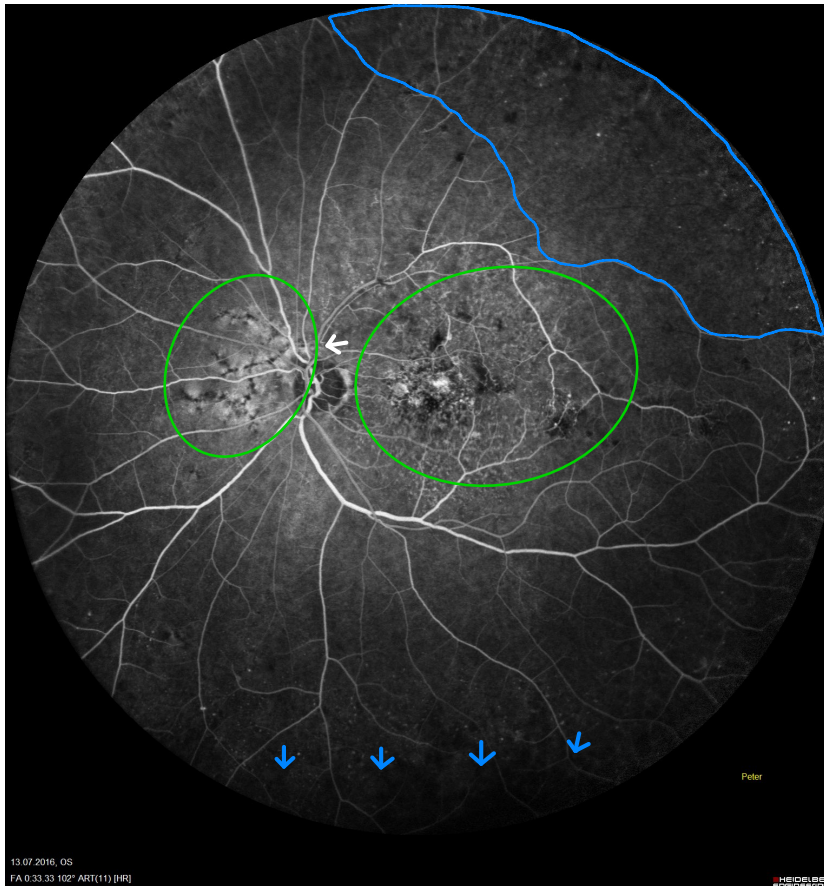


Abbildung 37: Fluoreszeinangiographie eines Venenastverschlusses Makulazentrierte 102°-

Ultraweitwinkel-FAG. Patient mit ischämischem VAV im Bereich der V. temporalis superior des linken Auges ohne Beteiligung der Makula. Die Okklusion (weißer Pfeil) ist hier sehr nah an der Papille und bedingt ein ischämisches Netzhautareal im linken oberen Quadranten (blau umrandet). Hier liegt eine trockene altersbedingte Makuladegeneration mit hyperfluoreszenten Spots (Drusen, grün umrandet) vor, welche eine Auswertung erschweren können. Das Bild weist eine gute Qualität auf, dennoch sind auch hier die peripheren Bildanteile (blaue Pfeile) schlecht beurteilbar.

Außerdem wurden Zentralvenenverschlüsse und Venenastverschlüsse hinsichtlich der Anzahl der gesamten, peripheren und zentralen ischämischen bzw. nicht beurteilbaren Sektoren gegenübergestellt. Hierbei konnten ausschließlich bei den gesamten und bei den zentralen ischämischen Sektoren signifikante Unterschiede zwischen ZVV und VAV festgestellt werden. Hierbei ist auffällig, dass die VAV mehr ischämische Sektoren und die ZVV mehr nicht beurteilbare Sektoren aufwiesen. Man würde eigentlich bei den ZVV mehr ischämische Sektoren erwarten, da diese auch einen größeren prozentualen Anteil der Fundusfläche betreffen. Allerdings treten Komplikationen wie Netzhauödem oder Blutungen bei ZVV häufiger auf, sodass dadurch wahrscheinlich einige Sektoren nicht beurteilt werden können.

4.3 Klinische Daten

4.3.1 Gruppenvergleiche

Bei dem Vergleich der verschiedenen RVV-Gruppen miteinander zeigten sich folgende Auffälligkeiten: Bei den ZVV lag die mittlere Netzhautdicke im Schnitt etwas höher als bei den VAV, allerdings konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Der Visus (LogMAR) war bei den ZVV durchschnittlich höher als bei den VAV, aber auch hier war die Abweichung nicht signifikant. Bei den ZVV fanden sich erstaunlicherweise weniger ischämische Verschlüsse als bei den VAV, allerdings wiesen alle ZVV eine Beteiligung der Makula auf. Diese Beobachtungen sind ähnlich den Beschreibungen in der aktuellen Literatur, dass ZVV vor allem hinsichtlich des Visus, aber auch hinsichtlich des Makulaödems, welches durch eine höhere CRT repräsentiert wird, eine schlechtere Prognose haben (Feltgen und Pielen 2015a).

Bei den ischämischen RVV war die CRT signifikant höher als bei solchen ohne Ischämie. Auch der Visus (LogMAR) zeigte bei den ischämischen Verschlüssen durchschnittlich höhere Werte (niedrigerer Dezimalvisus), allerdings konnte hier kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Unter den ischämischen Verschlüssen fanden sich mehr VAV und deutlich mehr RVV mit Makulabeteiligung als bei den nichtischämischen Verschlüssen. Auch diese Ergebnisse stimmen mit aktuellen Veröffentlichungen überein, in denen beschrieben wird, dass das Vorhandensein und das Ausmaß einer retinalen Ischämie prognoseentscheidend ist und dass ischämische Verschlüsse sowohl eine deutlich schlechtere Sehschärfe als auch ein höheres Risiko für die Entwicklung eines Makulaödems haben (Hayreh et al. 2011b; Feltgen und Pielen 2015a; Hayreh und Zimmerman 2015b).

Auch bei den Verschlüssen, welche die Makula einschlossen, waren die Werte der mittleren Retinadicke höher als bei solchen ohne Makulabeteiligung, jedoch nicht signifikant. Ebenso war bei Befall der Makula der Visus schlechter, allerdings war auch hier der Unterschied nicht signifikant. Hier ist sehr erstaunlich, dass eine Makulabeteiligung weder den Visus noch die CRT (im Sinne eines Makulaödems) signifikant beeinflusst. Unter den RVV mit Beteiligung der Makula fanden sich die Mehrzahl der VAV und alle ZVV, außerdem mehr ischämische als nichtischämische Verschlüsse.

