

Medizinische Fakultät  
der  
Universität Duisburg-Essen

Aus dem  
MVZ Augenärztliches Diagnostik- und Therapiezentrum Siegburg GmbH

# Retrospektive Analyse der Optischen Kohärenztomografie-Angiografie (OCT-A) bei hereditären Netzhautdystrophien

I n a u g u r a l d i s s e r t a t i o n

zur  
Erlangung des Doktorgrades der Medizin

durch die Medizinische Fakultät  
der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von

Sebastian Simon Deutsch

aus Troisdorf

2021

# DuEPublico

Duisburg-Essen Publications online

UNIVERSITÄT  
DUISBURG  
ESSEN

*Offen im Denken*

ub | universitäts  
bibliothek

Diese Dissertation wird via DuEPublico, dem Dokumenten- und Publikationsserver der Universität Duisburg-Essen, zur Verfügung gestellt und liegt auch als Print-Version vor.

**DOI:** 10.17185/duepublico/76394

**URN:** urn:nbn:de:hbz:465-20220818-114345-7



Dieses Werk kann unter einer Creative Commons Namensnennung - Nicht kommerziell - Keine Bearbeitungen 4.0 Lizenz (CC BY-NC-ND 4.0) genutzt werden.

Dekan: Herr Univ.- Prof. Dr. med. J. Buer  
1. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. A. Lommatzsch  
2. Gutachter: Herr Priv.- Doz. Dr. med. T. Hudde

Tag der mündlichen Prüfung: 21. Juni 2022

**Publikation:**

Deutsch S, Lommatzsch A, Weinitz S, Farmand G, Kellner U. Optical coherence tomography angiography (OCT-A) in retinitis pigmentosa and macular dystrophy patients: a retrospective study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2022 Jun;260(6):1923-1931. doi: 10.1007/s00417-021-05530-4. Epub 2022 Jan 4. PMID: 34982219; PMCID: PMC9061664.

Akzeptiert am 16.12.2021

Publiziert am 04.01.2022

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>- 6 -</b>
<b>1.1. Einführung in hereditäre Netzhautdystrophien</b> .....	<b>- 6 -</b>
<b>1.2. Klassifikation hereditärer Netzhautdystrophien</b> .....	<b>- 6 -</b>
<b>1.3. Untersuchte hereditäre Netzhautdystrophien</b> .....	<b>- 10 -</b>
1.3.1. Retinitis pigmentosa .....	- 10 -
1.3.2. Makuladystrophien .....	- 10 -
<b>1.4. Diagnostik hereditärer Netzhautdystrophien</b> .....	<b>- 11 -</b>
1.4.1. Fundus- und Nah-Infrarotautofluoreszenz.....	- 12 -
1.4.2. Optische Kohärenztomografie (OCT).....	- 13 -
1.4.3. Optische Kohärenztomografie-Angiografie (OCT-A) .....	- 14 -
<b>1.5. Therapie hereditärer Netzhautdystrophien</b> .....	<b>- 16 -</b>
<b>1.6. Besonderheiten der retinalen Gefäßversorgung</b> .....	<b>- 16 -</b>
<b>2. Fragestellung</b> .....	<b>- 18 -</b>
<b>3. Material und Methoden</b> .....	<b>- 18 -</b>
<b>3.1. Patientenpopulation</b> .....	<b>- 18 -</b>
<b>3.2. Kontrollgruppe</b> .....	<b>- 21 -</b>
<b>3.3. Technische Methoden</b> .....	<b>- 21 -</b>
<b>3.4. Statistische Methoden</b> .....	<b>- 22 -</b>
<b>4. Ergebnisse</b> .....	<b>- 23 -</b>
<b>4.1. Patientencharakteristika</b> .....	<b>- 23 -</b>
<b>4.2. Krankheitscharakteristika</b> .....	<b>- 24 -</b>
4.2.1. Avaskuläre Zone.....	- 24 -
4.2.2. Netzhautdicke .....	- 29 -
4.2.3. Perfusionsanalyse .....	- 31 -
4.2.4. Zentrale Defektgröße-Perfusion-Korrelation .....	- 37 -
<b>5. Diskussion</b> .....	<b>- 40 -</b>
<b>5.1. Avaskuläre Zone</b> .....	<b>- 40 -</b>

5.2.	Netzhautdicke.....	- 42 -
5.3.	Perfusionsanalyse .....	- 43 -
6.	<i>Zusammenfassung</i> .....	- 46 -
7.	<i>Summary</i> .....	- 47 -
8.	<i>Anhang</i> .....	- 48 -
8.1.	Literaturverzeichnis .....	- 48 -
8.2.	Abkürzungsverzeichnis .....	- 50 -
8.3.	Abbildungsverzeichnis .....	- 52 -
8.4.	Tabellenverzeichnis .....	- 53 -
9.	<i>Danksagung</i> .....	- 54 -
10.	<i>Lebenslauf</i> .....	- 55 -

# **1. Einleitung**

## **1.1. Einführung in hereditäre Netzhautdystrophien**

Die Augen sind eines der wichtigsten Sinnesorgane des menschlichen Körpers. Mit ihnen haben bereits unsere Vorfahren Gefahren identifiziert sowie erfolgreich gejagt. In der modernen Welt ist die visuelle Wahrnehmung für das alltägliche Leben und die zwischenmenschliche Interaktion und Kommunikation von kontinuierlich steigender Bedeutung. Deshalb stellt die Beeinträchtigung des Sehens ein gravierendes Problem für jeden betroffenen Patienten dar. Hereditäre Netzhautdystrophien führen durch den progressiven Untergang der Fotorezeptoren der Netzhaut zu einem fortschreitenden Sehverlust. Sie sind mit einer geschätzten Gesamthäufigkeit von etwa 1:1378 (Hanany et al., 2020) im Vergleich zu anderen Augenerkrankungen wie der altersbedingten Makuladegeneration oder die Katarakt relativ selten. Auf der Basis der Frequenz pathogener Mutationen werden ca. 75.000 betroffene Patienten in Deutschland erwartet. Hereditäre Netzhautdystrophien stellen in der Altersgruppe von 21 bis 60 Jahren jedoch den häufigsten Grund für hochgradige Sehbeeinträchtigung oder Blindheit im Sinne des Gesetzes (Visus < 0,02 oder Gesichtsfeldrest < 5 Grad) dar (Finger et al., 2011). Dieser Umstand bedarf zusätzlicher Aufmerksamkeit, da in dieser sehr heterogenen Gruppe von Erkrankungen die Therapieoptionen meist nur supportiv sind und somit keinen kurativen Ansatz bieten (Charbel Issa, 2012). Bisher ist nur eine Gentherapie für RPE65-Gen-assoziierte Netzhautdystrophien zugelassen (Maguire et al., 2019), die jedoch auch nur die noch existierende Netzhautzellen behandeln kann. Zahlreiche weitere medikamentöse und Gen-Therapien werden untersucht. Die bildgebende Netzhautdiagnostik ist entscheidend für die Diagnosestellung und für die Erarbeitung von Biomarkern, die eine Risikobestimmung, Verlaufskontrolle und Selektion zur Therapie unterstützt (Kellner et al., 2020).

## **1.2. Klassifikation hereditärer Netzhautdystrophien**

Unter dem Begriff der „hereditären Netzhautdystrophien“ werden mehr als 100 zum Teil sehr seltene dystrophische Erkrankungen der Retina zusammengefasst. Ihr gemeinsames Charakteristikum ist eine kongenital bestehende oder sich in verschiedenen Lebensaltern

manifestierende, variabel progrediente Verschlechterung der Sehfunktionen. Sie sind in der Regel monogenetisch verursacht, das heißt durch eine genetische Veränderung in einem spezifischen Gen bedingt. Die Genprodukte dieser krankheitsrelevanten Gene werden hauptsächlich in den Fotorezeptoren oder im retinalen Pigmentepithel (RPE) exprimiert und sind u.a. essentiell für die retinale Entwicklung und Reifung, Zellstrukturen, Signaltransduktion, intra- und interzelluläre Transportaufgaben und Steuerungsprozesse. Nach aktuellem Forschungsstand sind mindestens 307 Gene und Gen-Loci bekannt (Stephen P. Daiger, 1996-2021), weitere noch nicht identifizierte Gene sind zu vermuten. Diese Vielzahl an Erkrankungen und die Tatsache, dass die klinisch ähnlichen Erkrankungen zum Teil durch diverse Mutationen in einem Gen oder auch in multiplen verschiedenen Genen verursacht werden können, erschwert eine einheitliche Einteilung dieser heterogenen Gruppe an Erkrankungen enorm. Grundsätzlich lassen sich generalisierte vs. lokalisierte, sowie zentrale vs. periphere Veränderungen grob unterscheiden. Für eine praxisorientierte genauere Einteilung hat sich die klinisch-symptombezogene Klassifikation nach Kellner und Renner als nützlich erwiesen (Kellner et al., 2012).

Gruppe		Charakterisierung	Krankheiten	Diagnostik
1	regional begrenzte Netzhautdystrophien	<ul style="list-style-type: none"> <li>während des gesamten Krankheitsverlaufs vorwiegend auf eine bestimmte Region des Fundus beschränkt</li> </ul>		
1.1	Makuladystrophien	<ul style="list-style-type: none"> <li>betreffen vorwiegend die Makula oder den hinteren Pol</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; 50 in der Literatur beschriebene Makuladystrophien: M. Stargardt, familiäre Drusen, adulte vitelliforme Makuladystrophie, Musterdystrophien u.a.</li> <li>M. Best</li> <li>X-chromosomale Retinoschisis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>früher Visusverlust, Zentral- oder Parazentralskotome, Farbsinnstörungen, Ganzfeld-ERG in der Regel normal</li> <li>reduzierter Hellanstieg im EOG</li> <li>B-Wellenreduktion im Ganzfeld-ERG</li> </ul>
1.2	Autosomal-dominante Vitreoretinochoroidopathie	<ul style="list-style-type: none"> <li>einzigste weitgehend peripher beschränkte Netzhautdystrophie</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Ganzfeld-ERG und EOG reduziert</li> </ul>

2	generalisierte Netzhautdystrophien	<ul style="list-style-type: none"> <li>• betreffen im Krankheitsverlauf die gesamte Netzhaut</li> <li>• beginnen entweder in der Makula oder in der peripheren Netzhaut</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ganzfeld-ERG reduziert</li> </ul>
2.1	generalisierte Netzhautdystrophien mit Beginn in der Makula		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zapfendystrophie</li> <li>• Zapfen-Stäbchen-Dystrophie</li> <li>• diffuse Choriokapillaratrophy</li> <li>• progressive bifokale chorioretinale Atrophie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• früher Visusverlust, Zentral- oder Parazentralskotome</li> <li>• Farbsinnstörungen</li> <li>• Blendungsempfindlichkeit, vorwiegende Zapfenfunktionsstörung im Ganzfeld-ERG</li> <li>• Teilweise krankheitsspezifische ERG-Veränderungen</li> </ul>
2.2	generalisierte Netzhautdystrophien mit Beginn in der peripheren Netzhaut		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Retinitis pigmentosa</li> <li>• Chorioideremie</li> <li>• Atrophia gyrata</li> <li>• Enhanced S-Cone-Syndrome</li> <li>• Vitreoretinale Dystrophien (z.B. Wagner-Syndrom)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nachtsehstörung</li> <li>• Periphere Gesichtsfelddefekte</li> <li>• Vorwiegende Stäbchenfunktionsstörung im Ganzfeld-ERG</li> <li>• Teilweise krankheitsspezifische ERG-Veränderungen</li> </ul>
3	Stationäre Retinopathien	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Geringe oder keine Progredienz der Funktionsstörungen im Krankheitsverlauf</li> </ul>		
3.1	Stationäre Zapfenfunktionsstörungen		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anormale Trichromasien (Deuteranomalie, Protanomalie)</li> <li>• Dichromasien (Deuteranopie, Protanopie, Tritanopie)</li> <li>• Oligocone-Trichromasie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine Sehstörungen außer angeborene Farbsinnstörung</li> </ul>
			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stäbchen-Monochromasie</li> <li>• Blauzapfen-Monochromasie</li> <li>• Kongenitale stationäre Zapfenfunktionsstörung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Angeborene Visusminderung</li> <li>• Fehlende Zapfenantwort im Ganzfeld-ERG</li> </ul>
3.2	Stationäre Stäbchenfunktionsstörungen		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kongenitale stationäre Nachtblindheit</li> <li>• Fundus albipunctatus</li> <li>• Morbus Oguchi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Angeborene Nachtblindheit</li> <li>• Störungen der Zapfenfunktion sind möglich</li> <li>• B-Wellenreduktion im Ganzfeld-ERG</li> </ul>

4	Hereditäre vaskuläre Retinopathien	Hereditäre Fehlentwicklung retinaler Gefäße	<ul style="list-style-type: none"> <li>Familiäre exsudative Vitreoretinopathie</li> <li>Incontinentia pigmentii</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ausgeprägte vaskuläre Veränderungen mit u.a. Leckage Blutung, Proliferationen</li> <li>Ggf. kongenitale beidseitige Netzhautablösung, Nystagmus, Leukokorie</li> </ul>
			<ul style="list-style-type: none"> <li>Norrie-Syndrom</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Meist kongenitale beidseitige Netzhautablösung, ggf. mentale Retardierung, Hörstörungen</li> </ul>
5	Angioid Streaks	<ul style="list-style-type: none"> <li>Genetisch bedingte Strukturveränderung elastischer Fasern in der Bruch-Membran</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Rezidivierende choroidale Neovaskularisationen</li> </ul>
6	Hereditäre Optikusneuropathien	<ul style="list-style-type: none"> <li>Funktionsstörung der retinalen Ganglienzellen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Autosomal dominante Optikusatrophie</li> <li>Leber'sche hereditäre Optikusneuropathie (LHON)</li> <li>Seltene Optikusatrophien: autosomal-rezessive und X-chromosomale Optikusatrophie</li> <li>Hereditäre Optikusneuropathien bei Syndromen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Variable Ausprägung und Verlauf</li> <li>Oft plötzlicher beidseitiger Visusverlust innerhalb weniger Wochen</li> <li>Die Abgrenzung zur sekundären Optikusatrophie bei Netzhautdystrophie erfolgt durch das Ganzfeld-ERG</li> </ul>
7	Syndromassoziierte Netzhautdystrophien	<ul style="list-style-type: none"> <li>Eine Vielzahl von Syndromen ist mit dystrophischen Netzhautveränderungen unterschiedlicher Art assoziiert</li> </ul>	<p>U.a.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Usher-Syndrom</li> <li>Refsum-Syndrom</li> <li>Abetalipoproteinämie</li> <li>Bardet-Biedl-Syndrom</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Symptomatik variabel</li> <li>In der Regel Ganzfeld-ERG reduziert</li> <li>Refsum-Syndrom und Abetalipoproteinämie sind behandelbar</li> </ul>
8	Albinismus	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hereditäre Störungen im Melaninstoffwechsel führen zur Fehlentwicklung der Fovea und der Sehnervenkreuzung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Okulokutaner Albinismus</li> <li>Okulärer Albinismus</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reduzierter Visus</li> <li>Foveaaplasie</li> <li>Blasser Fundus</li> </ul>
9	Hereditäre retinale Tumoren	<ul style="list-style-type: none"> <li>Genetisch bedingte Tumorerkrankungen der Netzhaut</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Retinoblastom</li> <li>Retinale Angiome beim Hippel-Lindau-Syndrom</li> <li>Astrozytome beim Bourneville-Pringle-Syndrom</li> </ul>	

Tab. 1: Klinisch-symptombezogene Klassifikation der hereditären Netzhauterkrankungen (Kellner et al., 2020)

### **1.3. Untersuchte hereditäre Netzhautdystrophien**

#### **1.3.1. Retinitis pigmentosa**

Retinitis pigmentosa (RP) stellt die häufigste Form der hereditären Netzhautdystrophien dar und ist eine der Hauptursache für Erblindung, besonders in jüngeren Lebensjahren. Die weltweite Prävalenz liegt bei etwa 1:4000, allerdings ist die Varianz je nach Quelle in der Literatur und Untersuchungsregion mit einer Spanne von 1:750 bis 1:9000 recht hoch. Des Weiteren gilt es zu beachten, dass etwa 20-30 % der RP-Erkrankungen zusammen mit weiteren nicht-okulären Erkrankungen auftreten und eine genaue Erfassung der Erkrankung aufgrund des teils schleichenden Verlaufs sich in großen Populationen recht schwierig und fehleranfällig darstellt (Verbakel et al., 2018).

Die exakte Pathogenese ist wegen der Vielzahl an möglichen ursächlichen Genen (> 90 Gene bei nicht-syndromaler RP), komplexen molekulargenetischen Diagnostik, deren finanziellen Beschränkung in Deutschland, sowie weiterer noch nicht identifizierter Gene nur bei ca. 60 % der Patienten zu klären. Klinisch präsentieren sich die meist jungen Patienten mit anfänglicher Nachtblindheit. Im weiteren Verlauf der Erkrankung führt die von peripher nach zentral fortschreitende RP zu einem zunehmenden peripheren Gesichtsfeldausfall und Tunnelblick. Die Makula bleibt häufig bis in die späten Erkrankungsstadien intakt, sodass initial kein oder nur ein begrenzter Visusverlust besteht (Verbakel et al., 2018). Für die Früherkennung und Verlaufskontrolle ist die nicht-invasive retinale Bildgebung von großer Bedeutung, für die Differentialdiagnosen die molekulargenetische Diagnostik.

#### **1.3.2. Makuladystrophien**

Makuladystrophien (MD) gehören ebenfalls zu den hereditären Netzhautdystrophien, stellen aber mit in der Literatur mehr als 50 beschriebenen verschiedenen Formen eine sehr heterogenere Gruppe an Erkrankungen dar. Dies ist mit der generellen Seltenheit von hereditären Netzhautdystrophien unter anderem ein Grund, weshalb eine genaue Angabe von Prävalenzen nicht möglich ist.

Makuladystrophien manifestieren sich in der Regel als alleine die Augen betreffende Erkrankung (z.B. Morbus Stargardt), können aber auch syndromal auftreten. Gemeinsam

haben jedoch alle, dass sie primär die zentrale Netzhaut (Makula) betreffen und durch eine zugrunde liegende Genmutation entstehen. Bei besonders schweren Verläufen ist es jedoch ebenso möglich, dass sich die Schädigung der Netzhaut im Verlauf der Krankheit bis in die mittlere Peripherie der Netzhaut ausbreitet. In Abhängigkeit hiervon zeigen sich Symptome wie eine generelle Visusminderung, Leseschwierigkeiten, Gesichtsfelddefekte, Farbsinnstörungen und der Verlust des Fixationsvermögens. Diese Beschwerden sind zwar recht typisch für Makuladystrophien, erlauben aber keine klare Differenzierung zwischen den verschiedenen Formen. Eine ophthalmoskopische Untersuchung ist aufgrund der nur dezenten bzw. nicht spezifischen Veränderungen insbesondere in den Frühstadien, aber auch in den fortgeschrittenen Spätstadien wenig wegweisend. Für die Früherkennung und Differentialdiagnose ist daher die nicht-invasive retinale Bildgebung von großer Bedeutung (Renner and Kellner, 2016), wegen der Variabilität der klinischen Ausprägung ist zur exakten Diagnosestellung eine molekulargenetische Diagnostik erforderlich.

#### **1.4. Diagnostik hereditärer Netzhautdystrophien**

Wie in den vorherigen Abschnitten bereits beschrieben, zeigen sich Netzhautdystrophien im Anfangsstadium häufig mit einer unspezifischen Symptomatik. Die augenärztliche Aufgabe ist es, aus der Anamnese, dem ophthalmoskopischen Befund und den Ergebnissen der Visusprüfung und Perimetrie, die hereditären Netzhautdystrophien als Differentialdiagnose bei unklarer Visusminderung und Gesichtsfeldausfällen mit einzubeziehen (Kellner et al., 2009b).