Bei den ischämischen RVV mit ausschließlich peripheren Ischämien zeigten sich niedrigere Werte in CRT und Visus (LogMAR, größerer Dezimalvisus) als bei den RVV mit (zusätzlich) zentralen Ischämien, wobei allerdings nur hinsichtlich des Visus ein signifikanter Unterschied festgestellt werden konnte. Diese Ergebnisse entsprechen den Beschreibungen aktueller

Publikationen, dass die Größe und vor allem auch die Lage der Ischämie sowohl für die Prognose des Visus als auch für die Entwicklung eines Makulaödems von entscheidender Bedeutung ist (Feltgen und Pielon 2015a). Eine ähnliche Beobachtung konnte bereits hinsichtlich der Entstehung von Neovaskularisationen gemacht werden: es entwickeln deutlich mehr Augen Gefäßneubildungen, wenn die ischämischen Areale im zentralen hinteren Netzhautpol liegen als wenn sie sich in der Peripherie befinden (Nicholson et al. 2017). Es ist außerdem anzunehmen, dass für einen schlechten Visus eine zentrale Ischämie bedeutender ist als eine Makulabeteiligung an sich (ohne Ischämie), da nur hinsichtlich der Lage der Ischämie ein signifikanter Unterschied für den Visus beobachtet werden konnte, nicht aber hinsichtlich der Beteiligung der Makula.

4.3.2 Korrelationsanalysen

Die Korrelationsanalysen lieferten folgende Ergebnisse: Je größer die Ischämiefläche ist, desto größer sind auch die mittlere zentrale Netzhautdicke und der Visus. Allerdings gibt es keine signifikante Korrelation zwischen Visus und CRT, sodass für einen schlechten Visus die zentrale Ischämie relevanter zu sein scheint als eine große mittlere Netzhautdicke im Sinne eines Makulaödems.

Auch zwischen den gesamten, zentralen bzw. peripheren ischämischen Sektoren und dem Visus gibt es (anhand der Daten von Grader fünf) signifikante positive Korrelationen, sprich mit zunehmender Anzahl der ischämischen Sektoren steigt auch der Visus (LogMAR). Hier wird deutlich, dass es den stärksten Zusammenhang bei den zentralen ischämischen Sektoren gibt, wodurch gezeigt wird, dass für einen schlechten Visus vor allem die zentrale Lage der Ischämie ursächlich ist.

Bei der Analyse der gesamten, zentralen bzw. peripheren ischämischen Sektoren und der CRT zeigen sich (anhand der Daten von Grader fünf) ebenfalls signifikante positive Korrelationen, allerdings sind diese unabhängig von der Lage der Ischämie ungefähr gleich ausgeprägt. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass sich ein Makulaödem genauso häufig entwickeln kann, wenn die Ischämie ausschließlich in peripheren Retinaanteilen zu finden ist wie, wenn sie das Zentrum betrifft.

Bei der wiederholten Durchführung dieser Korrelationsanalysen mit den Daten des Goldstandards, sprich den Angaben des Review-Teams, falls vorhanden, und ansonsten den Angaben von Grader fünf, zeigten sich deutliche Unterschiede und es konnten keine signifikanten Korrelationen zwischen Visus bzw. CRT und den ischämischen Sektoren (gesamt, zentral und peripher) festgestellt werden. Die Ergebnisse der Auswertungen der 17 kritischen FAG-Bilder einerseits durch Grader fünf und andererseits durch das Review-

Team scheinen also, wie bereits oben beschrieben, sehr verschieden zu sein, wodurch diese deutlichen Abweichungen innerhalb der Korrelationsanalysen zu erklären sind.

4.4 Bewertung möglicher Fehlerquellen

Der Einschluss aller Patientendaten erfolgte konsekutiv und retrospektiv. Aufgrund der relativ kleinen Größe des Patientenkollektivs und der oben beschriebenen nur mäßig guten Verteilung der Merkmale lässt sich diese Stichprobe eventuell als epidemiologisch nicht besonders repräsentativ beurteilen. Eine prospektive Beobachtung des Verlaufes war nicht möglich.

Einer der bedeutendsten Kritikpunkte bei der Analyse der Fluoreszeinangiographie-Aufnahmen ist die schlechte Bildqualität, weshalb auch einige Bilder aufgrund mangelnder Qualität nicht in diese Studie eingeschlossen werden konnten. So wird die Auswertung zum Beispiel stark behindert durch eine schlechte Ausleuchtung der Bilder oder eine Verdeckung der peripheren Anteile durch Wimpern oder Lider. Zudem konnten in diese Studie nur Bilder eingeschlossen werden, bei denen die Makula genau mittig (im Mittelpunkt des Sektoren-Overlays) liegt. Im klinischen Alltag sind allerdings nicht alle Bilder zentrierbar, sodass die Makula in der Bildmitte liegt, wodurch sich die alltägliche Auswertung mithilfe der Sektorenmethode als schwierig gestaltet. Es sind somit nicht alle FAG-Aufnahmen für die Auswertung mithilfe dieser Methode geeignet. Außerdem ist die Einschätzung, ob eine Ischämie vorliegt, besonders schwierig, wenn Komorbiditäten wie eine ausgeprägte Netzhautblutung, Glaskörpertrübungen oder eine altersbedingte Makuladegeneration vorliegen.

Ein weiterer wichtiger Einwand ist die schlechte Reproduzierbarkeit bzw. die starke Untersucherabhängigkeit. So weist die Methode des freien Einzeichnens eine sehr schlechte Reproduzierbarkeit auf und ist stark abhängig vom Untersucher. Auch die Sektorenmethode zeigt eine ausgeprägte Subjektivität und Abhängigkeit vom Untersucher, zum Beispiel bei der Fragestellung, ab wann ein Sektor als ischämisch markiert wird. Hier ist es notwendig, die Grenzen besser zu definieren und auf eine genaue Erklärung der Methode sowie auf eine korrekte und identische Durchführung durch die einzelnen Auswerter zu achten, um Abweichungen zwischen den verschiedenen Untersuchern zu vermeiden.

Zudem sind die beiden verschiedenen Methoden aus statistischer Sicht nur sehr schwer miteinander zu vergleichen. Diese Punkte sollten in zukünftigen Forschungsarbeiten berücksichtigt werden. Außerdem ist zu beachten, dass kein einheitlicher Goldstandard verwendet werden konnte, da nicht alle FAG-Aufnahmen von dem Review-Team

ausgewertet wurden und zudem das Review-Team ausschließlich die Sektorenmethode, nicht aber die Methode des freien Einzeichnens (nur in der Bildanalysesoftware der jeweiligen Klinik möglich), angewendet hat. Somit wurde manchmal Grader fünf und manchmal ein Goldstandard aus dem Review-Team, falls vorhanden, und ansonsten Grader fünf als Vergleichsgröße herangezogen, was zu einer schlechten statistischen Vergleichbarkeit führt und ebenfalls in weiteren Studien bedacht werden sollte.

Abschließend konnten nicht alle klinischen Daten erhoben werden, da sich die bereits bestehenden archivierten Patientenakten als unvollständig erwiesen oder einige Patienten nur über einen sehr kurzen Zeitraum betreut wurden, sodass die Auswertung der klinischen Daten unvollständig bleiben musste. Aus diesem Grund war eine retrospektive Betrachtung des Verlaufs erschwert.

4.5 Ausblick

In nachfolgenden Forschungsarbeiten sollten die Ergebnisse dieser Studie mithilfe eines deutlich größeren Patientenkollektivs, durch die prospektive Beobachtung des Verlaufes und ggf. im Sinne einer randomisierten kontrollierten Studie genauer untersucht werden, um einen höheren Evidenzgrad zu erzielen. Um die Prognose der retinalen Venenverschlüsse genauer zu betrachten, sollten die klinischen Daten im Verlauf beobachtet und mit den Angiographie-Aufnahmen verglichen werden.

Des Weiteren kann auch der Vergleich des Sektorenmodells nach Nicholson (Nicholson et al. 2015) mit dem hier verwendeten standardisierten Sektorenmodell Gegenstand weiterer Studien sein, um herauszufinden, ob das standardisierte Modell für den klinischen Alltag einfacher und in der Auswertung der Ischämieareale verlässlicher ist, und vor allem, ob es einen Vergleich von verschiedenen Patienten miteinander ermöglicht.

5 Zusammenfassung

Retinale Venenverschlüsse sind ein relativ häufiges und klinisch relevantes ophthalmologisches Krankheitsbild mit zahlreichen Komplikationsmöglichkeiten. Da die Diagnostik mittels FAG-Bildgebung und dabei insbesondere die Einteilung in prognostisch günstige und ungünstige Verläufe im klinischen Alltag sehr subjektiv und unzuverlässig ist, sollte in der vorliegenden retrospektiven Arbeit untersucht werden, wie die FAG-Diagnostik verbessert bzw. vereinfacht werden kann. Außerdem sollte ermittelt werden, inwieweit Parameter der Bildgebung Aufschluss über die Klinik und Prognose des Patienten geben können.

Dazu wurden zwei zuvor angepasste bzw. standardisierte Methoden zur Analyse der FAG-Aufnahmen bei RVV hinsichtlich ihrer Zuverlässigkeit und Reproduzierbarkeit miteinander verglichen.

Dabei zeigten sich bei beiden Analysemethoden deutliche Unterschiede zwischen den verschiedenen Auswertern, welche primär auf eine schlechte Reproduzierbarkeit hindeuten. Größere Differenzen gab es bei der Sektorenmethode, sodass sich die Methode des freien Einzeichnens als etwas zuverlässiger erwies. Eine Ischämie konnte auch von einem Berufseinsteiger leicht erkannt werden, die Bestimmung der genauen Ausdehnung der Ischämiefläche schien allerdings auch für Ärzte mit langjähriger Erfahrung schwieriger zu sein. Außerdem wurde deutlich, dass sowohl eine schlechte Bildqualität als auch weitere Veränderungen wie Blutungen, Glaskörpertrübungen oder Makuladegeneration unabhängig von der verwendeten Methode die Bildanalyse erschweren.

Bei der Auswertung klinischer Daten zeigte sich, dass für einen schlechten Visus vor allem eine zentrale Ischämie, nicht aber eine erhöhte zentrale Netzhautdicke im Sinne eines Makulaödems von Bedeutung ist. Dabei korrelieren sowohl die Größe als auch die Lage (zentral oder peripher) des ischämischen Areals mit dem Visus und der Retinadicke, sodass vor allem Patienten, die von einem retinalen Venenverschluss mit ausgedehnter zentraler Ischämie betroffen sind, eine ausgeprägte Klinik sowie eine schlechtere Prognose aufweisen.

6 Anhang

Im Folgenden sind die für die Auswertung der Angiographie-Bilder benötigten Anleitungen für die Grader (Abbildung A. 1 und Abbildung A. 2) sowie für das Review-Team aufgeführt (Abbildung A. 3 und Abbildung A. 4).

Außerdem findet sich im Anhang die Anleitung für die statistische Auswertung der erhobenen Daten (Abbildung A. 5, Abbildung A. 6, Abbildung A. 7, Abbildung A. 8 und Abbildung A. 9).

Anleitung 100° RVV Studie

Sehr geehrte Damen und Herren,

vielen Dank, dass Sie an der Auswertung der Bilder der 100° RVV Studie im Rahmen meiner Promotionsarbeit teilnehmen.

In die Studie wurden 58 Patienten mit retinalem Venenverschluss aufgenommen und wir wollen jetzt die Größe und Anordnung der retinalen Ischämiefläche mithilfe der Bewertung der Fluoreszeinangiographie-Bilder feststellen.

Es nehmen mehrere Grader an der Studie teil.

Auf dem USB-Stick hat jeder der 58 Patienten einen eigenen Ordner mit jeweils einem Leerbild und einem Sektorenbild (angelehnt an die Concentric Rings Method nach Nicholson). Hierbei ist das Bild in 6 konzentrische Ringe eingeteilt, wobei jeder Ring nochmal in 12 Sektoren unterteilt ist. Bei Nicholson sind die Radien der Ringe Vielfache des Papillendurchmessers, wobei die Ischämiefläche dann in Papillenflächen angegeben wird. Da der Papillendurchmesser aber großen Schwankungen unterliegt und unabhängig zum Beispiel von der Größe des Bulbus ist, ist er als Vergleichsgröße relativ ungeeignet. Daher benutzen wir den Radius des Gesamtbildes (in pixel) als Vergleichsgröße. Jeder Ring ist ein Sechstel vom Radius des Gesamtbildes breit, sodass die Ischämiefläche nicht in Papillenflächen, sondern in Prozent der gesehenen Gesamtfläche angegeben werden kann.

Außerdem finden Sie den Ordner „Tabelle“, in dem eine Excel-Tabelle hinterlegt ist.

Im Programm Heidelberg Eye Explorer finden Sie unter dem Database Filter

→ Study: 100° RVV Studie

→ Time: Between 01.01.2015 and 31.12.2017

alle 58 Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden. Bitte rufen Sie bei den Patienten oben im Reiter die (älteste) RVV Studie auf und öffnen Sie das Bild mit der Markierung „Peter“ in der rechten unteren Ecke. Bitte schauen Sie sich nur das markierte Bild an und öffnen Sie die anderen Bilder der Untersuchungsreihe nicht. Dort markieren Sie bitte die Fläche der Ischämie und speichern das markierte Bild auf dem USB-Stick im

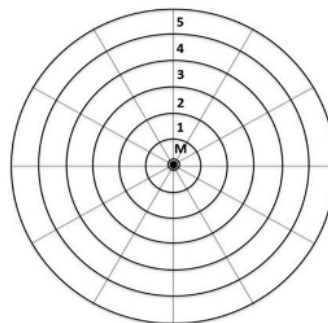
jeweiligen Patientenordner. Das Programm gibt Ihnen die Pixelzahl der markierten Fläche an. Anschließend löschen Sie bitte die Markierung der Ischämiefläche im Heidelberg Programm, damit der nächste Grader unvoreingenommen beginnen kann.