Um den Verdacht einer differentialdiagnostisch in Frage kommenden hereditären Netzhautdystrophie klinisch zu bestätigen, steht die nicht-invasive retinale Bildgebung mit Fundusautofluoreszenz (FAF), Nah-Infrarot-Autofluoreszenz (NIA) und Optischer Kohärenztomografie (OCT) heute wegen ihrer weiten Verbreitung, geringen Patientenbelastung, geringen Variabilität zwischen Untersuchungen, guten Wiederholbarkeit und Möglichkeit der Telemedizin an erster Stelle. Dabei stellen FAF und NIA durch Nachweis einer veränderten Verteilung von Lipofuszin bzw. Melanin in den RPE-Zellen Veränderungen des RPE dar. Die OCT stellt strukturelle Veränderungen verschiedener Netzhautschichten sowie an den Grenzen zu Glaskörper und RPE dar. Die Weiterentwicklung

OCT-Angiografie (OCT-A) erlaubt eine nicht-invasive Darstellung der Netzhaut- und Aderhautgefäße.

Elektrophysiologische Untersuchungen, wie das Ganzfeld-Elektroretinogramm (ERG) und das multifokale Elektroretinogramm (mfERG), stehen aufgrund des höheren Aufwands, der höheren Variabilität und der geringeren Verbreitung an zweiter Stelle, können aber differentialdiagnostisch entscheidend sein (Kellner et al., 2012).

#### **1.4.1. Fundus- und Nah-Infrarotautofluoreszenz**

Die Fundusautofluoreszenz (FAF) ist die am weitesten verbreitete morphologische Diagnostik zur Untersuchung des RPE. Sie ermöglicht die Darstellung krankheitsassoziierter und teilweise krankheitsspezifischer Veränderungen der Lipofuszin-Verteilung im RPE. Das Abbauprodukt Lipofuszin entsteht vermehrt im Rahmen von Krankheitsprozessen. Mit der FAF lassen sich bereits frühzeitig Veränderungen der Lipofuszin-Verteilung im RPE erkennen, zu einem Zeitpunkt wenn ophthalmoskopische und fluoreszenzangiografische Untersuchungen noch keine auffälligen Pathologien zeigen (Kellner et al., 2009c). Bei mehr als 95 % der Patienten mit hereditären Netzhautdystrophien zeigen sich Veränderungen in der FAF. Des Weiteren ist die FAF gerade für Kinder, bei denen zeitaufwändige und Kooperation voraussetzende Untersuchung wie Perimetrie und/oder elektrophysiologische Modalitäten nur begrenzt einsetzbar sind, ein geeignetes ergänzendes Diagnostikverfahren (Wabbels et al., 2006).

Ein weiteres bildgebendes Verfahren ist die Nah-Infrarot-Autofluoreszenz (NIA), welche die Verteilung von Melanin im RPE darstellt. Dieser antioxidative Schutzfaktor ist bei vielen Krankheitsprozessen im RPE verändert. Die NIA zeigt ebenso wie die FAF krankheitsassoziierte, teilweise krankheitsspezifische (z.B. Retinitis pigmentosa) Läsionsmustern (Kellner et al., 2009c). Bei einer Reihe von Erkrankungen (z.B. M. Stargardt, Retinitis pigmentosa) zeigen sich die Läsionen in der NIA sogar früher oder ausgedehnter als in der FAF (Kellner et al., 2009a). Die NIA eignet sich somit zusammen mit der FAF ideal für die Frühdiagnose, Differenzierung und Verlaufskontrolle hereditärer Netzhautdystrophien (Kellner et al., 2009c).

Die Fluorescein-Angiografie (FAG) spielt heutzutage nur noch eine untergeordnete Rolle in der Diagnostik von Netzhautdystrophien. Sie wurde durch die nichtinvasiven und für

die spezifischen Veränderungen sensibleren Alternativen der FAF und NIA mittlerweile nahezu komplett ersetzt (Robson et al., 2006).

#### 1.4.2. Optische Kohärenztomografie (OCT)

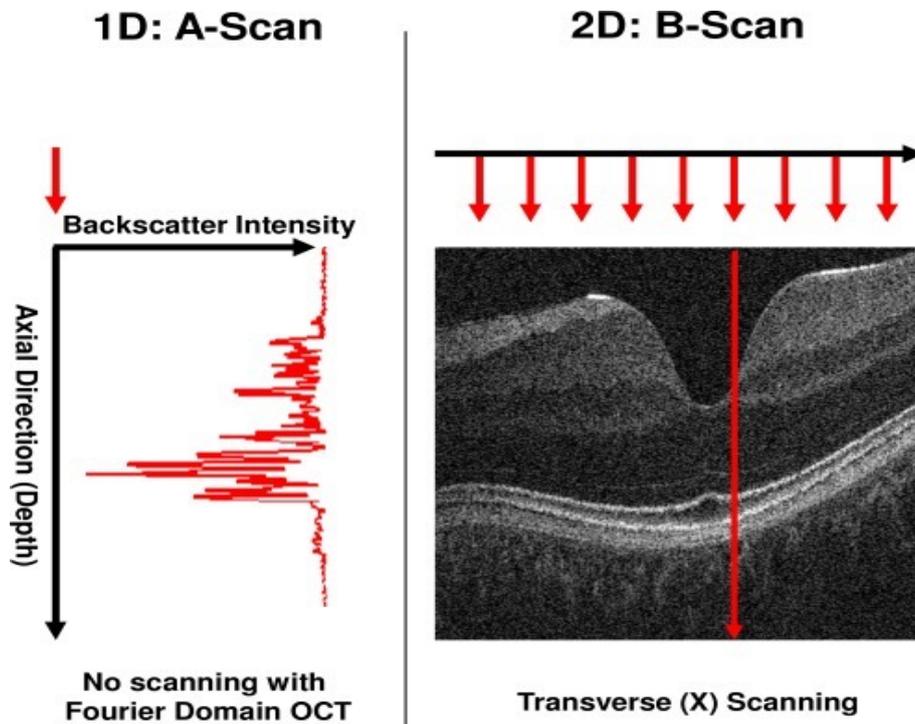


Abb. 1: (modifizierte Abbildung nach Kraus et al. 2012): Links: Eindimensionale Aufnahme (A-Scan). Es wird ein einzelnes Tiefenprofil erstellt, bei dem die Reflektion gegen die Gewebetiefe aufgetragen wird. Rechts: Zweidimensionale Aufnahme (B-Scan). Der OCT-Strahl scannt die Netzhaut in einer Linie und erstellt durch aneinander gereihete A-Scans ein Schnittbild.

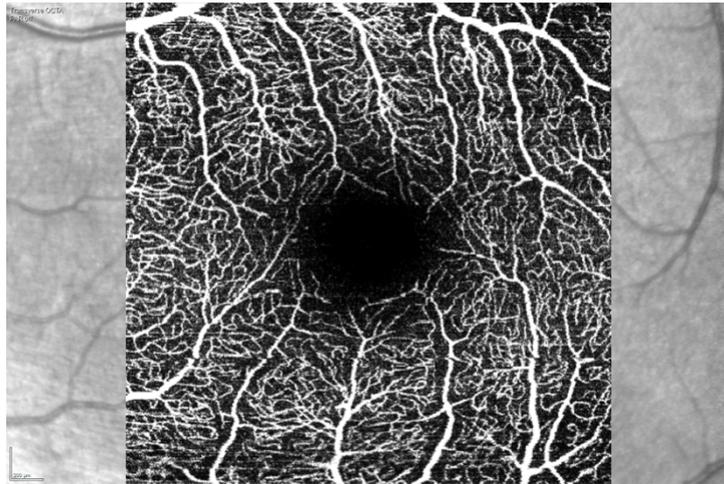
Die OCT bildet heutzutage eine der Grundsäulen der retinalen Bildgebungsverfahren. Die zugrunde liegende Technik wurde 1991 von Huang et al. erstmals vorgestellt (Huang et al., 1991). Sie basiert darauf, dass im Nahinfrarotbereich ( $\lambda > 840\text{nm}$ ) die Netzhautschichten eine unterschiedliche Reflektivität besitzen, welche nach entsprechender grafischer Aufarbeitung ein- bzw. zweidimensional dargestellt werden kann (Kellner U., 2020). Mit nur etwa 400 A-Scans pro Sekunde und einer Auflösung von ca. 10-15  $\mu\text{m}$  unter optimalen Voraussetzungen, war die anfänglich genutzte „time domain“-Technologie (TD-OCT) nur begrenzt in der Praxis einsetzbar (Kashani et al., 2017). Dies änderte sich jedoch mit der Einführung der „spectral domain“- und „swept source“-OCT (SD-OCT, SS-OCT)), welche in der Lage sind, bis zu 100.000 A-Scans pro Sekunde

durchzuführen und somit sowohl zu einer besseren Auflösung (ca. 3-5  $\mu\text{m}$ ), als auch zur Reduktion von Bewegungsartefakten führten (Kashani et al., 2017). Das Grundprinzip der OCT ist jedoch immer ähnlich: ein Lichtstrahl (Wellenlänge etwa 800nm bei der SD-OCT und etwa 1000nm bei der SS-OCT (Spaide et al., 2015) wird durch das geöffnete Auge, über den optischen Apparat auf und durch die Netzhaut geleitet und die Reflektionsintensität des durchdrungenen Gewebes wird registriert (A-Scan, siehe Abb. 1) (Kraus et al., 2012). Der Unterschied zwischen der SD- und der SS-OCT besteht darin, dass bei der SD-OCT ein Trennspiegel den emittierten Lichtstrahl auftrennt und an einen Referenzspiegel und die Netzhaut sendet. Beide Lichtreflexionen werden von einem Detektor registriert und anhand der Reflexionsintensitäts- und Interferenzunterschiede analysiert. Die SS-OCT emittiert kurz hintereinander zwei Lichtstrahlen mit leicht unterschiedlicher Frequenz (erst lang, dann kurz). Die beiden reflektierten Lichtstrahlen interferieren miteinander, sodass ein Strahl mit geringerer Amplitudenfrequenz entsteht, dessen Schwebungssignal als Differenz der beiden Frequenzen gemessen wird. Durch dieses Prinzip erhält man eine höhere Eindringtiefe mit besserer Tiefenauflösung (Kellner U., 2020). Fügt man nun mehrere A-Scans in einer Linie zusammen, erhält man ein zweidimensionales, zur Netzhautoberfläche orthogonales Schnittbild der Netzhaut (B-Scan) (Kraus et al., 2012).

#### **1.4.3. Optische Kohärenztomografie-Angiografie (OCT-A)**

Basierend auf der Technik der OCT wurde vor wenigen Jahren die OCT-Angiografie eingeführt. Hierbei werden mehrere B-Scans des gleichen Netzhautbereichs aufgenommen, softwarebasiert verrechnet und als En-Face-Bild dargestellt (Lommatzsch, 2020). Dabei nutzt die Software die Reflektivität der korpuskulären Blutbestandteile und rechnet statisches Gewebe, bei dem sich mangels Blutfluss über mehrere B-Scans keine Änderung zeigt, heraus, sodass lediglich die durchbluteten Gefäßnetze in ihren unterschiedlichen Ebenen dargestellt werden (Lommatzsch, 2020). Deshalb hat sich bei der Beschreibung von OCT-A-Aufnahmen der Ausdruck „Flow“ etabliert. Zu beachten ist außerdem,

dass der analysierbare Bildausschnitt begrenzt ist. Übliche Bildausschnitt-Größen sind 3x3, 6x6, 8x8 und 12x12mm, wobei die Vergrößerung des Bildausschnitts stets mit einer Verminderung der Auflösung vergesellschaftet ist (Lommatzsch, 2020). Die Gründe für Bildartefakte in der OCT-A sind vergleichbar mit denen in der herkömmlichen OCT. Durch die Notwendigkeit von zwei oder mehreren B-Scans hintereinander ist die Anfälligkeit für Bewegungsartefakte erhöht, was jedoch in modernen Geräten zu einem gewissen Anteil durch „motion-tracking“ während der Aufnahme und entsprechender Bildaufbereitung nach der Untersuchung ausgeglichen werden kann (Spaide et al., 2015). Ferner können Trübungen oder Veränderungen der optischen Medien des Auges (z.B.



Katarakt, intravitreale Blutung etc.) zu einer generellen Verschlechterung des Bildsignals führen (Spaide et al., 2015). Atrophien der Netzhaut oder intraretinale Ödeme können neben Registrierung verfälschter Signale der Netzhaut auch dazu führen, dass evtl. korrekt detektierter Flow aus den Gefäßen den falschen retinalen Gewebsschichten zugeordnet wird, weshalb OCT-A-Bilder stets in Zusammenschau mit entsprechenden B-Scans der entsprechenden Netzhautregion begutachtet werden sollten (Spaide et al., 2015, Lommatzsch, 2020).

Abb. 2: Beispiel eines OCT-A-Bildes des superfiziellen vaskulären Komplexes eines gesunden Patienten (Bildausschnitt 3,2x3,2 mm)

Die OCT-A erlaubt eine differenzierte Analyse der retinalen Gefäßstrukturen und ermöglicht eine Differenzierung des retinalen Kapillarnetzwerks innerhalb der inneren Netzhaut in Schichten. Diese Differenzierung ist mit der klassischen FAG nicht möglich. Umgekehrt erlaubt die FAG eine Darstellung mit Farbstoff angereicherter Flüssigkeiten innerhalb und außerhalb von Gefäßen. Da es bei letzterem zu keiner wesentlichen Bewegung korpuskulärer Bestandteile kommt, können diese Veränderungen in der OCT-A nicht dargestellt werden.

## 1.5. Therapie hereditärer Netzhautdystrophien

Die Therapie von hereditären Netzhautdystrophien stellt unverändert eine große Herausforderung dar. Zwar wurde im November 2018 mit Luxturna® das erste Gentherapeutikum von der European Medicines Agency (EMA) zugelassen (Maguire et al., 2019), allerdings eignet sich dieses nur zur Therapie von *RPE65*-Gen-assoziierten Netzhautdystrophien und zeigt bisher leider nur eine eher kurzzeitige Wirkung, die sich auf etwa 2 Jahre beschränkt (Wang et al., 2020).

Weitere Therapieoptionen richten sich eher nach der vorliegenden Symptomatik oder therapieren lediglich Begleiterscheinungen der Grunderkrankung. So erleichtern optische oder elektronische Hilfsmittel sowohl die alltägliche Orientierung als auch dank der zunehmend elektronischen Kommunikation die Kommunikation und den Erhalt des Arbeitsplatzes betroffener Patienten. Karboanhydrasehemmer wie Acetazolamid (systemisch) oder Dorzolamid (topisch) können ein eventuell vorliegendes Makulaödem reduzieren. Nahrungsergänzungsmittel und die zeitweise favorisierte hochdosierte systemische Substitution von Vitamin A sind nicht zu empfehlen, da Wirkungsnachweise fehlen und bei Vitamin A bei *ABCA4*-Gen-assoziierte Netzhautdystrophien der Schädigungsmechanismus noch unterstützt wird.

Die bei einigen Netzhautdystrophien auftretende vorzeitige Bildung einer Katarakt ist operativ behandelbar. Weitere invasive Therapien wie intravitreale Anti-VEGF-Injektionen oder Vitrektomien richten sich ebenfalls nach dem vorliegenden individuellen Befund. Je nach Form und Ausprägung der Dystrophie gibt es außerdem die Möglichkeit der Elektrostimulation oder Implantation retinaler Implantate, allerdings beschränken sich diese beiden Therapieoptionen derzeit nur auf wissenschaftliche Studien (Kellner et al., 2012).

## 1.6. Besonderheiten der retinalen Gefäßversorgung

Die vaskuläre Versorgung der äußeren Netzhautschichten mit den Photorezeptoren erfolgt über die Aderhaut durch Diffusion. Die vaskuläre Versorgung der inneren Netzhaut erfolgt über das retinale Gefäßsystem. Die retinalen Gefäße sind Endgefäße, die über die

Zentralarterie gefüllt werden. Über die retinalen Arterien und Arteriolen erfolgt durch das kapilläre Netzwerk dann ein Abfluss über das venöse retinale System zur Zentralvene. Eine Besonderheit der Gefäßversorgung betrifft die Stelle des schärfsten Sehens in der Makula. In der Fovea sind die inneren Netzhautschichten zur Seite verlagert (Abb. 1), mit ihnen die retinalen Gefäße, sodass im Zentrum der Fovea eine avaskuläre Zone im Bereich des kapillären Netzwerks besteht (Abb. 2). Dies unterstützt die hohe räumliche Auflösung für die Wahrnehmung in der Fovea, da in deren Zentrum die höchste Dichte der Photorezeptoren vorliegt. Die anatomische Zuordnung der retinalen Regionen ist in Abb. 3 dargestellt.

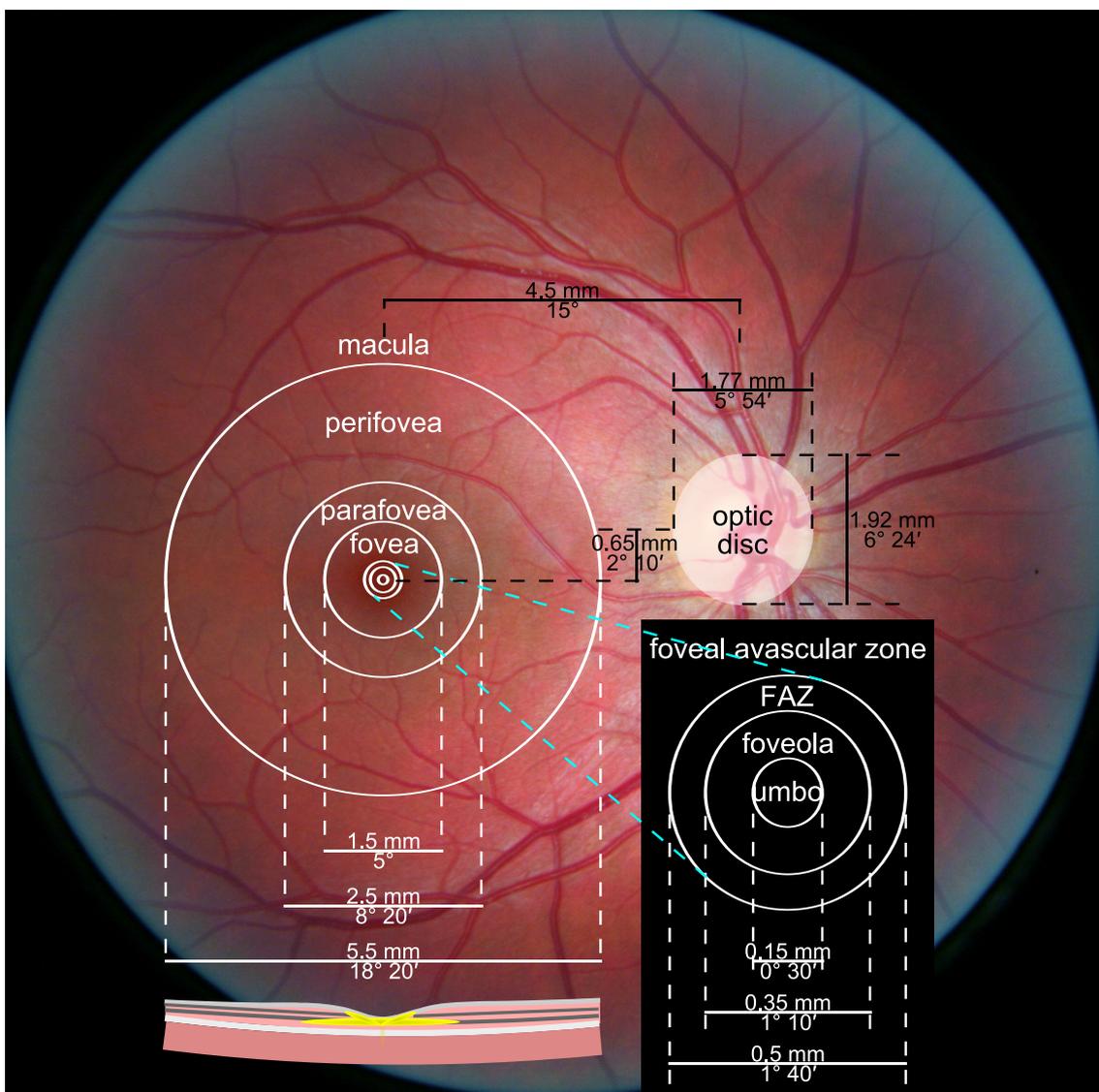


Abb. 3: Schematische Darstellung der verschiedenen Zonen der Netzhaut. By Photograph: Danny Hope from Brighton & Hove, UKDiagram: Us-er:Zyxwv99 - Photograph: File:Righ\_eye\_retina.jpg (which come from My Right Eye)Diagram: Own work (User:Zyxwv99), CC BY 2.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=36685094>

Untersuchungen mit der OCT-A an gesunden Augen haben gezeigt, dass in der superfiziellen, intermediären und tiefen Gefäßschicht der retinalen Vaskularisation die Größe der avaskulären Zone variiert. Bei bestimmten Erkrankungen (z.B. diabetische Netzhauterkrankung) können Ausfälle vorwiegend in einer der Schichten auftreten. Über die Veränderungen der retinalen Gefäßarchitektur in der Makula bei Netzhautdystrophien ist wenig bekannt.

## **2. Fragestellung**

Ziel der vorliegenden Arbeit ist daher eine systematische Analyse der pathologischen Veränderungen des retinalen Gefäßsystems in der Makula bei hereditären Netzhautdystrophien mit der OCT-A.

Eingeschlossen in die Untersuchung wurden im Zeitraum vom Juni 2016 bis einschließlich Juni 2018 konsekutiv untersuchte Patienten mit einer hereditäre Netzhautdystrophie, die eine OCT-A im Zentrum für seltene Netzhauterkrankungen, AugenZentrum Siegburg (MVZ ADTC Siegburg GmbH) erhalten haben. Die Diagnose der Netzhautdystrophie basiert auf der Anamnese, dem klinischen Befund, der nicht-invasiven retinalen Bildgebung mit FAF, NIA und OCT sowie einer mindestens einmaligen klinischen Untersuchung einschließlich Biomikroskopie der vorderen und hinteren Augenabschnitte durch einen mit Netzhautdystrophien erfahrenen Untersucher. Bei allen Patienten wurde zur Bestätigung eine molekulargenetische Diagnostik initiiert, wenn dies vom Patienten gewünscht wurde.

Es erfolgte die Untersuchung diagnostischer Parameter, welche deskriptiv mit den Messwerten einer Kontrollpopulation verglichen wurden.

## **3. Material und Methoden**

### **3.1. Patientenpopulation**

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation wurden die klinischen Daten von insgesamt 71 Patienten mit hereditären Netzhautdystrophien ausgewertet, bei denen zwischen Juni 2016 und Juni 2018 eine OCT-A durchgeführt wurde. Die Auswahl der Patienten erfolgte

über Suchanfragen in der Datenbank des Zentrums für seltene Netzhauterkrankungen, welche in zwei Zyklen zur Akquise von 32 (Oktober 2017) und 39 (Juni 2018) führte. Diese 71 Patienten zeigten folgende Erkrankungen:

- Retinitis pigmentosa n = 31,
- Makuladystrophien n = 29 (davon: 14 nicht näher bezeichnet, 5 Zapfen-Stäbchen-dystrophien, 3 Morbus Stargardt, 2 adulte vitelliforme Makuladystrophien, 2 hereditäre Drusen, 2 Netzhautdystrophien unklarer Zuordnung, 1 okkulte Makuladystrophie)
- Andere hereditäre Netzhauterkrankungen n = 11 (3 Chorioideremien, 2 zentrale areoläre Aderhautdystrophien, 2 Choriokapillarisatrophien, 1 Enhanced S-Cone Syndrom (ESCS), 1 X-chromosomale Retinoschisis, 1 akute zonale okkulte äußere Retinopathie und 1 multiple vitelliforme Läsionen).

Von der Analyse ausgeschlossen wurden Augen, bei denen die OCT-A-Untersuchung aufgrund von unzureichender Fixation nicht abgeschlossen werden konnte. Weiterhin ausgeschlossen wurden Augen, bei denen zusätzliche Erkrankungen des Auges vorlagen, die eine Auswertung beeinträchtigten oder potentiell beeinträchtigen könnten. Zu den ersten gehörten Trübungen der optischen Medien (Hornhaut, Linse, Glaskörper), zu den zweiten andere Erkrankungen der Netzhaut (z.B. diabetische Retinopathie, hypertensive Retinopathie, Glaukom, Z.n. Netzhautablösung etc.). Bei 56/71 Patienten konnte mindestens ein Auge ausgewertet werden, bei 15 Patienten lagen aus den zuvor genannten Gründen keine ausreichenden Daten zur Auswertung vor.

Um eine Verzerrung der Ergebnisse zu vermeiden, wurde von jedem Patienten nur ein Auge für die Auswertung herangezogen. Dies war entweder das Auge mit der verfügbaren OCT-A-Messung oder das Auge, das in der OCT-Volumenauswertung die dünnste zentrale Netzhautdicke aufwies. Dieses Merkmal wurde zur Auswahl herangezogen, weil dabei entweder die stärkste Atrophie der zentralen Netzhaut vorliegt und damit die ausgeprägtesten dystrophischen Veränderungen. Bei Augen mit einer zentralen Verdickung der Netzhaut durch ein Makulaödem ergibt das Auge mit der dünnsten zentralen Dicke die besten Voraussetzungen für eine OCT-A-Gefäßanalyse, weil damit die geringste Verdrängung der Netzhautgefäße durch das Makulaödem vorliegt.

Nicht bei allen Augen konnten alle der unter 3.4 aufgeführten Parameter ausgewertet werden. Bei Augen, bei denen nur einzelne Messwerte nicht auswertbar waren, wurden die verfügbaren Daten erhoben und nur fehlerhafte Messwerte nicht erhoben. Des Weiteren fiel auf, dass einige der Augen mit einer Retinitis pigmentosa Makulaödeme zeigten, welche die Messwerte beeinflussten, jedoch nicht unbrauchbar machten. Deshalb wurde als zusätzliche Kohorte die Gruppe "Retinitis pigmentosa mit Ödem" etabliert. Letztendlich bildeten sich am Ende nun 4 Patientenkohorten:

- Makuladystrophien n = 21
- Retinitis pigmentosa ohne Ödem n = 21
- Retinitis pigmentosa mit Ödem n = 8
- Andere hereditäre Netzhauterkrankungen n = 6.

Da die Kohorte "andere hereditäre Netzhauterkrankungen" eine Gruppe mit sehr heterogenen Erkrankungen und Messwerten darstellt, wurde diese auch aufgrund der sehr geringen Fallzahl für die statistische Auswertung nicht herangezogen und floss nicht in die Analysen dieser Arbeit mit ein.

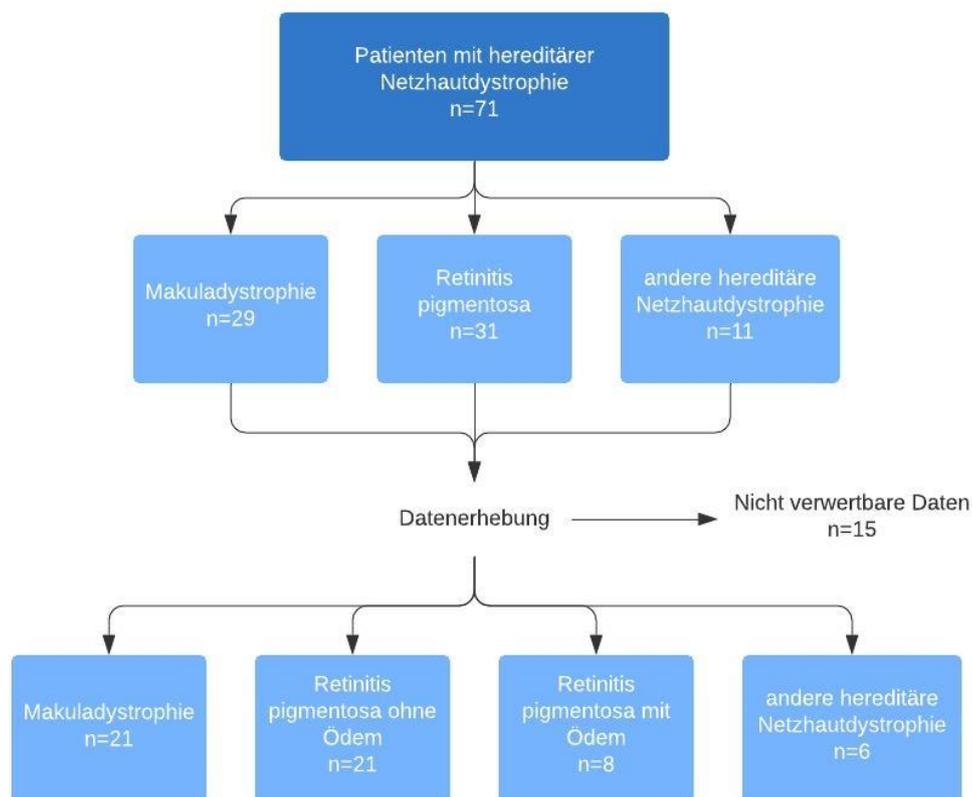


Abb. 4: Patientenkohorten und Erkrankungen

Die Studie wurde gemäß des Ethikkodex der WHO (Deklaration von Helsinki) durchgeführt und von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Duisburg-Essen genehmigt (21-10247-BO).

### **3.2. Kontrollgruppe**

Als Kontrollpopulation wurden 41 freiwillige Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des AugenZentrum Siegburg untersucht, die keine nachweisbaren strukturellen Erkrankungen der Augen aufwiesen. Es wurden jeweils beide Augen mit der OCT-A untersucht, das Auge mit der niedrigeren zentralen Netzhautdicke wurde für die Auswertung herangezogen.

### **3.3. Technische Methoden**

Die ausgewerteten OCT-A und OCT wurden mit einem „Spectralis HRA+OCT“ der Firma Heidelberg Engineering GmbH (HRA Camera Version 2.6.3.0, OCT Camera Version 1.6.5.0, Acquisition Software Version 6.7.21.0) erhoben. Zur primären Bildverarbeitung und Archivierung wurde der „Heidelberg Eye Explorer“ (kurz HEYEX) der gleichen Firma in der Version 2.4.1 mit der entsprechenden Spectralis Software Version 6.12 genutzt. Im HEYEX wurden die OCT-A zunächst gesichtet und anschließend vermessen und dokumentiert.

Nach Anonymisierung der Daten wurden die erhobenen Bilder der Patienten- und Kontrollpopulation wie folgt vermessen: Im oberflächlichen Gefäßkomplex (engl. superficial vascular complex, SVC), dem intermediären Kapillarplexus (engl. intermediate capillary plexus, ICP) und dem tiefen Kapillarplexus (engl. deep capillary plexus, DCP) wurde die maximale vertikale und horizontale Ausdehnung der avaskulären Zone, sowie deren Fläche vermessen. Zusätzlich wurden die En-Face-Bilder dieser Schichten plus die En-Face-Bilder der Choriokapillaris und des Choroids gespeichert und auf die entsprechende Flow-Dichte analysiert.

Ferner wurde noch die retinale Dicke des untersuchten Netzhautbereichs in der OCT anhand des „Early Treatment Diabetic Retinopathy Study“ (ETDRS) Raster in die fünf

Bereiche nasal, temporal, zentral, kranial und kaudal unterteilt und die Netzhautdicke in diesen Sektoren notiert.

Die Flow-Analyse der verschiedenen Netzhautschichten erfolgte mit Hilfe der Open-Source Bildbearbeitungssoftware „GNU Image Manipulation Program“ (kurz GIMP) vom Entwicklerteam um Peter Mattis in der Version 2.8.22. Hierbei wurden die aus dem HEYEX exportierten OCT-A-Bilder mit einer Graustufen-Analyse untersucht. Zur Quantifizierung der Graustufen wurde die Histogramm-Funktion der Software genutzt, die eine Differenzierung von 255 Graustufen ermöglicht, wobei die Graustufe 0 der Farbe Schwarz und 255 der Farbe Weiß entspricht. Nach einer ausführlichen visuellen Analyse und basierend auf der langjährigen klinischen Erfahrung von Prof. Dr. Kellner wurde als „No-Flow“ Cut-off Grenze ein Graustufenwert von 20 festgelegt, sodass alle Graustufen  $\leq 20$  als nicht relevanter Blutfluss klassifiziert wurden.

Zur primären Datenerhebung wurde Microsoft Excel in der Version 16.35 genutzt.

Nach erster statistischer Analyse und Sichtung der Daten entschieden wir uns dazu, für die Gruppen „Makuladystrophie“ und „Retinitis pigmentosa ohne Ödem“ einen Messwert in der OCT nachzuerheben. Hierbei handelt es sich um die maximale zentrale Defektgröße bei der Makuladystrophie, bzw. die Größe des zentral erhaltenen Netzhautgewebes bei der Retinitis pigmentosa.

### **3.4. Statistische Methoden**

Für die statistische Aufarbeitung der gewonnenen Daten wurde die Software „IBM SPSS Statistics“ in der Version 26 genutzt. Patienten, die der Gruppe „andere hereditäre Netzhautdystrophien“ zugeordnet wurden, werden aufgrund der fehlenden Repräsentativität und statistischen Relevanz für die entsprechenden Erkrankungen in den statistischen Tests nicht beachtet. Bei dieser Gruppe handelte es sich zudem um 6 unabhängige Erkrankungen, welche auch aufgrund ihrer teils lückenhaften Daten für eine Einzelanalyse nicht geeignet waren.

Zur Erfassung der Altersverteilung wurden deskriptive Statistiken wie Mittelwerte, Minima und Maxima genutzt. Des Weiteren wurde die Geschlechterverteilung und die Verteilung der Augenseite tabellarisch dargestellt. Die Messergebnisse der Untersuchungen

wurden ebenfalls als Mittelwerte mit einem 95%-Konfidenzintervall im Format (95%-KI: untere Grenze – obere Grenze) angegeben.

Da die Patientenpopulationen in den Dystrophiegruppen zum Teil nicht sehr groß waren, konnte nicht direkt von einer Normalverteilung der Daten ausgegangen werden. Aus diesem Grund wurde zunächst für alle Kohorten ein Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung etabliert, um die folgenden Signifikanz-Testungen entsprechend anpassen zu können. Anschließend wurden die Patientenpopulationen, die keine Normalverteilung aufwiesen, mittels Mann-Whitney-U-Test für unverbundene Stichproben analysiert und die 2-seitige asymptotische Signifikanz erhoben. Die restlichen Gruppen, welche eine Normalverteilung aufwiesen, wurden mittels t-Test für unverbundene Stichproben untersucht, ebenfalls mit 2-seitiger Signifikanztestung. Als Signifikanzniveau wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p \leq 0,05$  für alle oben genannten statistischen Tests festgelegt. Für Ergebnisse ohne statistische Signifikanz wurde jeweils nur der p-Wert angegeben. Bei signifikanten Ergebnissen im t-Test wurde die Signifikanz im Format ( $p =$  Signifikanz,  $t(df) =$  t-Wert) angegeben, wobei „df“ die Freiheitsgrade der t-Verteilung und der t-Wert die Prüfgröße aus den Mittelwerten, dem Standardfehler und der Stichprobengröße angibt. Signifikante Ergebnisse aus dem Mann-Whitney-U-Test wurden im Format ( $p =$  Signifikanz,  $U =$  U-Statistik,  $Z =$  Z-Statistik) angegeben.

Des Weiteren wurde für die Korrelationsprüfung der Korrelationskoeffizient nach Pearson mit einem Signifikanzniveau von  $p \leq 0,01$  angewandt.

Zur besseren Visualisierung der Daten und Signifikanzen wurden diese für geeignete Gruppen in Boxplots vergleichend dargestellt.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Patientencharakteristika

	Kontrolle n = 41	Makuladystrophie n = 21	RP ohne Ödem n = 21	RP mit Ödem n = 8
Geschlecht				
männlich	14	10	8	3
weiblich	27	11	13	5

Alter in Jahren				
Min.	19	17	21	23
Max.	67	69	77	81
$\bar{X}$	42,7	45,9	47,5	45,8
Untersuchungs- seite				
rechts	19	9	11	4
links	22	12	10	4

Tab. 2: Patientencharakteristika

Die vier statistisch relevanten Gruppen bestanden aus insgesamt 91 Personen. Von diesen waren 35 männlich (38,5 %) und 56 weiblich (61,5 %), wobei sich die meisten Frauen mit 27 (65,9 %) von insgesamt 41 Personen in der Kontrollgruppe befanden.

Der Altersdurchschnitt lag insgesamt bei 44,8 Jahren und spiegelt sich auch in den einzelnen Gruppen wider, wobei der niedrigste Altersdurchschnitt mit 42,7 Jahren in der Kontrollgruppe und der höchste mit 47,5 Jahren in der Patientengruppe „Retinitis pigmentosa“ vorlag. Das niedrigste Alter lag bei 17 und das höchste bei 81 Jahren zum Zeitpunkt der Datenerhebung.

Bezüglich der Seitenverteilung der Untersuchungsseite wurde insgesamt 43 (47,3 %) mal das rechte Auge und 48 (52,7 %) mal das linke Auge ausgewertet.

## 4.2. Krankheitscharakteristika

### 4.2.1. Avaskuläre Zone

Die avaskuläre Zone wurde separat für den superfiziellen vaskulären Komplex (SVC), den intermediären Kapillarplexus (ICP) und den tiefen Kapillarplexus (DCP) in ihrer maximalen vertikalen und horizontalen Ausdehnung vermessen. Zusätzlich wurde die Fläche der avaskulären Zone in den entsprechenden Schichten erfasst.

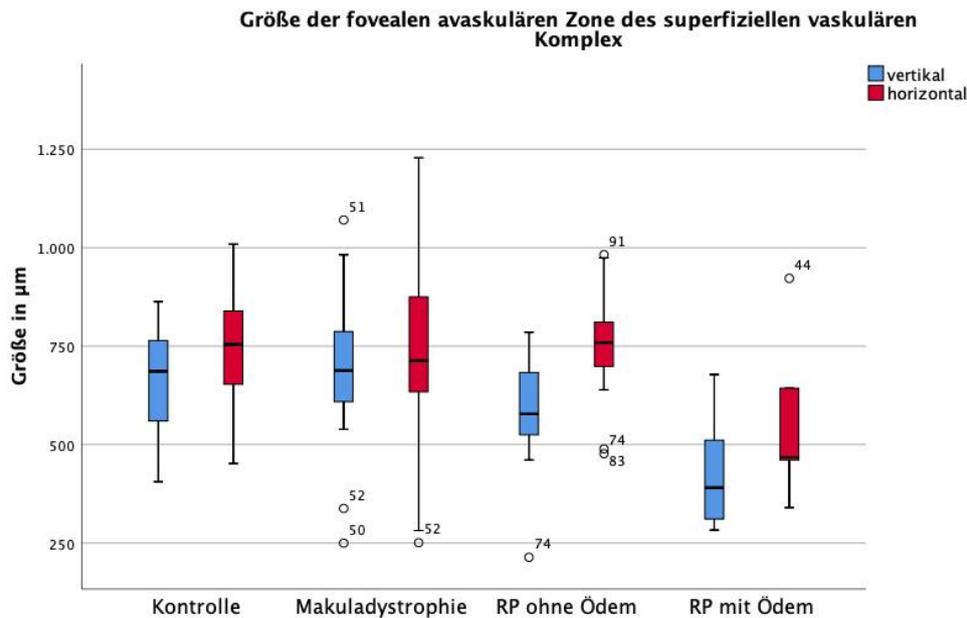


Abb. 5: Größe der avaskulären Zone im superfiziellen vaskulären Komplex. In dieser und den folgenden Abbildungen beschreibt der Kasten des Boxplots den Bereich vom 25. bis 75. Quantil, der schwarze Strich im Kasten den Median, die beiden Antennen (Whisker) die Minima und Maxima. Sofern die Whisker länger als das 1,5-fache des Kastens sind, werden außerhalb liegende Extrema als nummerierte Punkte dargestellt.