Sie können dann das gespeicherte Bild mit der markierten Ischämiefläche und das Bild mit den Sektoren nebeneinander öffnen und erfassen, wie viele Sektoren pro Ring ischämisch sind und wie viele Sektoren pro Ring nicht beurteilbar sind.

In der Tabelle sind für jeden Patienten folgende Daten einzutragen:

- Ischämie: ja (1) oder nein (0)
- Pixelanzahl der markierten Ischämiefläche (ggf. mehrere Ischämieflächen addieren). In der Tabelle ist die Pixelgröße des Gesamtbildes angegeben. Falls die umrandete markierte Fläche nicht ischämisch ist und die Ischämie ein Ring ist, muss die Pixelzahl der markierten Fläche von der Gesamtpixelzahl des Bildes abgezogen werden.
- Anzahl der ischämischen Sektoren jeweils in den Ringen M, 1, 2, 3, 4 und 5
- Anzahl der nicht beurteilbaren Sektoren jeweils in den Ringen M, 1, 2, 3, 4, 5
- Für Prof. Feltgen Diagnose: Zentralvenenverschluss (ZVV) oder Venenastverschluss (VAV)

Bitte benennen sie den USB-Stick mit ihrem Namen.



Nicholson et. al 2017

Mit freundlichen Grüßen,
Sophie Peter

Anleitung 100° RVV Studie

Sehr geehrte Damen und Herren,

vielen Dank, dass Sie an der zweiten Auswertungsstufe der 100° RVV Studie im Rahmen meiner Promotionsarbeit teilnehmen.

In die Studie wurden 46 Patienten mit retinalem Venenverschluss aufgenommen, Ziel ist es die Größe und Anordnung der retinalen Ischämiefläche mithilfe der Auswertung von Fluoreszeinangiographie-Bildern zu analysieren.

Fünf unabhängige Grader haben die Angiographiebilder bereits mithilfe zweier Methoden ausgewertet. Im Anschluss wurden die Ergebnisse der einzelnen Grader miteinander verglichen. Dabei wurden 17 Patienten identifiziert, bei denen die Abweichung der durch die einzelnen Grader angegebenen ischämischen Sektoren (in Prozent) vom Mittelwert mehr als 10% beträgt. Diese 17 Patienten befinden sich nun in der zweiten Stufe der Auswertung, in der die Daten validiert werden sollen.

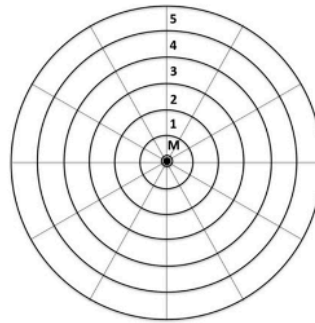
Jeder der 17 Patienten hat einen eigenen Ordner mit jeweils einem Leerbild und einem Sektorenbild (angelehnt an die Concentric Rings Method nach Nicholson). Hierbei ist das Bild in 6 konzentrische Ringe eingeteilt, wobei jeder Ring nochmal in 12 Sektoren unterteilt ist. Bei Nicholson sind die Radien der Ringe Vielfache des Papillendurchmessers, wobei die Ischämiefläche dann in Papillenflächen angegeben wird. Da der Papillendurchmesser aber großen Schwankungen unterliegt und unabhängig zum Beispiel von der Größe des Bulbus ist, ist er als Vergleichsgröße relativ ungeeignet. Daher benutzen wir den Radius des Gesamtbildes (in pixel) als Vergleichsgröße. Jeder Ring ist ein Sechstel vom Radius des Gesamtbildes breit, sodass die Ischämiefläche nicht in Papillenflächen, sondern in Prozent der gesehenen Gesamtfläche angegeben werden kann.

Außerdem finden Sie eine Excel-Tabelle, in welcher alle Patienten (anonymisiert durch Nummern) aufgeführt sind.

Bitte öffnen Sie die Bilder des jeweiligen Patienten und analysieren diese anhand folgender Kriterien, welche Sie im Anschluss in die Excel-Datei eintragen:

Abbildung A. 3: Anleitung zur Auswertung der Angiographie-Bilder für das Review-Team, Seite 1

- Diagnose: Zentralvenenverschluss (ZVV) oder Venenastverschluss (VAV)
- Ischämie: ja (1) oder nein (0)
- Anzahl der ischämischen Sektoren jeweils in den Ringen M, 1, 2, 3, 4 und 5
- Anzahl der nicht beurteilbaren Sektoren jeweils in den Ringen M, 1, 2, 3, 4 und 5



Nicholson et al. 2017

Mit freundlichen Grüßen,
Sophie Peter

Abbildung A. 4: Anleitung zur Auswertung der Angiographie-Bilder für das Review-Team, Seite 2

Sehr geehrter Herr Dr. Kück,

zunächst möchte ich mich herzlich bedanken, dass Sie die statistische Betreuung meiner Promotionsarbeit „Weitwinkel-Angiographie-Bildgebung zur Detektion von Ischämien bei Retinalen Venenverschlüssen“ übernehmen!

Es handelt sich um eine retrospektive methodisch-klinische Arbeit, bei der die Auswertung von Angiographie-Bildern sowie die Erhebung klinischer Daten im Vordergrund steht. Das Thema sind Retinale Venenverschlüsse (RVV), die dazu führen können, dass bestimmte Areale der Netzhaut nicht ausreichend durchblutet werden. Diese ischämischen Areale sind in der Angiographie als dunklere Flächen erkennbar und können Symptome wie Visusverlust und Gesichtsfeldeinschränkungen hervorrufen. Insgesamt wurden 46 Patienten mit RVV in diese Studie eingeschlossen. Dabei gibt es zwei verschiedene Diagnosen: Zentralvenenverschlüsse (ZVV) und Venenastverschlüsse (VAV). Außerdem können die RVV in ischämische und nicht-ischämische Verschlüsse, sowie in Verschlüsse mit und ohne Makulabeteiligung (Makula = Bereich des schärfsten Sehens im Zentrum der Netzhaut) eingeteilt werden. Ziel der Arbeit ist es, die Angiographie-Bilder mithilfe zweier Methoden zu analysieren, diese beiden Methoden hinsichtlich ihrer Zuverlässigkeit und Wiederholbarkeit miteinander zu vergleichen, sowie herauszufinden, ob mithilfe der Angiographie-Bilder eine Aussage zur klinischen Prognose gemacht werden kann.

Hier Beispielbilder einer Angiographie von einem ZVV und einem VAV.