Hierbei zeigte sich, dass die avaskuläre Zone des SVC in der Kontrollgruppe (n = 40) im Mittelwert eine vertikale Größe von 658 µm (95%-KI: 621-696 µm; Abb. 5), eine horizontale Größe von 737 µm (95%-KI: 695-778 µm; Abb. 5) und eine Fläche von 0,40 mm<sup>2</sup> (95%-KI: 0,36-0,44 mm<sup>2</sup>; Abb. 6) aufweist. Stellt man diese Messwerte grafisch dar, fällt auf, dass bereits in der Kontrollgruppe die Messwerte durchaus stark variieren können. Betrachtet man nun die Messwerte in der Makuladystrophie-Gruppe (n = 21), lässt bereits die grafische Darstellung vermuten, dass kein signifikanter Unterschied zu gesunden Patienten besteht. Diese Vermutung wird auch durch die Zahlen bestätigt, die durchschnittlich eine vertikale Ausdehnung von 688 µm (95%-KI: 603-773 µm; Abb. 5), eine horizontale Ausdehnung von 746 µm (95%-KI: 633-858 µm; Abb. 5) und eine Fläche von 0,45 mm<sup>2</sup> (95%-KI: 0,33-0,56 mm<sup>2</sup>; Abb. 6) zeigen. Diese Messwerte zeigten vergleichend keinen signifikanten Unterschied (vertikal p = 0,447, horizontal p = 0,873, Fläche p = 0,693) zur Kontrollgruppe. Bei den Retinitis-pigmentosa-Patienten ohne Ödem (RPo-Gruppe) (n = 17) verhält es sich ähnlich. Die horizontale Größe ist mit 747 µm (95%-KI: 675-819 µm; Abb. 5) (p = 0,785) und die Fläche mit 0,35 mm<sup>2</sup> (95%-KI: 0,29-0,42 mm<sup>2</sup>; Abb. 6) (p = 0,242) im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht signifikant verändert. Die vertikale Ausdehnung zeigt sich jedoch mit 585 µm (95%-KI: 514-656 µm; Abb. 5) und

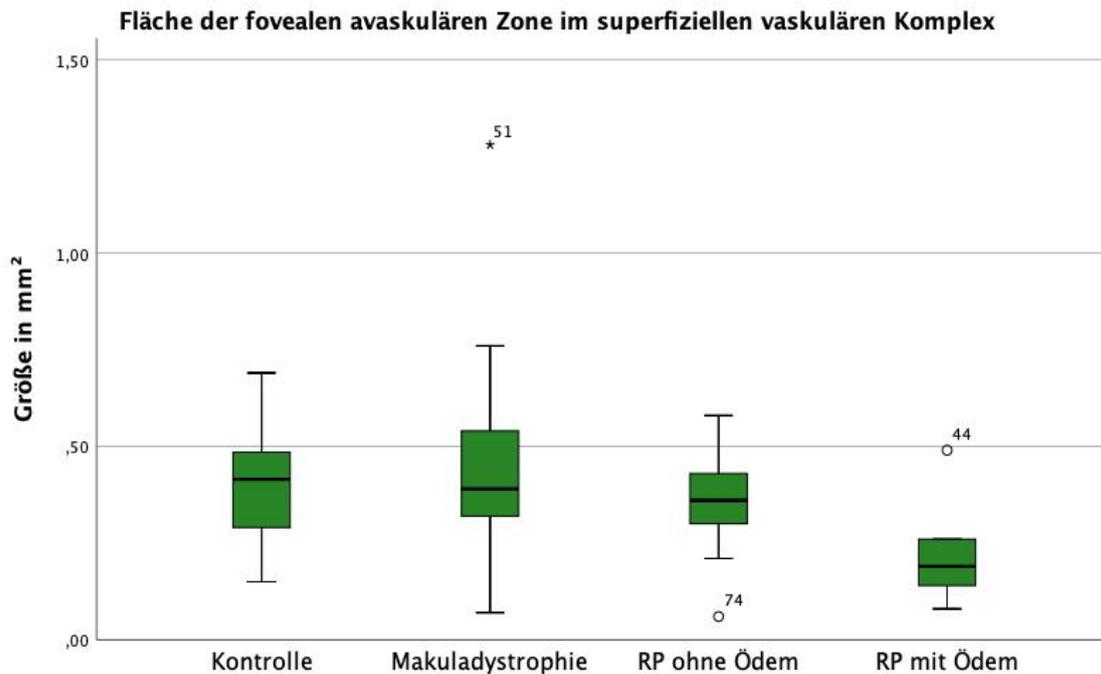


Abb. 6: Fläche der avaskulären Zone im superfiziellen vaskulären Komplex

einem p-Wert von 0,045 ( $t(55) = 2.05$ ) knapp signifikant verkleinert. Die Gruppe der Patienten mit Retinitis pigmentosa mit Ödem (RPM-Gruppe) ( $n = 6$ ) zeigte im Gegensatz zu den anderen Gruppen in allen drei Messwerten im Vergleich zur Kontrollgruppe für den SVC signifikante Unterschiede. Der vertikale Messwert lag bei  $427 \mu\text{m}$  (95%-KI:  $272\text{-}583 \mu\text{m}$ ; Abb. 5) ( $p < 0,001$ ,  $t(44) = 4.38$ ), der horizontale bei  $550 \mu\text{m}$  (95%-KI:  $334\text{-}767 \mu\text{m}$ ; Abb. 5) ( $p = 0,004$ ,  $t(44) = 3.01$ ) und die Fläche war  $0,23 \text{ mm}^2$  (95%-KI:  $0,07\text{-}0,38 \text{ mm}^2$ ; Abb. 6) ( $p = 0,003$ ,  $t(44) = 3.16$ ) groß.

Geht man nun eine Schicht tiefer in den ICP, fällt auf, dass alle erhobenen Parameter der Kontrollgruppe ( $n = 40$ ) im Mittel kleiner sind als im SVC. Die vertikale Größe lag bei  $515 \mu\text{m}$  (95%-KI:  $475\text{-}555 \mu\text{m}$ ; Abb. 7), die horizontale Größe bei  $539 \mu\text{m}$  (95%-KI:  $495\text{-}583 \mu\text{m}$ ; Abb. 7) und die Fläche bei  $0,23 \text{ mm}^2$  (95%-KI:  $0,20\text{-}0,26 \text{ mm}^2$ ; Abb. 8). Vergleicht man diese Werte mit denen für den ICP der Makuladystrophie ( $n = 21$ ) sowie der RPM-Gruppe ( $n = 21$ ), fallen keinerlei signifikante Unterschiede auf. Bei den Makuladystrophie Patienten lag der vertikale Messwert bei  $562 \mu\text{m}$  (95%-KI:  $486\text{-}638 \mu\text{m}$ ; Abb. 7) ( $p = 0,223$ ), der horizontale bei  $588 \mu\text{m}$  (95%-KI:  $508\text{-}669 \mu\text{m}$ ; Abb. 7) ( $p = 0,230$ ) und die Fläche bei  $0,28 \text{ mm}^2$  (95%-KI:  $0,22\text{-}0,35 \text{ mm}^2$ ; Abb. 8) ( $p = 0,156$ ). Die RPO-Gruppe zeigte mit  $558 \mu\text{m}$  (95%-KI:  $485\text{-}631 \mu\text{m}$ ; Abb. 7) ( $p = 0,351$ ) in der Vertikalen,  $590 \mu\text{m}$  (95%-KI:  $530\text{-}649 \mu\text{m}$ ; Abb. 7) ( $p = 0,170$ ) in der Horizontalen und

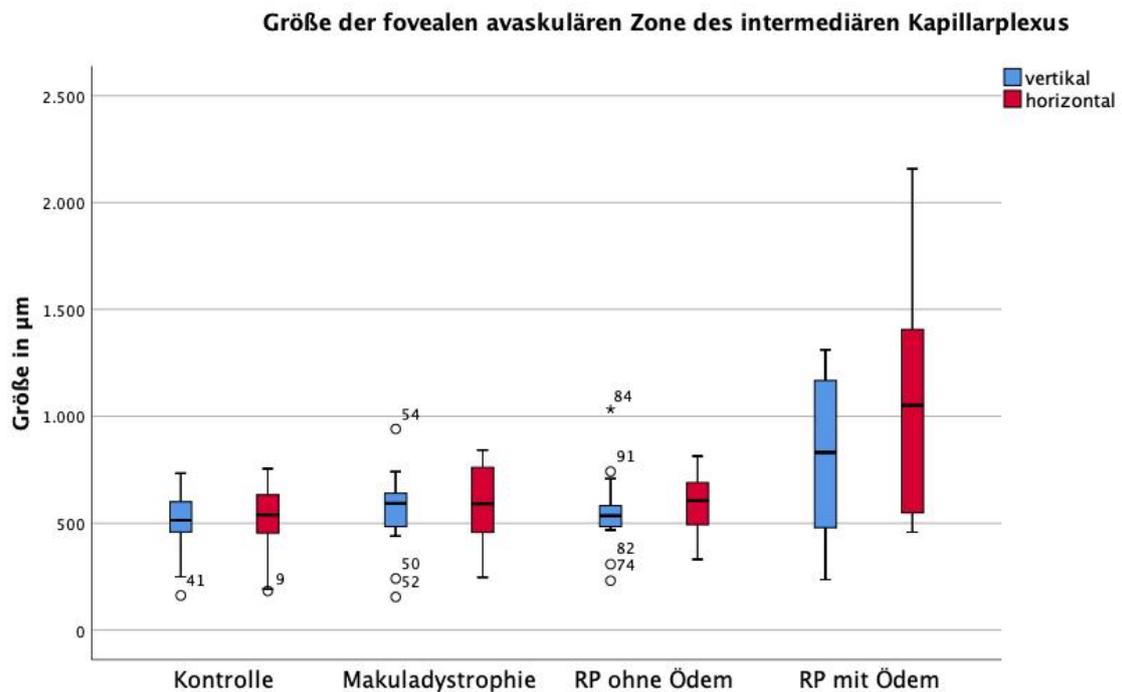


Abb. 7: Größe der avaskulären Zone im intermediären Kapillarplexus

0,27 mm<sup>2</sup> (95%-KI: 0,22-0,32 mm<sup>2</sup>; Abb. 8) ( $p = 0,183$ ) für die Fläche sehr ähnliche Messwerte. Etwas anders verhält es sich in der Rpm-Gruppe ( $n = 8$ ). Hier zeigten sich die Messwerte deutlich erhöht mit einer durchschnittlichen vertikalen Größe von 813 µm (95%-KI: 481-1145 µm; Abb. 7), einer horizontalen Größe von 1079 µm (95%-KI: 593-

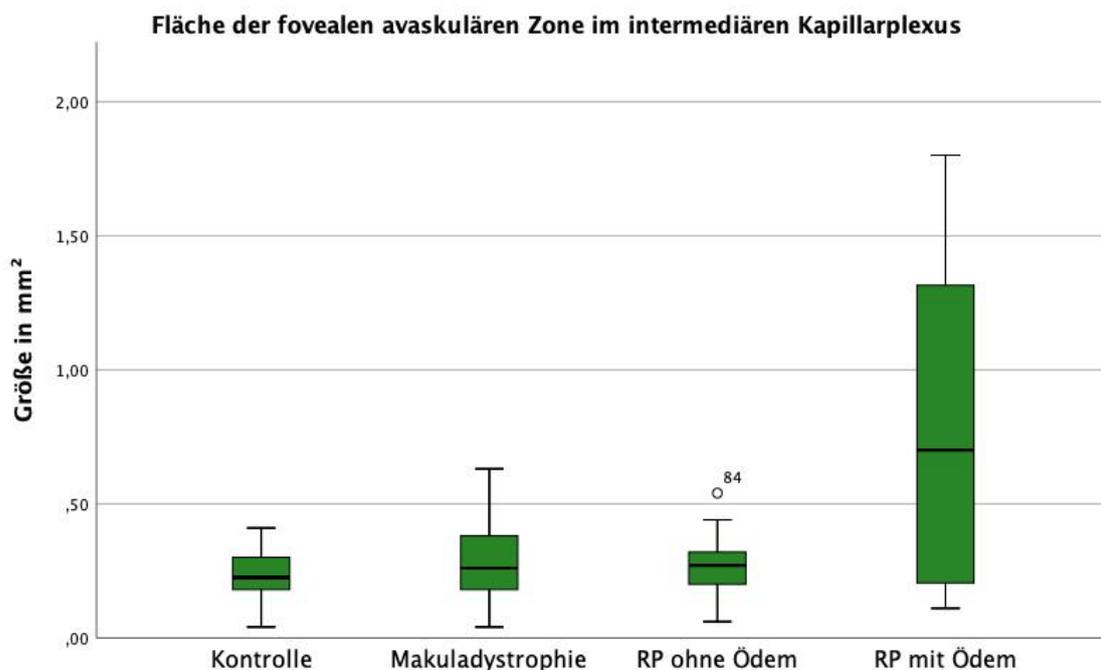


Abb. 8: Fläche der avaskulären Zone im intermediären Kapillarplexus

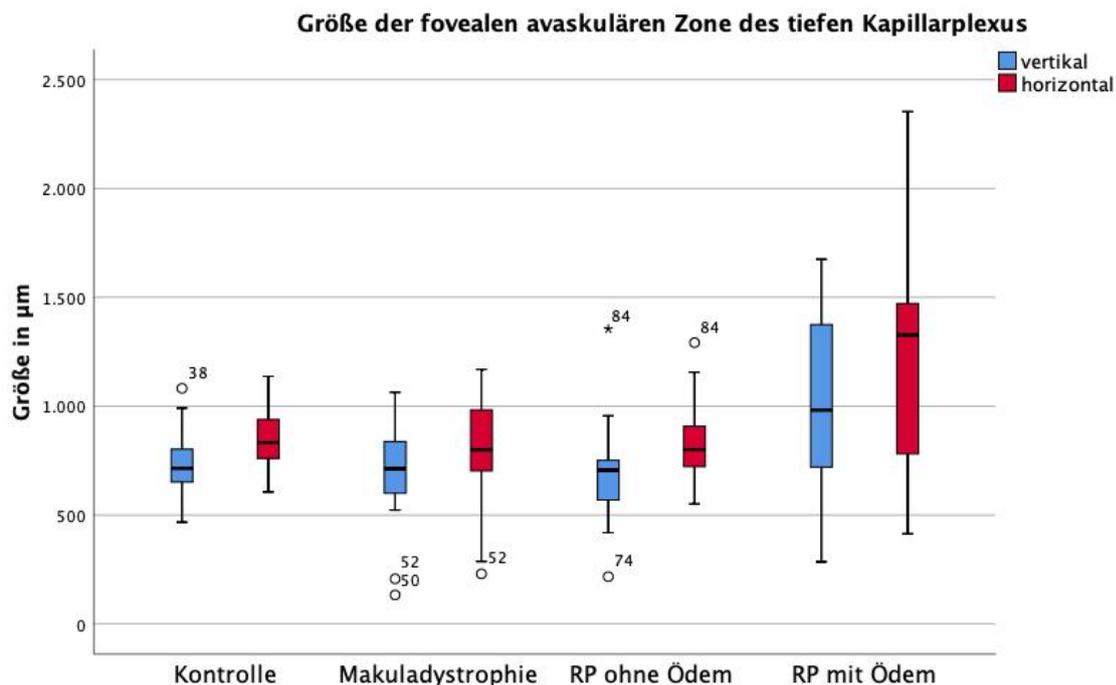


Abb. 9: Größe der avaskulären Zone im tiefen Kapillarplexus

1565 µm; Abb. 7) und einer Fläche von 0,79 mm<sup>2</sup> (95%-KI: 0,26-1,33 mm<sup>2</sup>; Abb. 8). Trotz der deutlichen Abweichung war für den vertikalen Messwert der Unterschied zwar nicht signifikant ( $p = 0,072$ ), der horizontale Messwert ( $p = 0,034$ ,  $t(7.16) = -2.61$ ) und der Messwert für die Fläche ( $p = 0,042$ ,  $t(7.06) = -2.48$ ) jedoch schon. Im DCP zeigte sich die Größe der avaskulären Zone in der Kontrollgruppe ( $n = 40$ ) im Durchschnitt ähnlich groß wie im SVC bzw. etwas größer. Hier lag die vertikale Ausdehnung bei 736 µm (95%-KI: 695-776 µm; Abb. 9), die horizontale Ausdehnung bei 841 µm (95%-KI: 799-884 µm; Abb. 9) und die Fläche bei 0,50 mm<sup>2</sup> (95%-KI: 0,46-0,55 mm<sup>2</sup>; Abb. 10). Ähnlich wie im ICP zeigten sich die Messwerte in der Makuladystrophie-Gruppe ( $n = 21$ ) und in der RPo-Gruppe ( $n = 20$ ) durchschnittlich nicht signifikant abweichend von den Kontrollwerten. Die Messwerte der Makuladystrophie-Gruppe lagen bei 701 µm (95%-KI: 596-807 µm; Abb. 9) ( $p = 0,534$ ) für die Vertikale, 798 µm (95%-KI: 684-911 µm; Abb. 9) ( $p = 0,460$ ) für die Horizontale und 0,48 mm<sup>2</sup> (95%-KI: 0,37-0,60 mm<sup>2</sup>; Abb. 10) ( $p = 0,736$ ) für die Fläche. Die gemessenen Größen der RPo-Gruppe wichen mit 691 µm (95%-KI: 586-796 µm; Abb. 9) ( $p = 0,224$ ) vertikal, 823 µm (95%-KI: 734-911 µm; Abb. 9) ( $p = 0,657$ ) horizontal ebenfalls kaum von denen der gesunden Patienten ab. Der Mittelwert der Fläche war mit 0,48 mm<sup>2</sup> (95%-KI: 0,35-0,60 mm<sup>2</sup>; Abb. 10) ( $p = 0,185$ ) identisch mit der der Makuladystrophie-Gruppe. Die Rpm-Gruppe ( $n = 8$ ) zeigte, wie

bereits im ICP, auch im DCP deutlich erhöhte Messwerte für die Vertikale mit 1014  $\mu\text{m}$  (95%-KI: 627-1401  $\mu\text{m}$ ; Abb. 9), 1241  $\mu\text{m}$  (95%-KI: 743-1739  $\mu\text{m}$ ; Abb. 9) für die Horizontale und 1,16  $\text{mm}^2$  (95%-KI: 0,43-1,90  $\text{mm}^2$ ; Abb. 10) für die Fläche der avaskulären Zone. Im Gegensatz zum ICP waren hier jedoch die Unterschiede nicht signifikant (vertikal  $p = 0,134$ , horizontal  $p = 0,100$ , Fläche  $p = 0,072$ ).

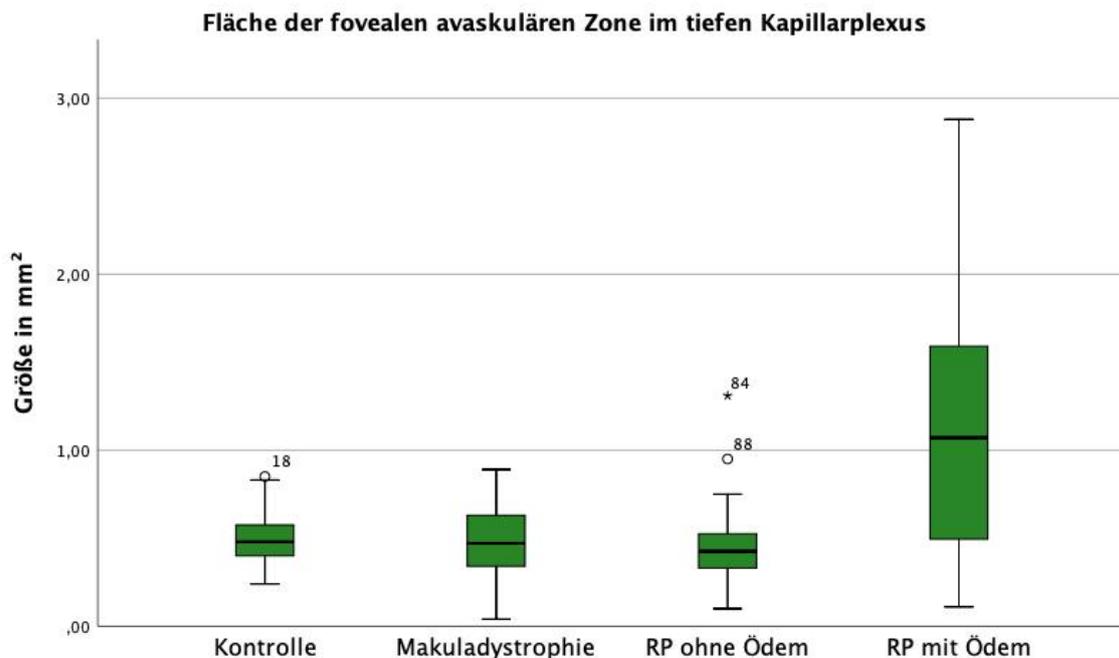


Abb. 10: Fläche der avaskulären Zone im tiefen Kapillarplexus

#### 4.2.2. Netzhautdicke

Bei der Akquirierung der OCT-A-Bilder kann die Untersuchungssoftware neben den B-Bildern und den En-Face-Angiografien der diversen Netzhautschichten auch die Dicke der Netzhaut ermitteln. Für die Fälle in dieser Arbeit wurde der Bildwinkel der OCT-A auf 10° eingestellt, was einem quadratischen Bildausschnitt von 3,2x3,2 mm entspricht. Dieser Ausschnitt wurde von der Software, bzw. bei fälschlicher automatischer Ausrichtung manuell, auf die Fovea centralis zentriert und in fünf Sektoren unterteilt (nasal, temporal, zentral, kranial und kaudal). Anschließend errechnet die Software für die einzelnen Sektoren die durchschnittliche Netzhautdicke, wobei die innere Grenzmembran und die Basalmembran als Grenzen für diese Berechnung dienen.