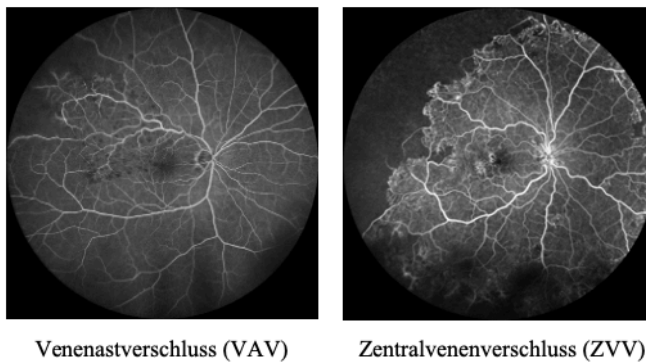


Abbildung A. 5: Anleitung für die statistische Auswertung, Seite 1

Die Auswertung der Angiographie-Bilder wurde von fünf unabhängigen Graden unterschiedlichen Ausbildungsstandes durchgeführt, sodass eventuelle Unterschiede zwischen einem erfahrenen Arzt und einem Berufseinsteiger in der Einschätzung der ischämischen Areale aufgezeigt werden können. Dabei wurden folgende zwei Methoden angewandt: Zum einen wurden die Ischämieflächen per Hand eingezeichnet, sodass das Programm die Größe der entsprechenden Fläche in pixel angibt und anschließend die Größe in Prozent der Gesamtfläche angegeben werden kann. Zum anderen wurde ein standardisiertes Sektorenmodell mit sechs konzentrischen Ringen und insgesamt 72 Sektoren verwendet, sodass dann jeweils die Anzahl der ischämischen Sektoren und die Anzahl der (zum Beispiel durch schlechte Bildqualität) nicht beurteilbaren Sektoren (pro Ring) absolut und in Prozent angegeben werden kann.

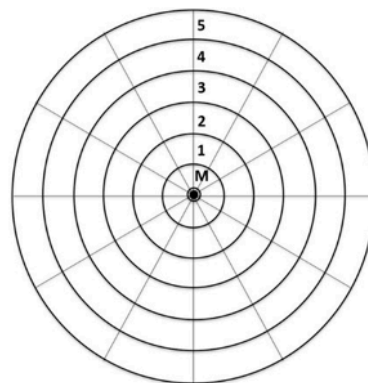
Nach einer ersten vergleichenden Durchsicht der Daten wurden 17 Patienten identifiziert, bei denen die Bildanalyse besonders schwierig war und die Daten der einzelnen Grader stark variierten. Als Grenzwert wurde hier eine Abweichung der durch die einzelnen Grader angegebenen ischämischen Sektoren (in Prozent) von mehr als 10% vom Mittelwert festgelegt. Die Angiographie-Bilder dieser 17 Patienten wurden dann in eine zweite Stufe der Auswertung eingeschlossen, in welcher die Daten durch ein verblindetes Review-Team der Medizinischen Hochschule Hannover validiert wurden. Hier wurde dann noch einmal jeweils die Anzahl der ischämischen und der nicht beurteilbaren Sektoren pro Ring angegeben.

Zusammenfassung:

1. Stufe: Analyse der Bilder von 46 Patienten durch 5 Grader mit 2 Methoden

Grader 1	Student
Grader 2	Assistenzarzt 1. Ausbildungsjahr
Grader 3	Assistenzarzt 3. Ausbildungsjahr
Grader 4	Assistenzarzt 5. Ausbildungsjahr
Grader 5	Oberarzt
2. Stufe: Analyse der Bilder von 17 Patienten, bei denen die Abweichung zwischen den Graden in Stufe 1 sehr groß war, durch 1 Review-Team mit der Sektoren-Methode

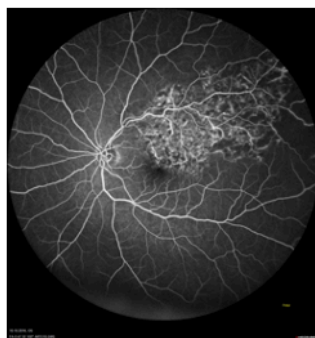
Abbildung A. 6: Anleitung für die statistische Auswertung, Seite 2



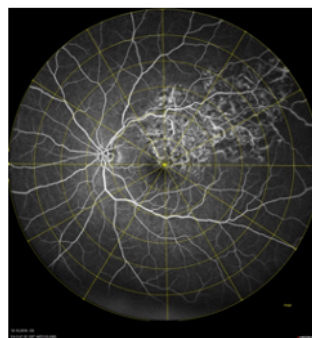
Sektorenmodell (Nicholson et al. 2017)

In der ersten Stufe der Auswertung könnte man die Daten von Grader 5 (Grader mit dem höchsten Ausbildungsstand) oder auch den Mittelwert aller Grader als Referenzwert festlegen. Bei den 17 Patienten aus der zweiten Stufe haben wir überlegt, ob es eher Sinn macht den Referenzwert durch die Daten des Review-Teams zu ersetzen oder eher einen Mittelwert aus den Daten von Grader 5 und den Daten des Review-Teams zu bilden und diesen als Referenzwert zu verwenden. Hier waren wir uns noch unsicher, was statistisch gesehen am besten geeignet ist.

Hier ein Beispiel eines VAV: Jeder Grader bekam das Leerbild und das Sektorenbild zur Auswertung vorgelegt und sollte dann die Ischämiefläche einzeichnen sowie die betroffenen Sektoren zählen. Unten sieht man die Markierungen der einzelnen Grader.

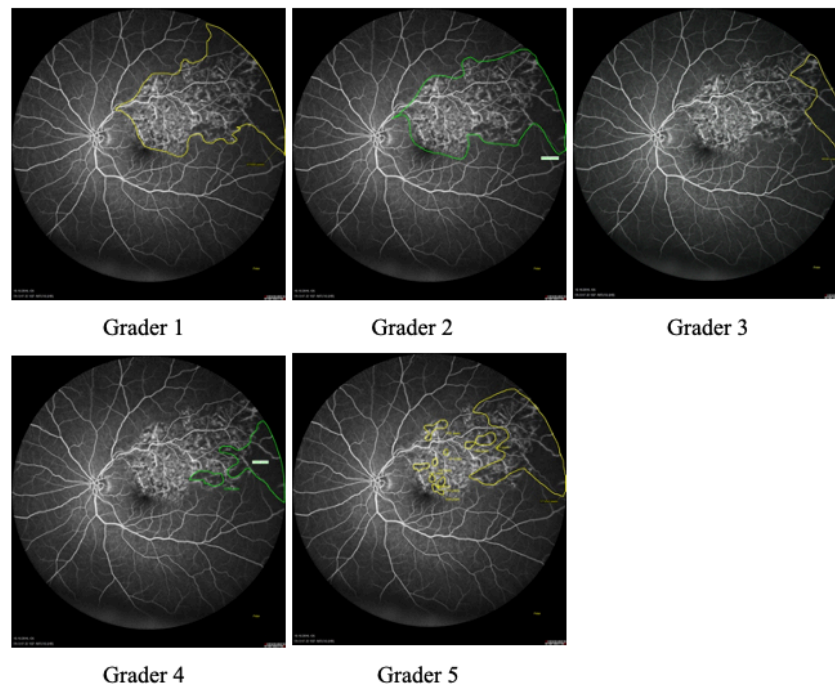


Leerbild



Sektorenschablone

Abbildung A. 7: Anleitung für die statistische Auswertung, Seite 3



Generell lässt sich sagen, dass die Analyse der Angiographie-Bilder sehr unzuverlässig ist. Sie ist einerseits abhängig vom Untersucher und seinem Erfahrungsstand, aber auch von der Tagesform des Untersuchers, der Bildqualität, der Beleuchtung, der Bildschirmhelligkeit, dem Patienten, dem Alter des Venenverschlusses sowie anderen Krankheitsbildern am Auge wie zum Beispiel Einblutungen.

Kommen wir nun zu den Fragen, die mithilfe der Analysen beantwortet werden sollen:

1. Welche ist die zuverlässigere Methode? Welche der beiden Methoden, das freie Einzeichnen oder die Sektorenmethode, ist robuster, besser reproduzierbar bzw. am wenigsten störanfällig? Bei welcher Methode gibt es weniger Abweichung zwischen den Graden bzw. zwischen den unterschiedlichen Erfahrungen der Grader?
2. Welche Qualität besitzt die Sektorenmethode? Wie viele Sektoren sind insgesamt nicht beurteilbar? Wie viele Sektoren sind im zentralen Teil (Ring M, 1, 2) ischämisch bzw. nicht beurteilbar? Wie viele Sektoren sind im peripheren Teil (Ring 3, 4, 5) ischämisch bzw. nicht beurteilbar? Welche Unterschiede gibt es hier zwischen den Graden? Gibt es hier Unterschiede zwischen ZVV und VAV?

Abbildung A. 8: Anleitung für die statistische Auswertung, Seite 4

3. Was haben die Bilder gemein, die eine gute Übereinstimmung zwischen den Gradern haben? Welche Bilder haben eine besonders schlechte Übereinstimmung zwischen den Gradern?

Des Weiteren wurden einige klinische Daten erhoben, die mit den Angiographie-Bildern verglichen werden können. Hier sind von besonderer Bedeutung der Visus (LogMar) und die zentrale Netzhautdicke (CRT) zum Zeitpunkt der Angiographie-Aufnahme. Sowohl ein niedriger Visus als auch eine hohe CRT sprechen für ein schweres Krankheitsbild, eine ausgeprägte Symptomatik beim Patienten und eine schlechtere Prognose. Wir haben die RVV nach 3 Kriterien in folgende 6 Gruppen bzw. 3 Paare eingeteilt:

- Zentralvenenverschlüsse (ZVV) vs. Venenastverschlüsse (VAV)
- ischämische Verschlüsse vs. nicht-ischämische Verschlüsse
- Verschlüsse mit Makulabeteiligung vs. Verschlüsse ohne Makulabeteiligung

Hier sind folgende Fragen von Bedeutung:

1. Gibt es zwischen diesen Gruppen bzw. jeweils innerhalb der Paare signifikante Unterschiede bezüglich Visus, CRT und Patientenalter (jeweils Mittelwert, Standardabweichung, Signifikanzwert)?
2. Gibt es eine Korrelation zwischen niedrigem Visus bzw. großer CRT und der Größe oder Lage (zentraler Teil oder peripherer Teil) der Ischämiefläche?
3. Gibt es eine Korrelation zwischen (niedrigem) Visus und (großer) CRT (Diagramm)?

Bei Fragen stehe ich Ihnen gerne zur Verfügung! Vielen Dank!

Mit freundlichen Grüßen,
Sophie Peter

7 Literaturverzeichnis

- American Academy of Ophthalmology.
<https://www.aao.org/bcscsnippetdetail.aspx?id=429f2356-bb01-42a0-a845-6a535e98d9cf>; abgerufen am 18.11.2019
- Augustin AJ, Collins JF, Krieglstein GK: Augenheilkunde. 2. Aufl.; Springer, Berlin 2001
- Böcker W, Denk H, Heitz PU (Hrsg.): Pathologie. 3. Aufl.; Urban & Fischer, München 2004
- Brown DM, Campochiaro PA, Bhisitkul RB, Ho AC, Gray S, Saroj N, Adamis AP, Rubio RG, Murahashi WY (2011): Sustained Benefits from Ranibizumab for Macular Edema Following Branch Retinal Vein Occlusion: 12-Month Outcomes of a Phase III Study. *Ophthalmology* 118, 1594–1602
- Brown DM, Heier JS, Clark WL, Boyer DS, Vitti R, Berliner AJ, Zeitz O, Sandbrink R, Zhu X, Haller JA (2013): Intravitreal Aflibercept Injection for Macular Edema secondary to Central Retinal Vein Occlusion: One-Year Results from the Phase 3 COPERNICUS Study. *Am J Ophthalmol* 155, 429-437.e7
- BVA, DOG, Retinologische Gesellschaft (2018): Stellungnahme des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands, der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft und der Retinologischen Gesellschaft: Intravitreale Therapie des visusmindernden Makulaödems bei retinalem Venenverschluss, Therapeutische Strategien.
- Campochiaro PA, Brown DM, Awh CC, Lee SY, Gray S, Saroj N, Murahashi WY, Rubio RG (2011): Sustained Benefits from Ranibizumab for Macular Edema following Central Retinal Vein Occlusion: Twelve-Month Outcomes of a Phase III Study. *Ophthalmology* 118, 2041–2049
- Campochiaro PA, Sophie R, Pearlman J, Brown DM, Boyer DS, Heier JS, Marcus DM, Feiner L, Patel A, RETAIN Study Group (2014): Long-term outcomes in patients with retinal vein occlusion treated with ranibizumab: the RETAIN study. *Ophthalmology* 121, 209–219
- Campochiaro PA, Clark WL, Boyer DS, Heier JS, Brown DM, Vitti R, Kazmi H, Berliner AJ, Erickson K, Chu KW, et al. (2015): Intravitreal aflibercept for macular edema following branch retinal vein occlusion: the 24-week results of the VIBRANT study. *Ophthalmology* 122, 538–544
- Donati G, Mavrakanas N, Pournaras CJ (2009): [Isovolumic hemodilution in the management of the acute phase of central retinal vein occlusion: a pilot study]. *J Fr Ophtalmol* 32, 750–756