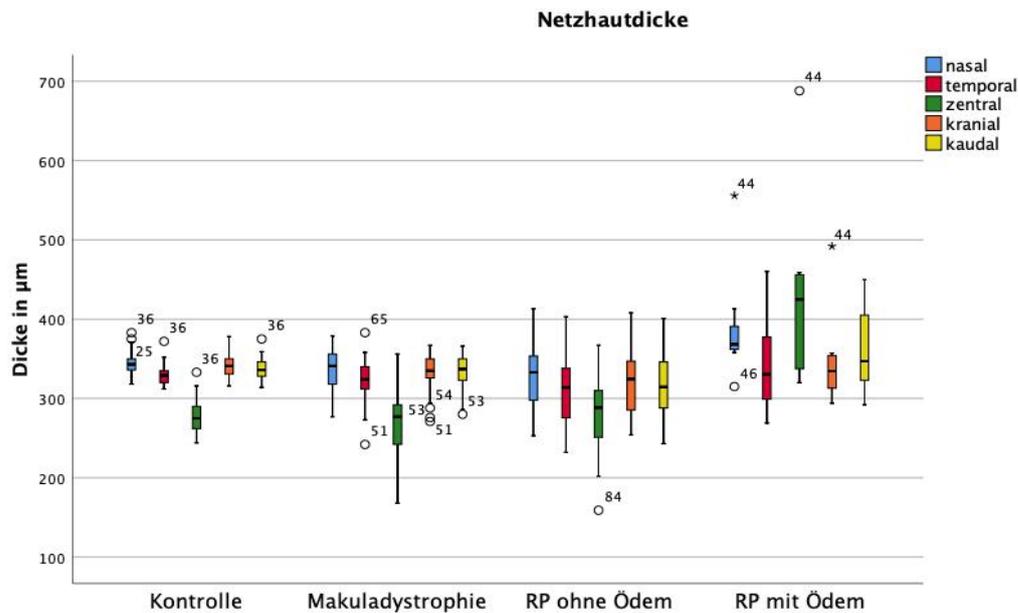


Abb. 11: Dicke der Netzhaut in Bezug auf die unterschiedlichen Sektoren und Untersuchungsgruppen

Betrachtet man nun Abb. 11, kann man in der Kontrollgruppe (n = 41) erkennen, dass die Sektoren nasal ( $\bar{X} = 344 \mu\text{m}$ , 95%-KI: 340-348  $\mu\text{m}$ ; Abb. 11), kranial ( $\bar{X} = 342 \mu\text{m}$ , 95%-KI: 338-346  $\mu\text{m}$ ; Abb. 11) und kaudal ( $\bar{X} = 338 \mu\text{m}$ , 95%-KI: 333-342  $\mu\text{m}$ ; Abb. 11) eine relativ einheitliche Dicke aufweisen. Der temporale Sektor ( $\bar{X} = 330 \mu\text{m}$ , 95%-KI: 326-334  $\mu\text{m}$ ; Abb. 11) zeigt sich geringfügig dünner, wohingegen der zentrale Sektor ( $\bar{X} = 277 \mu\text{m}$ , 95%-KI: 271-283  $\mu\text{m}$ ; Abb. 11) eine deutlich geringere Dicke aufweist.

Vergleicht man die Gruppen der Makuladystrophien (n = 21) und der Retinitis-pigmentosa-Patienten ohne Ödem (n = 21) mit der Kontrollgruppe, fällt grafisch in Abb. 11 ein ähnliches Muster auf. Bei den Makuladystrophie-Patienten lag die Netzhautdicke im Mittel bei 335  $\mu\text{m}$  (95%-KI: 322-349  $\mu\text{m}$ ; Abb. 11) nasal, 322  $\mu\text{m}$  (95%-KI: 308-336  $\mu\text{m}$ ; Abb. 11) temporal, 269  $\mu\text{m}$  (95%-KI: 250-288  $\mu\text{m}$ ; Abb. 11) zentral und 331  $\mu\text{m}$  für den kranialen (95%-KI: 318-344  $\mu\text{m}$ ; Abb. 11) und kaudalen (95%-KI: 319-343  $\mu\text{m}$ ; Abb. 11) Sektor. Keiner dieser leichten Unterschiede war statistisch signifikant bei p-Werten von p = 0,312 für den kranialen bis p = 0,829 für den kaudalen Sektor. Allerdings ist für alle Werte und insbesondere für die zentrale Netzhautdicke die Variabilität deutlich höher. Die Retinitis-pigmentosa-Patienten ohne Ödem zeigten für den nasalen mit 331  $\mu\text{m}$  (95%-KI: 311-352  $\mu\text{m}$ ; Abb. 11) (p = 0,064), den zentralen mit 281  $\mu\text{m}$  (95%-KI: 259-304  $\mu\text{m}$ ; Abb. 11) (p = 0,623), den kranialen mit 323  $\mu\text{m}$  (95%-KI: 303-343  $\mu\text{m}$ ;

Abb. 11) ( $p = 0,066$ ) und den kaudalen Sektor mit  $319 \mu\text{m}$  (95%-KI:  $300\text{-}338 \mu\text{m}$ ; Abb. 11) ( $p = 0,068$ ) ebenfalls, jedoch nur knapp über dem Signifikanzniveau, keine signifikanten Abweichungen von den gesunden Patienten. Lediglich der temporale Sektor zeigte eine signifikant ( $p = 0,040$ ,  $U = 276.50$ ,  $Z = -2,052$ ) verringerte Netzhautdicke mit  $312 \mu\text{m}$  (95%-KI:  $290\text{-}333\mu\text{m}$ ; Abb. 11). Allerdings ist auch hier für alle Werte die Variabilität deutlich höher als in der Kontrollgruppe.

Bei der RPM-Gruppe ( $n = 8$ ) zeigte sich nicht das zuvor beschriebene Muster. Hier lagen für den nasalen mit  $389 \mu\text{m}$  (95%-KI:  $329\text{-}450 \mu\text{m}$ ; Abb. 11) ( $p = 0,004$ ,  $U = 57.50$ ,  $Z = -2.883$ ) und den zentralen Sektor mit  $431 \mu\text{m}$  (95%-KI:  $332\text{-}529 \mu\text{m}$ ; Abb. 11) ( $p < 0,001$ ,  $U = 1.00$ ,  $Z = -4.410$ ) signifikante Netzhautverdickungen vor. Die restlichen Sektoren zeigten sich mit  $343 \mu\text{m}$  (95%-KI:  $292\text{-}394 \mu\text{m}$ ; Abb. 11) für temporal,  $349 \mu\text{m}$  (95%-KI:  $297\text{-}400 \mu\text{m}$ ; Abb. 11) für kranial und  $361 \mu\text{m}$  (95%-KI:  $313\text{-}410 \mu\text{m}$ ; Abb. 11) für kaudal zwar auch verdickt, jedoch ohne statistische Signifikanz ( $p = 0,892$  temporal,  $p = 0,473$  kranial,  $p = 0,379$  kaudal).

### 4.2.3. Perfusionsanalyse

Wie unter 1.5.2 bereits beschrieben nutzt die OCT-A die repetitive Erhebung vieler normaler OCT-Schnittbilder der Netzhaut, um das Kapillarnetz und somit die Perfusion

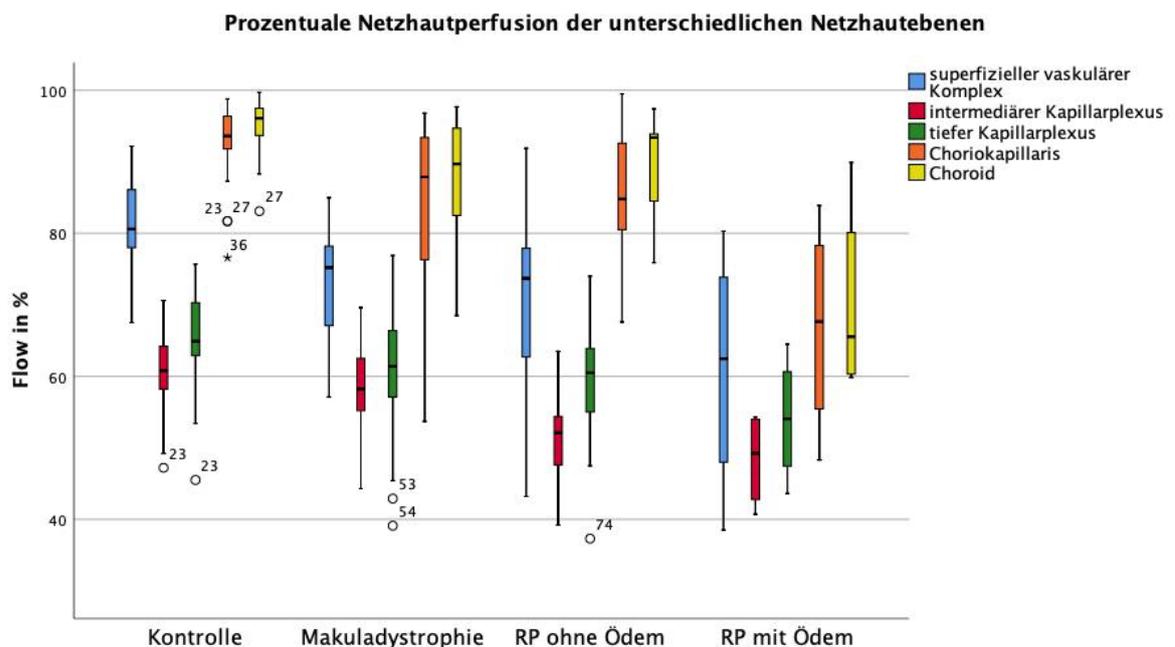


Abb. 12: Übersicht der Ergebnisse der retinalen prozentualen Perfusionsanalyse

(Flow) der Netzhautschichten darzustellen. Die so gewonnenen Bilder wurden nun mittels Bildbearbeitungssoftware auf die prozentuale Gewebeperfusion (P%) (prozentualer Anteil der Pixel, die im OCT-A-Bild über dem Cut-off-Wert liegen), die mittlere Perfusionsintensität ( $\bar{X}$ ), sowie die mediane Perfusionsintensität ( $\tilde{X}$ ) analysiert. Hierbei beschreiben die Perfusionsintensitäten die mittlere bzw. mediane Graustufe des OCT-A-Bildes, dessen Wert zwischen 0 (schwarz) und 255 (weiß) liegt. Das bedeutet: Je höher der Wert der Perfusionsintensität, desto höher ist auch der mittlere bzw. mediane Blutfluss im Gewebe. Abb. 12 gibt einen Überblick der prozentualen Gewebeperfusion.

Betrachtet man nun die Ergebnisse für die Kontrollgruppe (n = 41), von der innersten (SVC) zur äußersten (Choroid, CD) Schicht, ist zu erkennen, dass sich durchaus deutliche Unterschiede bezüglich der Perfusion der unterschiedlichen Schichten feststellen lassen. Im SVC lag die Perfusion P% bei 80,9 %,  $\bar{X}$  bei 99,1 und  $\tilde{X}$  bei 75 (95%-KI: P% = 78,9-82,9 %;  $\bar{X}$  = 96,9-101,3;  $\tilde{X}$  = 72-78; Abb. 12). Die beiden tieferen Schichten, ICP und DCP, zeigen eine im Vergleich zum SVC geringere Perfusion mit P% = 61,1 %,  $\bar{X}$  = 84,6 und  $\tilde{X}$  = 69 im ICP (95%-KI: P% = 59,4-62,7 %;  $\bar{X}$  = 82,5-86,6;  $\tilde{X}$  = 67-71; Abb. 12), sowie P% = 65,7 %,  $\bar{X}$  = 89,4 und  $\tilde{X}$  = 73 im DCP (95%-KI: P% = 63,8-67,5 %;  $\bar{X}$  = 87,0-91,8;  $\tilde{X}$  = 70-75; Abb. 12). Im Gegensatz hierzu zeigte sich die Perfusion in den beiden äußersten Schichten am höchsten. Hier lag die Perfusion in der Choriokapillar

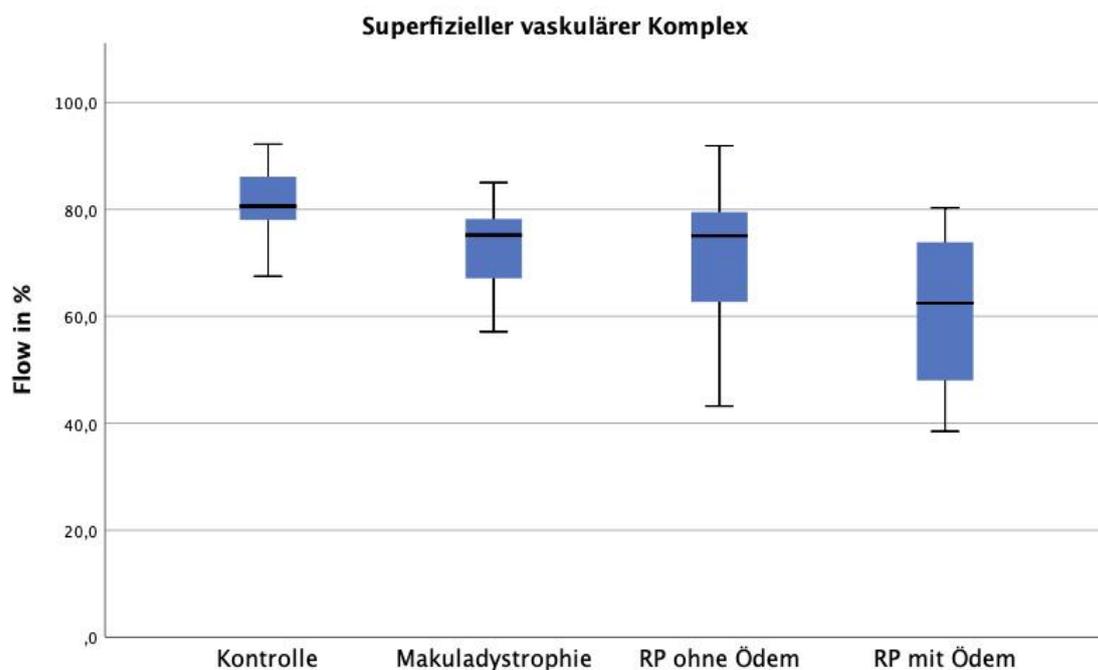


Abb. 13: Prozentuale Gewebeperfusion des SVC

(CC) bei  $P\% = 93,2\%$ ,  $\bar{X} = 80,6$  und  $\tilde{X} = 75$  (95%-KI:  $P\% = 91,6-94,7\%$ ;  $\bar{X} = 76,1-85,2$ ;  $\tilde{X} = 70-80$ ; Abb. 12) und im CD nochmals geringfügig höher bei  $P\% = 95,1\%$ ,  $\bar{X} = 90,1$  und  $\tilde{X} = 81$  (95%-KI:  $P\% = 94,0-96,2\%$ ;  $\bar{X} = 85,3-94,8$ ;  $\tilde{X} = 76-87$ ; Abb. 12). Vergleicht man nun schichtweise die Ergebnisse der anderen Patientengruppen mit der Kontrollgruppe, fällt auf, dass die Perfusion bei den erkrankten Augen reduziert ist. Im SVC zeigte sich bei den Patienten mit Makuladystrophie ( $n = 21$ ) eine Verminderung der Durchblutung auf  $P\% = 72,8\%$  (95%-KI:  $69,2-76,4\%$ ; Abb. 13), wobei  $\bar{X} = 99,4$  und  $\tilde{X} = 74$  (95%-KI:  $\bar{X} = 95,3-103,5$ ;  $\tilde{X} = 69-79$ ; Abb. 13) nahezu unverändert blieben. Dies spiegelt sich auch in den Signifikanzen wider, da nur die prozentuale Gewebepfusion ( $P\%$ ) mit  $p < 0,001$  ( $t(60) = 4.41$ ) signifikant vermindert ist ( $\bar{X} p = 0,911$ ;  $\tilde{X} p = 0,711$ ). Ähnliche Ergebnisse zeigt die RPo-Gruppe ( $n = 13$ ) mit einer Perfusionsminderung von  $P\% = 70,6\%$  (95%-KI:  $61,1-80,2\%$ ; Abb. 13), bei nur gering verminderten  $\bar{X} = 93,3$  und  $\tilde{X} = 68$  (95%-KI:  $\bar{X} = 84,6-102,0$ ;  $\tilde{X} = 59-77$ ; Abb. 13). Aufgrund der stärkeren Streuung der Messwerte lag die Signifikanz für  $P\%$  bei  $p = 0,038$  ( $t(14.50) = 2.29$ ) und für die nicht signifikant verminderten Werte  $\bar{X}$  bei  $p = 0,369$  und  $\tilde{X}$  bei  $p = 0,123$ . In der Rpm-Gruppe ( $n = 4$ ) zeigten sich mit  $P\% = 60,9\%$ ,  $\bar{X} = 85,2$  und  $\tilde{X} = 61$  (95%-KI:  $P\% = 32,9-89,0\%$ ;  $\bar{X} = 60,4-110,0$ ;  $\tilde{X} = 40-82$ ; Abb. 13) alle Messwerte im Vergleich zur Kontrolle deutlich reduziert. Aufgrund der breiten Streuung und geringen Fallzahl war jedoch nur die

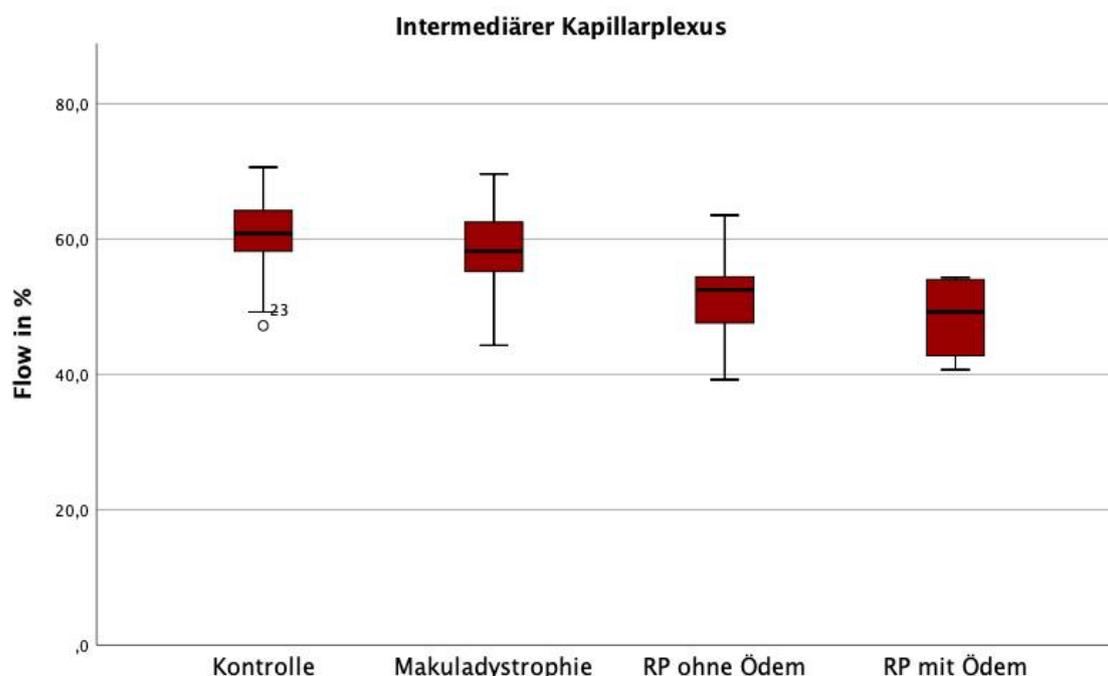


Abb. 14: prozentuale Gewebepfusion des ICP

mediane Perfusion  $\tilde{X}$  mit  $p = 0,006$  ( $t(43) = 2.91$ ) signifikant vermindert ( $P\% p = 0,107$ ;  $\bar{X} p = 0,086$ ). Im ICP verhält es sich ähnlich. Hier ist in der Gruppe der Makuladystrophie-Patienten ( $n = 21$ ) die prozentuale Perfusion mit  $P\% = 58,3 \%$  (95%-KI: 55,6-61,0 %; Abb. 14) vermindert,  $\bar{X} = 87,9$  und  $\tilde{X} = 69$  (95%-KI:  $\bar{X} = 85,2-90,6$ ;  $\tilde{X} = 66-72$ ; Abb. 14) jedoch kaum reduziert. Trotz des verminderten Messwerts für  $P\%$  zeigt sich mit  $p = 0,067$  knapp kein signifikantes Ergebnis, genauso wie für  $\bar{X}$  mit  $p = 0,072$  und  $\tilde{X}$  mit  $p = 0,946$ . Die Patienten der RPo-Gruppe ( $n = 18$ ) wiesen im Mittelwert eine signifikant ( $p < 0,001$ ,  $t(57) = 5.74$ ) verminderte prozentuale Perfusion mit  $P\% = 51,9 \%$  (95%-KI: 48,9-55,1 %; Abb. 14) auf, die mittlere und mediane Perfusionsintensität waren mit  $\bar{X} = 85,8$  und  $\tilde{X} = 65$  (95%-KI:  $\bar{X} = 80,9-90,7$ ;  $\tilde{X} = 60-69$ ; Abb. 14) wie in der Makuladystrophie-Gruppe nicht signifikant verändert ( $p = 0,631$  für  $\bar{X}$ ;  $p = 0,055$  für  $\tilde{X}$ ). Für die Rpm-Gruppe ( $n = 4$ ) zeigte sich eine nochmals verringerte Durchblutung von  $P\% = 48,4 \%$  (95%-KI: 37,7-59,1 %; Abb. 14) mit guter Signifikanz ( $p < 0,001$ ,  $t(43) = 4.50$ ). Die Perfusionsintensitäten zeigten sich wie bereits in den Gruppen zuvor mit  $\bar{X} = 87,3$  und  $\tilde{X} = 65$  (95%-KI:  $\bar{X} = 65,9-108,7$ ;  $\tilde{X} = 48-82$ ; Abb. 14) ohne signifikante Veränderung ( $p = 0,714$  für  $\bar{X}$ ,  $p = 0,271$  für  $\tilde{X}$ ).

Geht man nun eine weitere Schicht nach außen, in den DCP, zeigt sich nun ein deutlicheres Muster, welches bereits in Abb. 15 erkennbar wird. Für die Gruppe der

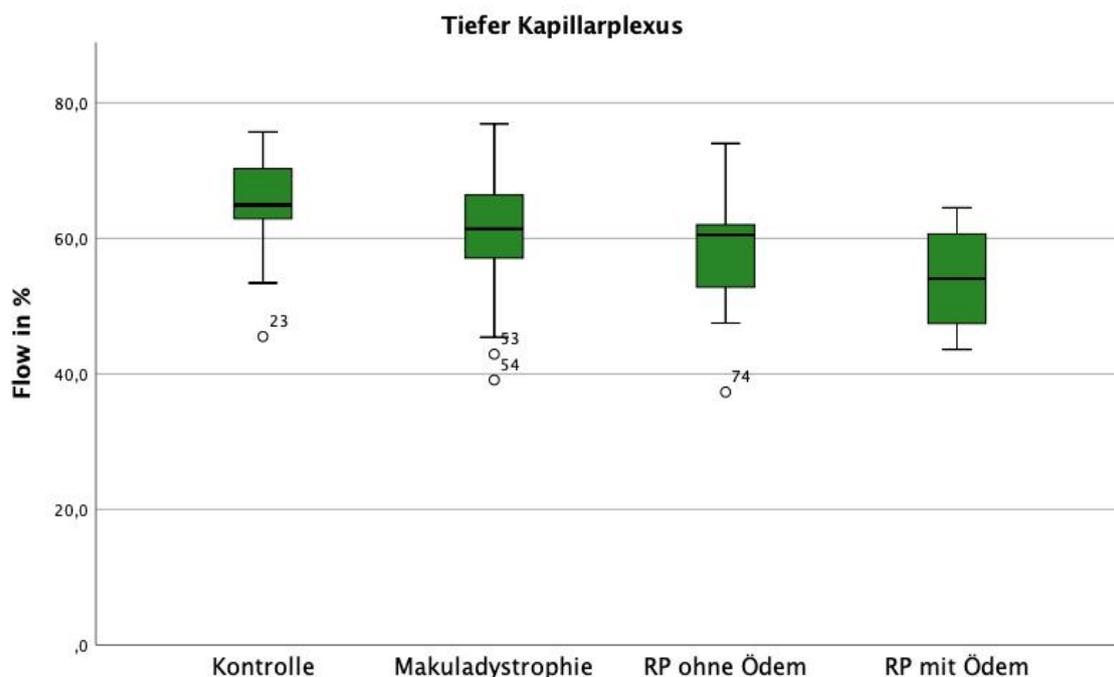


Abb. 15: prozentuale Gewebepfusion des DCP

Makuladystrophien (n = 21) zeigt sich, dass die Gewebedurchblutung P% auf 60,2 % (95%-KI: 55,9-64,6 %; Abb. 15) mit einem p-Wert von  $p = 0,015$  ( $U = 267.50$ ,  $Z = -2.425$ ) signifikant reduziert ist, was sich jedoch nicht in  $\bar{X}$  mit 90,0 (95%-KI: 85,1-94,8; Abb. 15) und  $\tilde{X}$  mit 71 (95%-KI: 66-76; Abb. 15) widerspiegelt ( $p = 0,810$  für  $\bar{X}$ ,  $p = 0,512$  für  $\tilde{X}$ ). Ähnlich verhält es sich in der RPo-Gruppe (n = 17), bei der sich die prozentuale Perfusion P% mit 57,7 % (95%-KI: 53,2-62,3 %; Abb. 15) ebenfalls signifikant ( $p < 0,001$ ,  $U = 135.50$ ,  $Z = -3.639$ ) reduziert zeigt,  $\bar{X}$  und  $\tilde{X}$  mit 88,2 bzw. 68 (95%-KI:  $\bar{X} = 80,6-95,8$ ;  $\tilde{X} = 61-76$ ; Abb. 15) jedoch keine signifikanten Änderungen aufweisen ( $p = 0,752$  für  $\bar{X}$ ,  $p = 0,265$  für  $\tilde{X}$ ). In der Rpm-Gruppe (n = 4) war die prozentuale Gewebepfusion nochmals deutlicher verringert auf  $P\% = 54,1\%$  (95%-KI: 40,0-68,1 %; Abb. 15) ( $p = 0,013$ ,  $U = 22.00$ ,  $Z = -2.393$ ). Aber auch hier zeigte sich die mittlere und mediane Perfusionsintensität mit  $\bar{X} = 86,6$  (95%-KI: 66,0-107,2; Abb. 15) und  $\tilde{X} = 65$  (95%-KI: 42-87; Abb. 15) nicht signifikant vermindert ( $p = 0,516$  für  $\bar{X}$ ,  $p = 0,092$  für  $\tilde{X}$ ).

Die Choriokapillaris und das Choroid sind die äußersten untersuchten Schichten und zeigen ähnliche Ergebnisse wie der DCP. In der Choriokapillaris der Makuladystrophie-Gruppe zeigte sich die Perfusion P% mit einer Signifikanz von  $p = 0,001$  ( $U = 201.00$ ,  $Z = -3.414$ ) auf 84,6 % (95%-KI: 79,7-89,6 %; Abb. 16) vermindert, während die

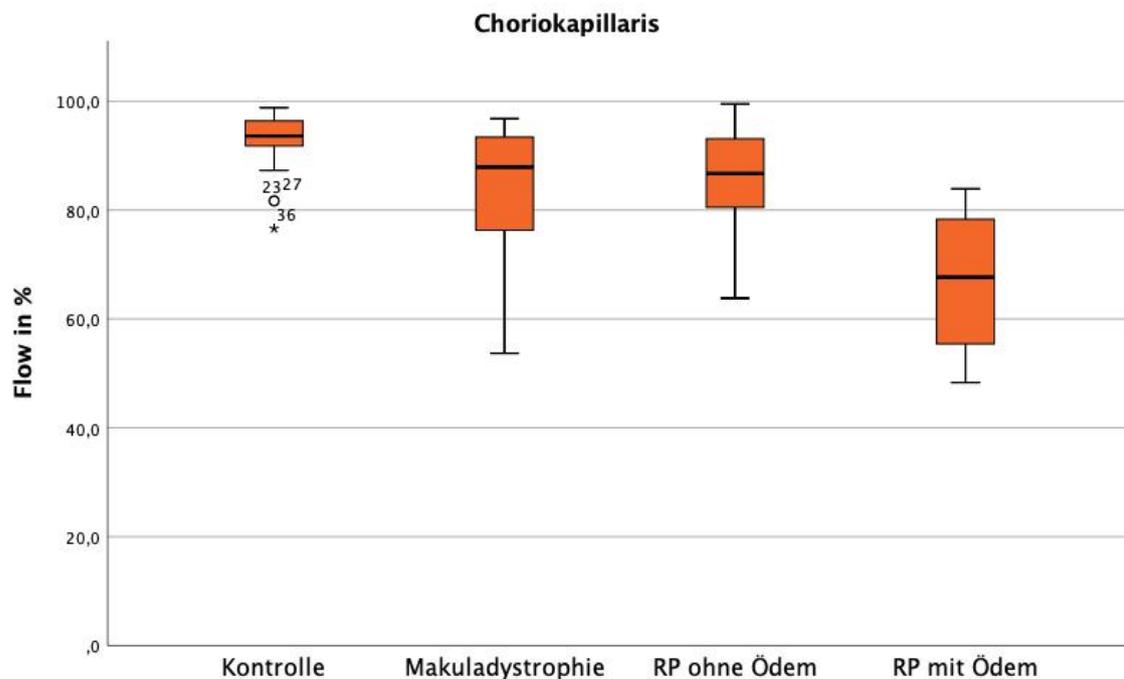


Abb. 16: prozentuale Gewebepfusion der CC

Durchblutungsintensitäten mit  $p = 0,712$  für  $\bar{X}$  mit 82,1 (95%-KI: 75,2-89,0; Abb. 16) und  $p = 0,817$  für  $\tilde{X}$  mit 74 (95%-KI: 67-82; Abb. 16) keine signifikanten Änderungen zeigten. Die Messwerte aus der RPo-Gruppe ( $n = 18$ ) zeigten sich im Mittel nahezu identisch mit der Makuladystrophie-Gruppe. Hier war die prozentuale Perfusion ebenfalls signifikant ( $p = 0,002$ ,  $U = 184.00$ ,  $Z = -3.046$ ) auf 85,6 % (95%-KI: 80,8-90,4 %; Abb. 16) reduziert. Die Perfusionsintensitäten waren mit  $\bar{X} = 82,6$  (95%-KI: 71,4-93,7; Abb. 16) und  $\tilde{X} = 75$  (95%-KI: 62-87; Abb. 16) ebenfalls nicht signifikant verändert bei  $p$ -Werten von  $p = 0,921$  bzw.  $p = 0,575$ . Für die Rpm-Gruppe ( $n = 4$ ) zeigte sich hingegen nochmals eine deutlichere Perfusionsminderung auf  $P\% = 66,9\%$  (95%-KI: 42,8-91,0 %; Abb. 16) mit einer Signifikanz von  $p < 0,001$  ( $U = 3.00$ ,  $Z = -3.151$ ). Trotzdem blieben die Perfusionsintensitäten nicht signifikant ( $p = 0,186$  für  $\bar{X}$ ,  $p = 0,063$  für  $\tilde{X}$ ) vermindert mit  $\bar{X} = 70,0$  bzw.  $\tilde{X} = 59$  (95%-KI:  $\bar{X} = 34,2-105,8$ ;  $\tilde{X} = 26-93$ ; Abb. 16).

Das Choroid zeigt für die Makuladystrophien ( $n = 21$ ) ebenfalls eine signifikante ( $p < 0,001$ ,  $U = 193.00$ ,  $Z = -3.533$ ) Perfusionsverminderung von  $P\%$  auf 88,2 % (95%-KI: 84,6-91,8 %; Abb. 17), während  $\bar{X}$  und  $\tilde{X}$  mit 87,9 und 78 (95%-KI:  $\bar{X} = 80,9-95,0$ ;  $\tilde{X} = 69-86$ ; Abb. 17) keine Signifikanz ( $p = 0,605$  für  $\bar{X}$ ,  $p = 0,403$  für  $\tilde{X}$ ) in ihren Änderungen zeigen. Ähnlich verhält es sich in der Gruppe der Retinitis-pigmentosa-Patienten ohne Ödem ( $n = 18$ ). Hier zeigte sich die prozentuale Gewebepfusion  $P\%$  bei 87,3 % (95%-KI: 82,3-92,4 %; Abb. 17) mit einer Signifikanz von  $p = 0,001$  ( $U = 164.00$ ,

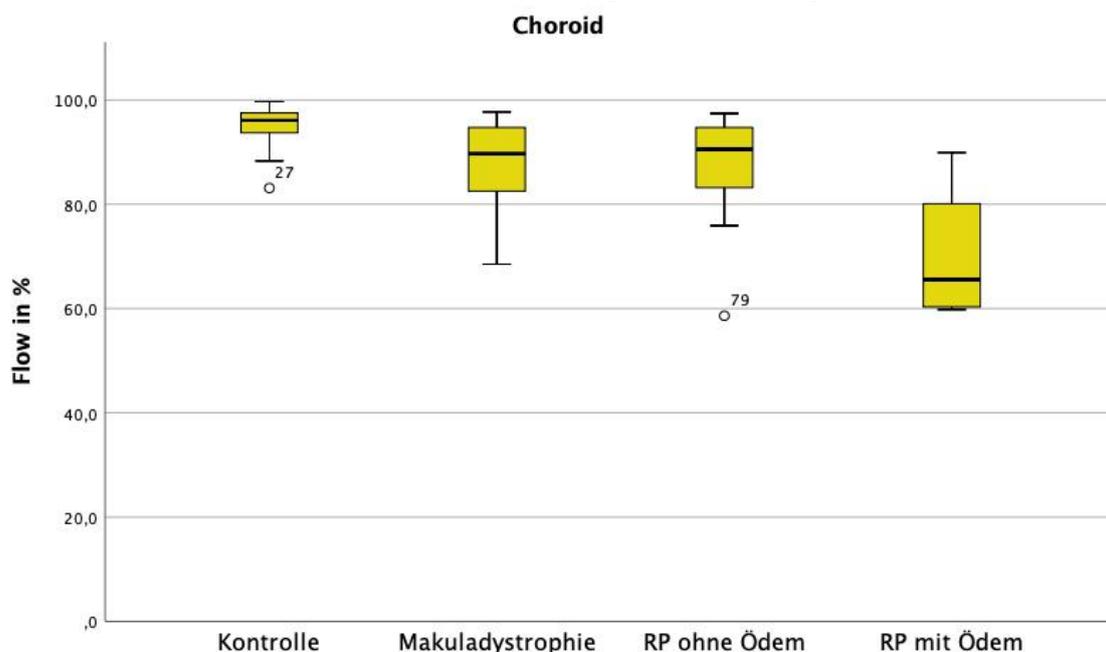


Abb. 17: Prozentuale Gewebepfusion des CD

$Z = -3.376$ ). Die Perfusionsintensitäten zeigten sich mit  $\bar{X} = 87,2$  und  $\tilde{X} = 77$  (95%-KI:  $\bar{X} = 79,1-95,3$ ;  $\tilde{X} = 67-87$ ; Abb. 17) wie in der Makuladystrophie-Gruppe vermindert, jedoch ohne Signifikanz mit  $p = 0,509$  und  $p = 0,357$ . Wie in den Schichten zuvor zeigte die Gruppe der Retinitis-pigmentosa-Patienten mit Makulaödemen ( $n = 4$ ) erneut die am stärksten ausgeprägte Perfusionsminderung mit  $P\% = 70,2\%$  (95%-KI:  $48,0-92,4\%$ ; Abb. 17) und einer Signifikanz von  $p < 0,001$  ( $U = 4.00$ ,  $Z = -3.112$ ). Auch die mittlere und mediane Perfusionsintensität zeigte sich reduziert mit  $\bar{X} = 75,3$  und  $\tilde{X} = 60$  (95%-KI:  $\bar{X} = 46,9-103,6$ ,  $\tilde{X} = 32-88$ ; Abb. 17), wobei die mittlere Perfusionsintensität knapp keine signifikante Reduktion zeigte ( $p = 0,069$ ), die mediane Perfusionsintensität jedoch schon ( $p = 0,046$ ,  $U = 32.50$ ,  $Z = -1.976$ ).

#### 4.2.4. Zentrale Defektgröße-Perfusion-Korrelation

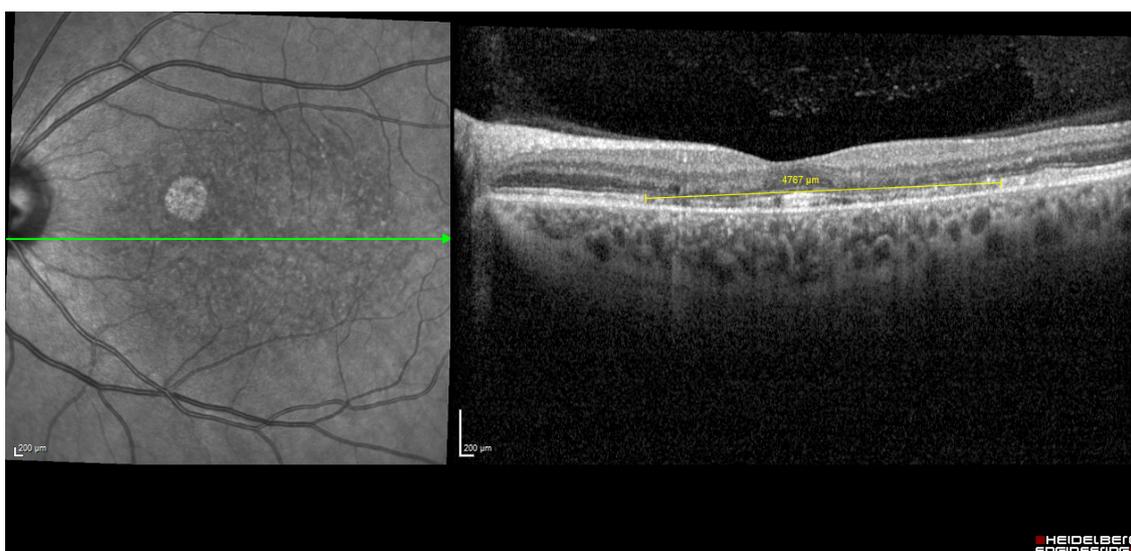


Abb. 18: Beispiel der zentralen Defektgröße bei einer Patientin mit Makuladystrophie

Wie bereits unter 3.1. erwähnt, wurde nach erster Sichtung der Daten ein Parameter für die Augen mit Erkrankungen nacherhoben. Hier wurde das am selben Tag der OCT-A-Untersuchung akquirierte OCT-Übersichtsbild der Makula genutzt und der zentrale B-Scan durch die Fovea centralis analysiert. Dabei wurde in diesem Schnittbild für die Gruppe der Makuladystrophien die maximale Defektgröße der äußeren Netzhautschichten auf der Ebene der ellipsoiden Zone bzw. für die Gruppe der Retinitis-pigmentosa-Patienten ohne Ödem die maximale Größe der noch erhaltenen äußeren Netzhautschichten auf der Ebene der ellipsoiden Zone erfasst (Abb. 18). Die Nacherhebung dieses Parameters wurde durchgeführt, da die Perfusionsminderung in den OCT-A-Bildern in den

inneren Schichten der Netzhaut, der Choriokapillaris und der Aderhaut zu finden waren, bei den Netzhautdystrophien aber initial die äußeren Netzhautschichten betroffen sind. Dieses Erkenntnis deckte sich zwar anschließend mit den in 5.3. erwähnten Ergebnissen anderer Studien (Ong et al., 2019), ist aber nicht mit der Pathogenese dieser Netzhauterkrankungen zu begründen. Sowohl die Makuladystrophien als auch die Retinitis pigmentosa sind Erkrankungen, die durch pathologische Prozesse in den äußeren Netzhautebenen entstehen und somit keinen direkten Einfluss auf die inneren Schichten haben sollten. Um dennoch auch die Perfusionsänderungen in den inneren Netzhautschichten besser nachvollziehen zu können, sollte nun mit Hilfe der zentralen Defektgröße bzw. der Größe der zentralen gesunden Netzhaut kontrolliert werden, ob die Größe des zentralen Areals mit der Minderung der Netzhautdurchblutung in den entsprechenden Schichten korreliert.