- Drenckhahn D (Hrsg.): Herz-Kreislauf-System, lymphatisches System, endokrines System, Nervensystem, Sinnesorgane, Haut (Anatomie). Band 2; 16. Aufl.; Elsevier Urban & Fischer, München 2004
- Epstein DLJ, Algvere PV, von Wendt G, Seregard S, Kvanta A (2012): Bevacizumab for macular edema in central retinal vein occlusion: a prospective, randomized, double-masked clinical study. *Ophthalmology* 119, 1184–1189
- Feltgen N, Pielen A (2015a): Retinaler Venenverschluss: Epidemiologie, Einteilung und klinische Befunde. *Ophthalmol* 112, 607–620
- Feltgen N, Pielen A (2015b): Retinaler Venenverschluss: Therapie des retinalen Venenverschlusses. *Ophthalmol* 112, 695–706
- Feltgen N, Ogura Y, Boscia F, Holz FG, Korobelnik JF, Brown DM, Heier JS, Stemper B, Rittenhouse KD, Asmus F, et al. (2019): Impact of Baseline Retinal Nonperfusion and Macular Retinal Capillary Nonperfusion on Outcomes in the COPERNICUS and GALILEO Studies. *Ophthalmol Retina* 3, 553–560
- Flittiger C: Technische Diagnostik in der Augenheilkunde (Programmbereich Medizin). 1. Aufl.; Huber, Bern 2012
- François J, Hollwich F (Hrsg.): Schielen, Diagnostik und Therapie des Schielens beim Kleinkind, Amblyopie, Blickmotorik und Nystagmus, Netzhaut, Gonioskopie, Sekundärglaukom (Augenheilkunde in Klinik und Praxis). Band 3 Teil 1; Thieme, Stuttgart 1983
- Georgalas L, Tservakis I, Kiskira EE, Petrou P, Papaconstantinou D, Kanakis M (2019): Efficacy and safety of dexamethasone intravitreal implant in patients with retinal vein occlusion resistant to anti-VEGF therapy: a 12-month prospective study. *Cutan Ocul Toxicol* 38, 330–337
- Glacet-Bernard A, Atassi M, Fardeau C, Romanet JP, Tonini M, Conrath J, Denis P, Mauget-Fajssse M, Coscas G, Soubrane G, Souied E (2011): Hemodilution therapy using automated erythrocytapheresis in central retinal vein occlusion: results of a multicenter randomized controlled study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 249, 505–512
- Haller JA, Bandello F, Belfort R, Blumenkranz MS, Gillies M, Heier J, Loewenstein A, Yoon YH, Jacques ML, Jiao J, et al. (2010): Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 117, 1134-1146.e3
- Haller JA, Bandello F, Belfort R, Blumenkranz MS, Gillies M, Heier J, Loewenstein A, Yoon YH, Jiao J, Li XY, Whitcup SM (2011): Dexamethasone Intravitreal Implant in

- Patients with Macular Edema Related to Branch or Central Retinal Vein Occlusion: Twelve-Month Study Results. *Ophthalmology* 118, 2453–2460
- Hansen LL, Wiek J, Wiederholt M (1989): A randomised prospective study of treatment of non-ischaemic central retinal vein occlusion by isovolaemic haemodilution. *Br J Ophthalmol* 73, 895–899
- Hayreh SS, Hayreh MS (1980): Hemi-central retinal vein occlusion. Pathogenesis, clinical features, and natural history. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960* 98, 1600–1609
- Hayreh SS, Zimmerman MB (2015a): FUNDUS CHANGES IN BRANCH RETINAL VEIN OCCLUSION. *Retina Phila Pa* 35, 1016–1027
- Hayreh SS, Zimmerman MB (2015b): FUNDUS CHANGES IN CENTRAL RETINAL VEIN OCCLUSION. *Retina Phila Pa* 35, 29–42
- Hayreh SS, Podhajsky PA, Zimmerman MB (2011a): Central and Hemi-Central Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology* 118, 1603–1611
- Hayreh SS, Podhajsky PA, Zimmerman MB (2011b): Natural history of visual outcome in central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 118, 119-133.e1–2
- Ip MS, Scott IU, VanVeldhuisen PC, Oden NL, Blodi BA, Fisher M, Singerman LJ, Tolentino M, Chan CK, Gonzalez VH, SCORE Study Research Group (2009): A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with observation to treat vision loss associated with macular edema secondary to central retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 5. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960* 127, 1101–1114
- Kanski JJ, Spitznas M: *Lehrbuch der klinischen Ophthalmologie*. 1. Aufl.; Thieme, Stuttgart 1987
- Kolar P (2016): Definition and Classification of Retinal Vein Occlusion. *Int J Ophthalmic Res* 2, 124–129
- Korobelnik JF, Holz FG, Roeder J, Ogura Y, Simader C, Schmidt-Erfurth U, Lorenz K, Honda M, Vitti R, Berliner AJ, et al. (2014): Intravitreal Aflibercept Injection for Macular Edema Resulting from Central Retinal Vein Occlusion: One-Year Results of the Phase 3 GALILEO Study. *Ophthalmology* 121, 202–208
- Kreutzer TC, Wolf A, Dirisamer M, Strauss RW, Foerster P, Feltgen N, Pielen A, Hattenbach LO, Kampik A, Priglinger SG (2015): Intravitreal ranibizumab versus isovolemic hemodilution in the treatment of macular edema secondary to central retinal vein occlusion: twelve-month results of a prospective, randomized, multicenter trial. *Ophthalmol J Int Ophthalmol Int J Ophthalmol Z Augenheilkd* 233, 8–17

- Kuhli-Hattenbach C, Scharrer I, Luchtenberg M, Hattenbach LO (2010): Coagulation disorders and the risk of retinal vein occlusion A subgroup analysis. *Thromb Haemost* 103, 299–305
- Kumar P, Sharma YR, Chandra P, Azad R, Meshram GG (2019): Comparison of the Safety and Efficacy of Intravitreal Ranibizumab with or without Laser Photocoagulation Versus Dexamethasone Intravitreal Implant with or without Laser Photocoagulation for Macular Edema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion. *Folia Med (Plovdiv)* 61, 240–248
- Lang GE, Lang SJ (2010): [Diagnosis and therapy of retinal vein occlusions]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 227, R141-154; quiz R155
- Lang GK: *Augenheilkunde*. 5. Aufl.; Thieme, Stuttgart 2014
- Leitritz MA, Gelisken F, Ziemssen F, Szurman P, Bartz-Schmidt KU, Jaisle GB (2013): Grid laser photocoagulation for macular oedema due to branch retinal vein occlusion in the age of bevacizumab? Results of a prospective study with crossover design. *Br J Ophthalmol* 97, 215–219
- Li J, Paulus YM, Shuai Y, Fang W, Liu Q, Yuan S (2017): New Developments in the Classification, Pathogenesis, Risk Factors, Natural History, and Treatment of Branch Retinal Vein Occlusion. *J Ophthalmol* 2017, 1–18
- Lippert H: *Lehrbuch Anatomie*. 8. Aufl.; Elsevier, Urban & Fischer, München 2011
- Löffler KU (2006): Neovaskularisationsglaukom. *Ophthalmol* 103, 1057–1064
- Lommatzsch A, Heimes B, Gutfleisch M, Spital G, Trieschmann M, Pauleikhoff D (2007): Therapie des Zentralvenenverschlusses durch radiäre Optikusneurotomie (RON). *Klin Monatsblätter Für Augenheilkd* 224, 763–769
- Maggio E, Mete M, Maraone G, Attanasio M, Guerriero M, Pertile G (2020): Intravitreal Injections for Macular Edema Secondary to Retinal Vein Occlusion: Long-Term Functional and Anatomic Outcomes. *J Ophthalmol* 2020
- Marmor MF, Ravin JG (2011): Fluorescein Angiography: Insight and Serendipity a Half Century Ago. *Arch Ophthalmol* 129, 943–948
- Mruthyunjaya P, Wirostko WJ, Chandrashekhar R, Stinnett S, Lai JC, Deramo V, Tang J, Dev S, Postel EA, Connor TB, Fekrat S (2006): Central retinal vein occlusion in patients treated with long-term warfarin sodium (Coumadin) for anticoagulation. *Retina Phila Pa* 26, 285–291
- Nicholson L, Vazquez-Alfageme C, Ramu J, Triantafyllopoulou I, Patrao NV, Muwas M, Islam F, Hykin PG, Sivaprasad S (2015): Validation of Concentric Rings Method as