		SVC Flow	ICP Flow	DCP Flow	CC Flow	CD Flow
Makuladystrophie	<b>ρ</b> (sig.)	-0,281 (0,275)	-0,439 (0,078)	-0,298 (0,245)	-0,708 (0,001)	-0,577 (0,015)
	n =	17	17	17	17	17
Retinitis pigmentosa ohne Ödem	<b>ρ</b> (sig.)	0,104 (0,762)	-0,239 (0,392)	0,150 (0,609)	-0,642 (0,010)	0,033 (0,907)
	n =	11	15	14	15	15

Tab. 3: Korrelation der prozentualen Gewebepfusion (Flow) der einzelnen Netzhautschichten mit der Größe des zentralen Netzhautareals.  $\rho$  = Korrelationskoeffizient nach Pearson; (sig.) = Signifikanz; n = Stichprobenzahl

Für die Überprüfung der Korrelation wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson zu einem Signifikanzniveau von  $p = 0,01$  genutzt. Die Ergebnisse für diese Analyse, gruppiert nach den beiden vorliegenden Kohorten sind in Tab. 3 dargestellt. Aus diesen Ergebnissen geht hervor, dass sowohl für die Gruppe der Makuladystrophien, als auch für die Gruppe der Retinitis-pigmentosa-Patienten keine Korrelation zwischen der Größe des zentral nacherhobenen Areals und der Perfusionsminderung in den inneren Netzhautschichten vorliegt.

Im Fall der Makuladystrophie-Patienten entspricht das zentral nacherhobene Areal der Größe des zentralen Defektes der Makula. Hier findet man eine gute negative Korrelation zwischen der Defektgröße und der Reduktion der Netzhautperfusion in der CC. Die Korrelation im CD ist mit  $p = 0,015$  knapp nicht signifikant. Somit zeigt diese Korrelation, dass passend zur Pathogenese der Netzhautschaden mit der Durchblutungsminderung in

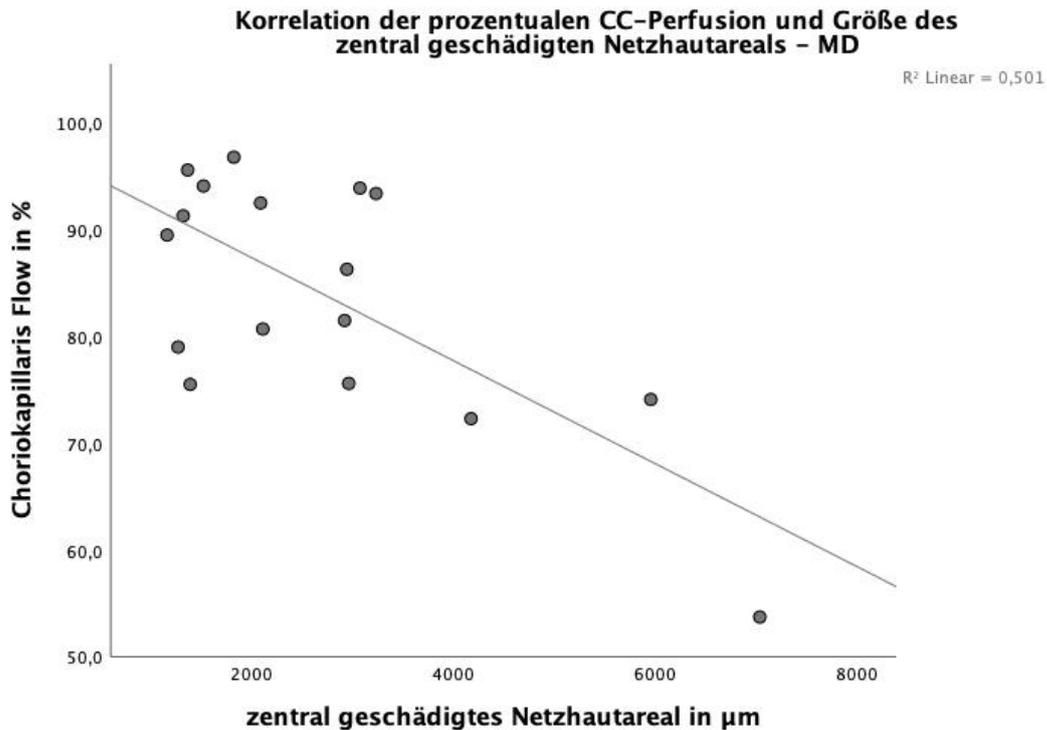


Abb. 19: Streudiagramm der Perfusions-Defekt-Korrelation für Makuladystrophien

den äußeren Schichten korreliert, jedoch nicht mit der Minderung der inneren Netzhautschichten (vgl. Abb. 19). Eine mögliche naheliegende Schlussfolgerung, ein besonders schwerer Netzhautdefekt könne durch ausgeprägte pathologische Vorgänge die Perfusion in den inneren Netzhautebenen affektieren, kann hierdurch nicht bestätigt werden.

Betrachtet man die RPo-Gruppe, zeigt sich ein ähnliches Bild wie bei den Makuladystrophien. Eine signifikante Korrelation liegt ebenfalls nur für die CC vor, sodass nicht direkt von der Schwere der Erkrankung auf eine proportionale Schädigung der inneren Netzhautschichten geschlossen werden kann. Allerdings lässt sich im Falle der Retinitis pigmentosa-Kohorte eine andere interessante und eher kontraintuitive Beobachtung machen.

Wie zuvor bereits beschrieben, entspricht das nacherhobene zentrale Areal bei der Retinitis pigmentosa nicht dem geschädigten, sondern dem noch gesunden Netzhautbereich. Dem zufolge sollte man bei der Korrelationstestung mit der Perfusion davon ausgehen, dass die gemessene Perfusion umso besser bzw. höher ist, je größer das gesunde zentrale Areal ist. Allerdings ist dies nicht der Fall (vgl. Tab. 3 und Abb. 20) und es liegt, wie bei der Makuladystrophie, eine negative Korrelation vor, sodass ein größeres zentrales Areal mit einer Minderung der Perfusion einherzugehen scheint. Warum dies der Fall ist, kann anhand der vorliegenden Daten nicht abschließend erklärt werden.

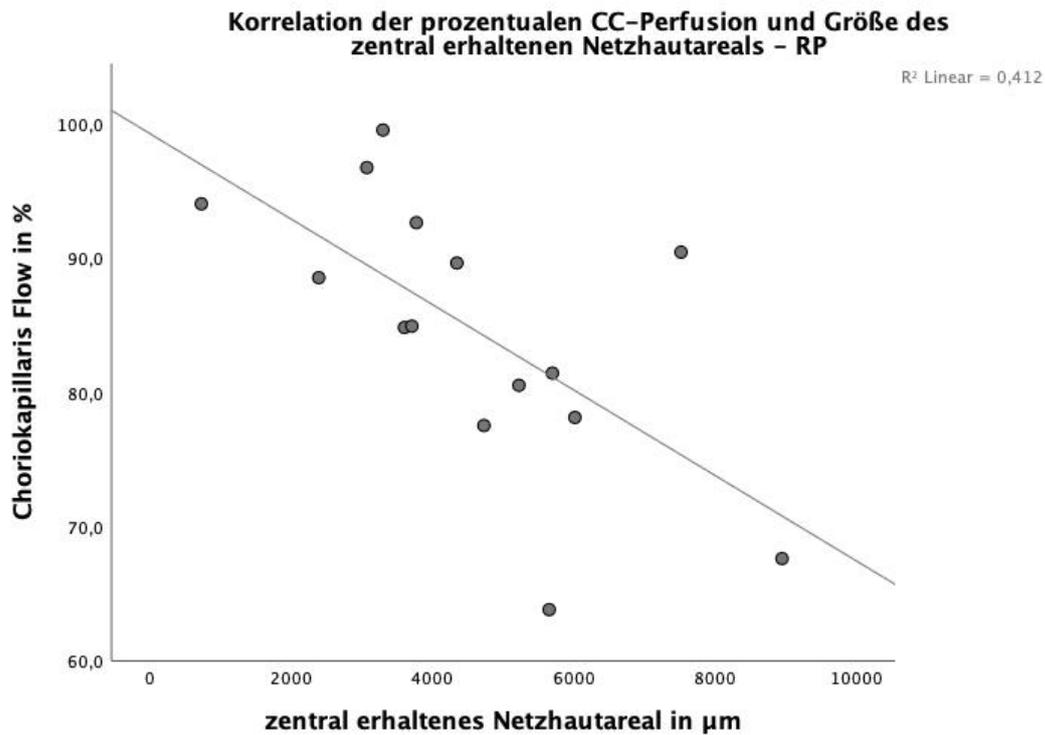


Abb. 20: Streudiagramm der Perfusions-erhaltenes Areal-Korrelation für Retinitis pigmentosa

## 5. Diskussion

Hereditäre Netzhautdystrophien sind mit einer Gesamthäufigkeit von 1:1.378 eine heterogene Gruppe seltener Erkrankungen. Bei jedoch schätzungsweise 75.000 Betroffenen alleine in Deutschland und in Anbetracht der Bedeutung der Erkrankung für die Patienten und Angehörigen, ist eine frühzeitige und gezielte Diagnose sehr wichtig (Hanany et al., 2020, Kellner et al., 2015).

Wie ein Review (Coffey et al., 2020) zeigte, äußern sich diverse degenerative Netzhauterkrankungen in der OCT-A mit Veränderungen der avaskulären Zone und der Reduktion der Gefäßdichte bzw. Perfusion. Als zusätzlicher Parameter schien die Netzhautdicke ebenfalls sinnvoll.

### 5.1. Avaskuläre Zone

Die foveale avaskuläre Zone (FAZ) zeigte sich für die Gruppe der Makuladystrophien in keiner der untersuchten Netzhautschichten signifikant verändert. Bedenkt man, dass es bei Makuladystrophien auf Dauer zu einem Verlust zentralen retinalen Gewebes kommt,

wäre zu erwarten, dass damit einhergehend die FAZ größer wird. Eine Studie (Battaglia Parodi et al., 2017a) zeigte z.B. für Morbus-Stargardt-Patienten (STGD1) eine signifikante Vergrößerung der FAZ im superfiziellen Kapillarplexus (engl. superficial capillary plexus, SCP). Da es sich im vorliegenden Fall jedoch um eine recht heterogene Gruppe von verschiedenen Makuladystrophie-Patienten handelt (n = 21, bestehend aus 7 verschiedenen Krankheitssubtypen, davon 3 mit M. Stargardt), ist ein direkter Vergleich zu dieser Studie nicht möglich.

In der Gruppe der Retinitis-pigmentosa-Patienten ohne Ödem zeigte sich nur für die maximale vertikale Größe im SVC eine signifikante Veränderung ( $p = 0,045$ ), während in allen anderen Schichten erneut keine Änderungen festzustellen waren. Besonders interessant hierbei ist jedoch, dass sich die vertikale Größe des SVC im Vergleich zur Kontrollgruppe um gut 10 % verkleinert hat. Dies widerspricht in gewisser Weise den bisherigen Erkenntnissen aus anderen Studien. So konnten einige Studien (Battaglia Parodi et al., 2017b, Ling et al., 2019) belegen, dass die FAZ des DCP bei Patienten, die an Retinitis pigmentosa erkrankt waren, vergrößert war. Zusätzlich gab es Untersuchungen (Sugahara et al., 2017), die zeigten, dass sowohl die FAZ des DCP als auch des SCP signifikant vergrößert war. Eine Meta-Analyse (Ong et al., 2019) zeigte jedoch auch, dass die signifikanten Veränderungen der FAZ je nach Studie nur den SCP, nur den DCP, beide Schichten oder keine der Schichten betreffen können. Somit sei festzuhalten, dass die Veränderungen der FAZ bei Retinitis-pigmentosa-Patienten scheinbar sehr variabel ausfallen kann und bisher kein allgemeiner Konsens klar zu definieren ist. Dennoch scheint eine Verkleinerung der FAZ, wie sie in dieser Arbeit vorliegt, eher ungewöhnlich zu sein, auch wenn bereits eine andere Studie (Takagi et al., 2018) ähnliche Ergebnisse zeigen konnte. Die zu einer eigenen Kohorte zusammengeführten Retinitis-pigmentosa-Patienten mit einem Makulaödem haben die gleiche retinale Grunderkrankung wie die vorherige Kohorte. Hier zeigte sich die FAZ im SVC sowohl in ihren vertikalen ( $p < 0,001$ ) und horizontalen ( $p = 0,004$ ) Abmessungen, als auch in ihrer Fläche signifikant verkleinert ( $p = 0,003$ ). Ebenfalls zeigte sich der ICP signifikant verändert, wobei hier die horizontale Abmessung nahezu doppelt so groß wie in der Kontrollgruppe war ( $p = 0,034$ ) und die Fläche der FAZ sogar mehr als dreifach vergrößert ( $p = 0,042$ ). Da es sich prinzipiell um Retinitis-pigmentosa-Patienten handelt, sind die Ergebnisse im SVC mit bereits zuvor genannter Studie (Takagi et al., 2018) vergleichbar, jedoch nicht die Ergebnisse im ICP.

Anzumerken sei an dieser Stelle, dass der ICP in aktuellen Studien kaum Beachtung findet und meist nicht Teil der analysierten Schichten ist. Somit ist eine vergleichende Aussage nur schwer zu treffen. Zusätzlich ist in dieser Kohorte zu beachten, dass durch die kleine Studienpopulation ( $n = 6$  für SVC;  $n = 8$  für ICP und DCP) die Power der gefundenen Signifikanzen mit Vorsicht zu betrachten ist. Des Weiteren gestaltete sich die Differenzierung der einzelnen Netzhautschichten aufgrund des vorliegenden Makulaödems recht schwierig, sodass eine fälschliche Schichtenzuordnung und somit verfälschte Messwerte nicht auszuschließen sind und es unklar bleibt, ob eine Veränderung der FAZ durch Gewebeverschiebung oder Gefäßverlust zustande kommt.

## 5.2. Netzhautdicke

Bei den untersuchten Erkrankungen führen degenerative Vorgänge zum Absterben von Zellen im Krankheitsverlauf. Dieser Vorgang sollte sich folglich in einer Abnahme der Netzhautdicke abbilden lassen.

Betrachtet man nun jedoch die Gruppe der Makuladystrophie-Patienten, ist eindeutig festzuhalten, dass in den vorliegenden Fällen keine signifikante Abnahme der Netzhautdicke im untersuchten Areal festzustellen ist. Dies widerspricht zwar den zuvor geäußerten Erwartungen, könnte aber so zu begründen sein, dass die atrophischen Vorgänge ein so geringes Ausmaß zeigen, dass keine messbare Änderung der Netzhautdicke stattfindet.

Für die Retinitis pigmentosa ohne Ödem lässt sich primär nur im temporalen Sektor eine signifikante ( $p = 0,040$ ) Abnahme der Netzhautdicke beobachten. Betrachtet man die Daten jedoch genauer, fällt auf, dass auch die Netzhaut in den Sektoren nasal ( $p = 0,064$ ), kranial ( $p = 0,066$ ) und kaudal ( $p = 0,068$ ) ebenfalls dünner geworden ist und die Mittelwerte nur knapp oberhalb des Signifikanzniveaus von  $p = 0,05$  liegen. Dies entspricht der Entwicklung des Krankheitsprozesses von peripher nach zentral. Dementsprechend zeigt der am wenigsten betroffene zentrale Sektor mit einem p-Wert von  $p = 0,623$  eindeutig keine signifikante Abnahme der Netzhautdicke. Eine Studie (Mastropasqua et al., 2020) zeigte, dass bei Retinitis-pigmentosa-Patienten die zentrale Netzhautdicke abnimmt. Dies wäre mit den Ergebnissen der äußeren vier Sektoren vereinbar, jedoch nicht mit dem Messwert für den zentralen Sektor. Ein Erklärungsansatz hierfür könnte die breite Streuung der Messwerte sein. Diesen können einmal unterschiedlich fortgeschrittene Stadien

der Erkrankung zugrunde liegen, deren Verteilung in anderen Studien anders sein kann, aber auch sekundäre Netzhautverdickungen wie ein dezentes diffuses Makulaödem. Letzteres lässt sich im Gegensatz zu einem Makulaödem mit zystoiden Räumen wie in der Rpm-Gruppe nicht eindeutig detektieren.

In der Gruppe der Retinitis-pigmentosa-Patienten mit Makulaödem zeigt sich für den nasalen ( $p = 0,003$ ) und den zentralen ( $p < 0,001$ ) Sektor eine deutliche Verdickung der Netzhaut. Dies war aufgrund des vorliegenden Ödems zu erwarten, interessant ist jedoch, dass neben dem zentralen nur der nasale Sektor eine Verdickung aufweist, während alle anderen Sektoren keine signifikante Änderung zeigen. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte die besser erhaltene retinale Struktur im nasalen Sektor sein, die somit bereits bei geringem Ödem zwischen den Zellen eine in der Summe relevante Netzhautverdickung auslösen kann, während in den anderen Arealen mit fortgeschrittener Degeneration das Ödem weniger zu einer Netzhautverdickung führt.

### **5.3. Perfusionsanalyse**

Die OCT-A ist eine relativ neue Untersuchungsmodalität, die detaillierte Aussagen über die Perfusion der Netzhaut auf kapillarer Ebene getrennt nach Netzhautschichten aufgeteilt ermöglicht. Aus diesem Grund war die Perfusionsanalyse einer der Hauptparameter, der in dieser Arbeit untersucht werden sollte, da sowohl aufgrund der Pathogenese als auch basierend auf den Erkenntnissen aus anderen Studien (Battaglia Parodi et al., 2017a, Battaglia Parodi et al., 2017b, Ling et al., 2019, Mastropasqua et al., 2020, Ong et al., 2019, Sugahara et al., 2017, Takagi et al., 2018) eine Veränderung der Durchblutung bei hereditären Netzhauterkrankungen zu erwarten ist. Dabei sei angemerkt, dass in bisherigen Studien typischerweise die Gefäßdichte (engl. vessel density, VD) der Schichten SCP, DCP und CC untersucht wurde. Um eine genauere Aufschlüsselung der Netzhautebenen zu erreichen, haben wir uns dazu entschieden, den SVC (SCP + Nervenfaserschicht-Gefäßkomplex (engl. nerve fiber layer vascular complex, NFLVC)), ICP, DCP, CC und CD zu analysieren. Des Weiteren bestehen die erhobenen Messwerte dieser Studie aus der prozentualen Gewebepfusion in % (entspricht bezüglich der Aussagekraft der VD), sowie der mittleren und medianen Perfusionsintensität als zusätzliche Parameter.

Betrachtet man als erstes die Gruppe der Makuladystrophien, so ist zu erkennen, dass für den SVC ( $p < 0,001$ ), den DCP ( $p = 0,015$ ), die CC ( $p = 0,001$ ) und das CD ( $p < 0,001$ ) signifikante Reduktionen der prozentualen Gewebepfusion vorliegen. Für den SVC und DCP lag die Durchblutungsminderung bei etwa 10 % bzw. 8 % im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die beiden äußersten Schichten CC und CD lagen mit einer Reduktion um etwa 9 % bzw. 7 % in einem ähnlichen Bereich. Für den ICP zeigte sich zwar auch eine verminderte Perfusion (58,3 % vs. 61,1 %), diese war jedoch mit einem p-Wert von 0,067 knapp oberhalb des festgelegten Signifikanzniveaus. Die zusätzlich erhobene mittlere und mediane Perfusionsintensität zeigte sich in keiner der untersuchten Netzhautschichten signifikant verändert (niedrigster p-Wert: 0,072 für  $\bar{X}$  im ICP). Diese Ergebnisse decken sich somit weitestgehend mit denen einer Studie von 2017 (Battaglia Parodi et al., 2017a), in der bei 19 Morbus-Stargardt-Patienten ebenfalls eine Verminderung der Netzhautperfusion festgestellt wurde.