- a Topographic Measure of Retinal Nonperfusion in Ultra-Widefield Fluorescein Angiography. *Am J Ophthalmol* 160, 1217-1225.e2
- Nicholson L, Vazquez-Alfageme C, Patrao NV, Triantafyllopoulou I, Bainbridge JW, Hykin PG, Sivaprasad S (2017): Retinal Nonperfusion in the Posterior Pole Is Associated With Increased Risk of Neovascularization in Central Retinal Vein Occlusion. *Am J Ophthalmol* 182, 118–125
- Pielen A, Feltgen N, Isserstedt C, Callizo J, Junker B, Schmucker C (2013): Efficacy and Safety of Intravitreal Therapy in Macular Edema Due to Branch and Central Retinal Vein Occlusion: a Systematic Review. *PLoS ONE* 8
- Ponto KA, Elbaz H, Peto T, Laubert-Reh D, Binder H, Wild PS, Lackner K, Pfeiffer N, Mirshahi A (2015): Prevalence and risk factors of retinal vein occlusion: the Gutenberg Health Study. *J Thromb Haemost JTH* 13, 1254–1263
- Robbins SL, Cotran RS, Kumar V: Pathologic basis of disease. 8. Auflage; Saunders, Elsevier, Philadelphia 2010
- 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.e1
- Schargus M, Schrader WF (2010): Retinale Photokoagulation: Techniken – Indikationen - Anwendungen. *Ztg Für Prakt Augenheilkd Augenärztl Fortbild* 31, 21–32
- Scott IU, Ip MS, VanVeldhuisen PC, Oden NL, Blodi BA, Fisher M, Chan CK, Gonzalez VH, Singerman LJ, Tolentino M, SCORE Study Research Group (2009): A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with standard care to treat vision loss associated with macular Edema secondary to branch retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 6. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960* 127, 1115–1128
- Seitz R: Klinik und Pathologie der Netzhautgefäße. Enke, Stuttgart 1968
- Shoughy SS, Arevalo JF, Kozak I (2015): Update on wide- and ultra-widefield retinal imaging. *Indian J Ophthalmol* 63, 575–581
- Song P, Xu Y, Zha M, Zhang Y, Rudan I (2019): Global epidemiology of retinal vein occlusion: a systematic review and meta-analysis of prevalence, incidence, and risk factors. *J Glob Health* 9, 010427
- Stoffelns BM, Kramann C, Hoffmann E (2007): Radiäre Optikusneurotomie (RON) bei retinalen Zentralvenenverschlüssen. *Klin Monatsblätter Für Augenheilkd* 224, 282–287

- Stoffelns BM, Kramann C, Schoepfer K (2009): Arteriovenöse Dissektion (AVD) bei retinalen Venolenastverschlüssen. *Klin Monatsblätter Für Augenheilkd* 226, 310–314
- Storch M, Bemme S, Rehak M, Hoerauf H, Feltgen N (2018): Ultraweitwinkelangio-graphie beim retinalen Venenverschluss: Wie groß ist groß genug? *Ophthalmol* 115, 499–504
- The Branch Vein Occlusion Study Group (1984): Argon Laser Photocoagulation for Macular Edema in Branch Vein Occlusion. *Am J Ophthalmol* 98, 271–282
- The Branch Vein Occlusion Study Group (1986): Argon Laser Scatter Photocoagulation for Prevention of Neovascularization and Vitreous Hemorrhage in Branch Vein Occlusion: A Randomized Clinical Trial. *Arch Ophthalmol* 104, 34–41
- The Central Vein Occlusion Study Group (1995a): 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
- The Central Vein Occlusion Study Group (1995b): Evaluation of grid pattern photocoagulation for macular edema in central vein occlusion. The Central Vein Occlusion Study Group M report. *Ophthalmology* 102, 1425–1433
- The Central Vein Occlusion Study Group (1997): Natural History and Clinical Management of Central Retinal Vein Occlusion. *Arch Ophthalmol* 115, 486–491
- Thomas AS, Thomas MK, Finn AP, Fekrat S (2019): Use of the Ischemic Index on Widefield Fluorescein Angiography to characterize a Central Retinal Vein Occlusion as ischemic or nonischemic. *Retina* 39, 1033–1038
- Tsui I, Kaines A, Havunjian MA, Hubschman S, Heilweil G, Prasad PS, Oliver SCN, Yu F, Bitrian E, Hubschman JP, et al. (2011): Ischemic index and neovascularization in central retinal vein occlusion. *Retina Phila Pa* 31, 105–110
- Vader MJC, Schauwvlieghe A-SME, Verbraak FD, Dijkman G, Hooymans JMM, Los LI, Zwinderman AH, Peto T, Hoyng CB, van Leeuwen R, et al. (2020): Comparing the Efficacy of Bevacizumab and Ranibizumab in Patients with Retinal Vein Occlusion: The Bevacizumab to Ranibizumab in Retinal Vein Occlusions (BRVO) study, a Randomized Trial. *Ophthalmol Retina*
- Welsch U: *Lehrbuch Histologie: Zytologie, Histologie, mikroskopische Anatomie*. 2. Auflage; Elsevier, Urban & Fischer, München 2006
- Witmer MT, Parlitsis, Patel, Kiss S (2013): Comparison of ultra-widefield fluorescein angiography with the Heidelberg Spectralis® noncontact ultra-widefield module versus the Optos®; Optomap®; *Clin Ophthalmol* 389

Danksagung

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

Zunächst bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. Nicolas Feltgen für die großartige Unterstützung und herausragende Betreuung bei der Umsetzung meiner Promotionsarbeit, vor allem für die außerordentliche Förderung des wissenschaftlichen Arbeitens.

Außerdem danke ich Herrn Dr. Marcus Storch für die sehr gute Betreuung des gesamten Projekts sowie meiner Promotionsarbeit. Insbesondere habe ich die hilfreichen und konstruktiven Vorschläge bei gemeinsamen Treffen sowie die zuverlässige Erreichbarkeit bei Fragen sehr geschätzt.

Ebenfalls möchte ich mich bei Herrn Dr. Per Laueremann und Frau Dr. Lisa Brandt sowie bei Frau Prof. Dr. Amelie Pielen und Herrn Dr. Bernd Junker für die aufwendige Auswertung der Angiographie-Bilder bedanken.

Mein Dank gilt außerdem Herrn Dr. Fabian Kück vom Institut für Medizinische Statistik für die statistische Auswertung des Projekts.