Die Retinitis-pigmentosa-Patienten ohne Ödem wiesen ebenfalls eine Verminderung der Netzhautperfusion auf. Hier war die verminderte prozentuale Perfusion in allen fünf untersuchten Netzhautebenen signifikant reduziert bei p-Werten  $< 0,001$  für den ICP und DCP, 0,001 für das CD und 0,002 für die CC. Lediglich im SVC war mit 0,038 die Signifikanz nicht ganz so deutlich ausgeprägt wie in den restlichen Schichten. Dabei war die Minderung der Perfusion mit etwa 11 % im SVC und jeweils ca. 8 % in der CC und dem CD ähnlich hoch wie bei den Makuladystrophie-Patienten, wohingegen die Verminderung im ICP und DCP deutlicher ausfiel (14 % bzw. 12 %). Wie auch bereits in der vorherigen Kohorte war für die mittlere und mediane Perfusionsintensität in keiner Netzhautebene eine signifikante Verminderung feststellbar (niedrigster p-Wert: 0,055 für  $\bar{X}$  im ICP). Eine Studie von Mastropasqua (Mastropasqua et al., 2020) zeigte in Bezug auf die VD im SCP, DCP und der CC ebenfalls eine signifikante Reduktion, sodass hier die gefundenen Ergebnisse mit diesen vereinbar sind. Für die restlichen Netzhautebenen sind keine vergleichenden Aussagen diesbezüglich möglich.

Für die letzte Gruppe mit Retinitis-pigmentosa-Patienten, die ein Makulaödem besitzen, zeigten sich leicht von dem bisherigen Muster abweichende Ergebnisse. Die prozentuale Perfusion im SVC war nicht signifikant verändert ( $p = 0,107$ ), wohingegen die mediane Perfusionsintensität signifikant ( $p = 0,006$ ) vermindert war, mit einer Verminderung um gut 18 % im Vergleich zu der Kontrollgruppe. Für die Netzhautschichten ICP ( $p < 0,001$ ),

DCP ( $p = 0,013$ ), CC ( $p < 0,001$ ) und CD ( $p < 0,001$ ) zeigten sich wie in den vorherigen Kohorten signifikant verminderte Netzhautperfusionswerte, wobei diese im Vergleich zu den beiden vorherigen Gruppen wesentlich deutlicher ausfielen. Sie waren mit einer Reduktion um etwa 20 % im ICP, 17 % im DCP, 28 % in der CC und 26 % im CD ungefähr doppelt so stark vermindert, als in den Kohorten der Makuladystrophie- und Retinitis-pigmentosa-Patienten. Zu der Reduktion der prozentualen Gewebepfusion kam im CD außerdem die Reduktion der medianen Perfusionsintensität um etwa 26 % mit einer Signifikanz von  $p = 0,046$  hinzu. Die restlichen Parameter der mittleren und medianen Perfusionsintensität zeigten sich nicht signifikant verändert (niedrigster p-Wert: 0,063 für  $\bar{X}$  in der CC). Da die Literaturrecherche zeigte, dass sich Studien zu OCT-A bei Makulaödem in der Regel auf Patienten mit einer feuchten Makuladegeneration oder einem Zentralvenenverschluss beziehen, ist an dieser Stelle ein Vergleich der vorliegenden Daten mit externen Ergebnissen schwierig. Allerdings ist auch im hiesigen Fall wie bereits bei der Beurteilung der FAZ zu beachten, dass es sich um eine kleine Kohorte ( $n = 4$ ) handelt und zusätzlich das Makulaödem die klare Zuordnung der entsprechenden Netzhautschichten erschwert. Trotz alledem kann bei solch deutlichen Abweichungen von der Kontrollgruppe davon ausgegangen werden, dass die ermittelten Werte eine korrekte Tendenz darstellen.

## 6. Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war die retrospektive und deskriptive Analyse der optischen Kohärenztomografie-Angiografie (OCT-A) als diagnostisches Untersuchungsverfahren bei hereditären Netzhautdystrophien. Hierbei ging es besonders darum, inwiefern sich Veränderungen der Kapillarstruktur und -dichte darstellen lassen.

Die in drei Kohorten unterteilte Patientenpopulation von insgesamt 50 Patienten, welche final in die Datenanalyse eingeschlossen wurden, besaßen alle eine diagnostisch gesicherte hereditäre Netzhautdystrophie und wurden im Zeitraum von Juni 2016 bis Juni 2018 mittels OCT-A untersucht. Als Kontrolle wurde eine Gruppe von 41 Personen ohne relevante okuläre Erkrankung mit den gleichen Methoden untersucht. Hierbei galt das Hauptaugenmerk der fovealen avaskulären Zone (FAZ), der Netzhautdicke, sowie der prozentualen Gewebesperfusion (P%; engl. vessel density, VD) und der mittleren und medianen Perfusionsintensität. Von der Patientenpopulation wurden 21 der Makuladystrophie-Gruppe, 21 der Retinitis-pigmentosa-Gruppe ohne Ödem (RPo-Gruppe) und 8 der Retinitis-pigmentosa-Gruppe mit Ödem (RPM-Gruppe) zugeteilt. In der statistischen Untersuchung zeigte sich in Bezug auf die FAZ lediglich in der RPo-Gruppe der vertikale Messwert im superfiziellen vaskulären Komplex (SVC) signifikant verringert. Die RPM-Gruppe zeigte sowohl im SVC als auch im intermediären Kapillarplexus (ICP) signifikante Veränderungen. In Bezug auf die Netzhautdicke zeigte die RPo-Gruppe im temporalen Netzhautbereich eine signifikant dünnere Netzhaut. Die RPM-Gruppe zeigte im nasalen und zentralen Netzhautbereich eine signifikante Verdickung. Die VD zeigte sich bei allen Patientengruppen signifikant reduziert, mit Ausnahme des ICP der Makuladystrophie-Gruppe und des SVC der RPM-Gruppe.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse dieser Arbeit, dass bei einem solch heterogenen Feld seltener Netzhautdegenerationen eine systematische Analyse schwierig ist. Dennoch zeigt sich die OCT-A gerade in Bezug auf die Perfusionsanalyse der Netzhaut als sehr hilfreiches modernes Diagnostikverfahren, das auch Veränderungen in Netzhautschichten aufdeckt, die primär im Krankheitsprozess nicht einbezogen sind. Um jedoch klare Schlussfolgerungen und Empfehlungen hieraus ziehen zu können, bedarf es einer Vereinheitlichung der Messparameter sowie der Untersuchung größerer Patientengruppen in verschiedenen Krankheitsstadien, was allerdings bei Patienten mit seltenen Netzhautdystrophien aufgrund der Erkrankungshäufigkeit begrenzt ist.

## 7. Summary

The aim of the present study was the retrospective and descriptive analysis of optical coherence tomography angiography (OCT-A) as a diagnostic examination method in hereditary retinal dystrophies. Here, we focused on the extent to which changes in capillary structure and density can be visualized.

The patient population of 50 patients, divided into three cohorts, which were finally included in the data analysis, all had a diagnostically confirmed hereditary retinal dystrophy and were examined by OCT-A between June 2016 and June 2018. As a control, a group of 41 subjects without relevant ocular disease were examined using the same methods. The main focus was on the foveal avascular zone (FAZ), retinal thickness, and percent tissue perfusion (P%; vessel density, VD) and mean and median perfusion intensity. Of the patient population, 21 were assigned to the macular dystrophy group, 21 to the retinitis pigmentosa group without edema (RPo group), and 8 to the retinitis pigmentosa group with edema (RPm group). In the statistical analysis, only the RPo group showed a significant decrease in the vertical measurement of the superficial vascular complex (SVC) with respect to FAZ. The RPm group showed significant changes in both SVC and intermediate capillary plexus (ICP). In terms of retinal thickness, the RPo group showed significantly thinner retina in the temporal retinal area. The RPm group showed significant thickening in the nasal and central retinal areas. VD was shown to be significantly reduced in all patient groups, except for the ICP of the macular dystrophy group and the SVC of the RPm group.

In conclusion, the results of this work show that in such a heterogeneous field of rare retinal degenerations, systematic analysis is difficult. Nevertheless, especially with regard to retinal perfusion analysis, OCT-A is shown to be a very helpful modern diagnostic technique that also reveals changes in retinal layers that are not primarily involved in the disease process. However, in order to be able to draw clear conclusions and recommendations from this, a standardization of the measurement parameters as well as the examination of larger patient groups in different disease stages is required, which is, however, limited in patients with rare retinal dystrophies due to the disease frequency.

## 8. Anhang

### 8.1. Literaturverzeichnis

- BATTAGLIA PARODI, M., CICINELLI, M. V., RABIOLO, A., PIERRO, L., BOLOGNESI, G. & BANDELLO, F. 2017a. Vascular abnormalities in patients with Stargardt disease assessed with optical coherence tomography angiography. *Br J Ophthalmol*, 101, 780-785.
- BATTAGLIA PARODI, M., CICINELLI, M. V., RABIOLO, A., PIERRO, L., GAGLIARDI, M., BOLOGNESI, G. & BANDELLO, F. 2017b. Vessel density analysis in patients with retinitis pigmentosa by means of optical coherence tomography angiography. *Br J Ophthalmol*, 101, 428-432.
- CHARBEL ISSA, P. 2012. Therapiekonzepte bei erblichen Netzhautdystrophien. *Ophthalmologe*, 109, 110-1.
- COFFEY, A. M., HUTTON, E. K., COMBE, L., BHINDI, P., GERTIG, D. & CONSTABLE, P. A. 2020. Optical coherence tomography angiography in primary eye care. *Clin Exp Optom*.
- FINGER, R. P., FIMMERS, R., HOLZ, F. G. & SCHOLL, H. P. 2011. Prevalence and causes of registered blindness in the largest federal state of Germany. *Br J Ophthalmol*, 95, 1061-7.
- HANANY, M., RIVOLTA, C. & SHARON, D. 2020. Worldwide carrier frequency and genetic prevalence of autosomal recessive inherited retinal diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 117, 2710-2716.
- HUANG, D., SWANSON, E. A., LIN, C. P., SCHUMAN, J. S., STINSON, W. G., CHANG, W., HEE, M. R., FLOTTE, T., GREGORY, K., PULIAFITO, C. A. & ET AL. 1991. Optical coherence tomography. *Science*, 254, 1178-81.
- KASHANI, A. H., CHEN, C. L., GAHM, J. K., ZHENG, F., RICHTER, G. M., ROSENFELD, P. J., SHI, Y. & WANG, R. K. 2017. Optical coherence tomography angiography: A comprehensive review of current methods and clinical applications. *Prog Retin Eye Res*, 60, 66-100.
- KELLNER, S., KELLNER, U., WEBER, B. H., FIEBIG, B., WEINITZ, S. & RUETHER, K. 2009a. Lipofuscin- and melanin-related fundus autofluorescence in patients with ABCA4-associated retinal dystrophies. *Am J Ophthalmol*, 147, 895-902, 902.e1.
- KELLNER, U., KELLNER, S., RENNER, A. B., FIEBIG, B. S., WEINITZ, S. & WEBER, B. H. 2009b. Evidenzbasierte Diagnostik hereditärer Netzhautdystrophien 2009. *Klin Monbl Augenheilkd*, 226, 999-1011.
- KELLNER, U., KELLNER, S., SALEH, M., DEUTSCH, S., WEINITZ, S. & FARMAND, G. 2020. Hereditäre Netzhautdystrophien: Kombination ophthalmologischer Methoden zur Optimierung des Readout. *Klin Monbl Augenheilkd*, 237, 275-287.
- KELLNER, U., KELLNER, S., WEBER, B. H., FIEBIG, B., WEINITZ, S. & RUETHER, K. 2009c. Lipofuscin- and melanin-related fundus autofluorescence visualize different retinal pigment epithelial alterations in patients with retinitis pigmentosa. *Eye (Lond)*, 23, 1349-59.

- KELLNER, U., KELLNER, S., WEINITZ, S., FARMAND, G., WEBER, B. H. & STÖHR, H. 2015. Erbliche Netzhaut- und Sehbahnerkrankungen – 5 Schritte zur Diagnose. *Klin Monbl Augenheilkd*, 232, 250-8.
- KELLNER, U., RENNER, A. B., HERBST, S. M., KELLNER, S., WEINITZ, S. & WEBER, B. H. 2012. Hereditäre Netzhautdystrophien. *Klin Monbl Augenheilkd*, 229, 171-93; quiz 194-6.
- KELLNER U., H. H., WACHTLIN J., LOMMATZSCH A. 2020. *Atlas des Augenhintergrundes*, Thieme Verlag.
- KRAUS, M. F., POTSAID, B., MAYER, M. A., BOCK, R., BAUMANN, B., LIU, J. J., HORNEGGER, J. & FUJIMOTO, J. G. 2012. Motion correction in optical coherence tomography volumes on a per A-scan basis using orthogonal scan patterns. *Biomed Opt Express*, 3, 1182-99.
- LING, L., GAO, F., ZHANG, Q., HE, T., ZHAO, Y., XING, Y., YU, Y. & JI, K. 2019. Optical Coherence Tomography Angiography Assessed Retinal and Choroidal Microvasculature Features in Patients with Retinitis Pigmentosa: A Meta-Analysis. *Biomed Res Int*, 2019, 6723917.
- LOMMATZSCH, A. 2020. OCT-Angiografie. *Klin Monbl Augenheilkd*, 237, 95-111.
- MAGUIRE, A. M., RUSSELL, S., WELLMAN, J. A., CHUNG, D. C., YU, Z. F., TILLMAN, A., WITTES, J., PAPPAS, J., ELCI, O., MARSHALL, K. A., MCCAGUE, S., REICHERT, H., DAVIS, M., SIMONELLI, F., LEROY, B. P., WRIGHT, J. F., HIGH, K. A. & BENNETT, J. 2019. Efficacy, Safety, and Durability of Voretigene Neparvovec-rzyl in RPE65 Mutation-Associated Inherited Retinal Dystrophy: Results of Phase 1 and 3 Trials. *Ophthalmology*, 126, 1273-1285.
- MASTROPASQUA, R., D'ALOSIO, R., DE NICOLA, C., FERRO, G., SENATORE, A., LIBERTINI, D., DI MARZIO, G., DI NICOLA, M., DI MARTINO, G., DI ANTONIO, L. & TOTO, L. 2020. Widefield Swept Source OCTA in Retinitis Pigmentosa. *Diagnostics (Basel)*, 10.
- ONG, S. S., PATEL, T. P. & SINGH, M. S. 2019. Optical Coherence Tomography Angiography Imaging in Inherited Retinal Diseases. *J Clin Med*, 8.
- RENNER, A. B. & KELLNER, U. 2016. Hereditäre Makuladystrophien. *Klin Monbl Augenheilkd*, 233, 1124-1141.
- ROBSON, A. G., SAIHAN, Z., JENKINS, S. A., FITZKE, F. W., BIRD, A. C., WEBSTER, A. R. & HOLDER, G. E. 2006. Functional characterisation and serial imaging of abnormal fundus autofluorescence in patients with retinitis pigmentosa and normal visual acuity. *Br J Ophthalmol*, 90, 472-9.
- SPAIDE, R. F., FUJIMOTO, J. G. & WAHEED, N. K. 2015. IMAGE ARTIFACTS IN OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY. *Retina*, 35, 2163-80.
- STEPHEN P. DAIGER, L. S. S., SARA J. BOWNE. 1996-2021. *RetNet* [Online]. Available: <https://sph.uth.edu/retnet/disease.htm> [Accessed 23. Februar 2020].
- SUGAHARA, M., MIYATA, M., ISHIHARA, K., GOTOH, N., MOROOKA, S., OGINO, K., HASEGAWA, T., HIRASHIMA, T., YOSHIKAWA, M., HATA, M., MURAOKA, Y., OOTO, S., YAMASHIRO, K. & YOSHIMURA, N. 2017. Optical Coherence Tomography Angiography to Estimate Retinal Blood Flow in Eyes with Retinitis Pigmentosa. *Sci Rep*, 7, 46396.
- TAKAGI, S., HIRAMI, Y., TAKAHASHI, M., FUJIHARA, M., MANDAI, M., MIYAKOSHI, C., TOMITA, G. & KURIMOTO, Y. 2018. Optical coherence

- tomography angiography in patients with retinitis pigmentosa who have normal visual acuity. *Acta Ophthalmol*, 96, e636-e642.
- VERBAKEL, S. K., VAN HUET, R. A. C., BOON, C. J. F., DEN HOLLANDER, A. I., COLLIN, R. W. J., KLAVER, C. C. W., HOYNG, C. B., ROEPMAN, R. & KLEVERING, B. J. 2018. Non-syndromic retinitis pigmentosa. *Prog Retin Eye Res*, 66, 157-186.
- WABELS, B., DEMMLER, A., PAUNESCU, K., WEGSCHEIDER, E., PREISING, M. N. & LORENZ, B. 2006. Fundus autofluorescence in children and teenagers with hereditary retinal diseases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 244, 36-45.
- WANG, X., YU, C., TZEKOV, R. T., ZHU, Y. & LI, W. 2020. The effect of human gene therapy for RPE65-associated Leber's congenital amaurosis on visual function: a systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis*, 15, 49.

## 8.2. Abkürzungsverzeichnis

95%-KI	95%-Konfidenzintervall
Abb.	Abbildung
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CC	Choriokapillaris
CD	Choroid (große Aderhautgefäße)
DCP	tiefer Kapillarplexus
EMA	European Medicines Agency
engl.	englisch
EOG	Elektrookulografie
ERG	Elektroretinogramm
et al.	et alia
etc.	et cetera
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
evtl.	eventuell
FAF	Fundusautofluoreszenz
FAG	Fluorescein-Angiografie
GIMP	GNU Image Manipulation Program
HEYEX	Heidelberg Eye Explorer
ICP	intermediärer Kapillarplexus
$\lambda$	Wellenlänge

LHON	Leber'sche hereditäre Optikusneuropathie
M.	Morbus
max.	maximal
MD	Makuladystrophie
mfERG	multifokales Elektroretinogramm
µm	Mikrometer
mm	Millimeter
mm <sup>2</sup>	Quadratmillimeter
min.	minimal
n	Stichprobengröße
NFLVC	Nervenfaserschicht-Gefäßkomplex
NIA	Nah-Infrarot-Autofluoreszenz
OCT	Optische Kohärenztomografie
OCT-A	Optische Kohärenztomografie-Angiografie
p	Signifikanzniveau
P%	prozentuale Gewebssperfusion
RP	Retinitis pigmentosa
RPE	retinales Pigmentepithel
RPm-Gruppe	Retinitis pigmentosa mit Ödem
RPo-Gruppe	Retinitis pigmentosa ohne Ödem
<b>ρ</b>	Korrelationskoeffizienz nach Pearson
SD-OCT	Spectral domain optische Kohärenztomografie
Sig.	Signifikanz
SS-OCT	Swept source optische Kohärenztomografie
SVC	superfizieller vaskulärer Komplex
SVP	superfizieller vaskulärer Plexus
Tab.	Tabelle
TD-OCT	Time domain optische Kohärenztomografie
U.a.	unter anderem
VD	Gefäßdicke
Vgl.	Vergleich
vs.	versus

$\bar{X}$	mittlere Perfusionsintensität
$\tilde{X}$	mediane Perfusionsintensität
z.B.	zum Beispiel
Z.n.	Zustand nach

### 8.3. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	(modifizierte Abbildung nach Kraus et al. 2012): Links: Eindimensionale Aufnahme (A-Scan). Es wird ein einzelnes Tiefenprofil erstellt, bei dem die Reflektion gegen die Gewebetiefe aufgetragen wird. Rechts: Zweidimensionale Aufnahme (B-Scan). Der OCT-Strahl scannt die Netzhaut in einer Linie und erstellt durch aneinander gereihete A-Scans ein Schnittbild.
Abb. 2	Beispiel eines OCT-A-Bildes des superfiziellen vaskulären Komplexes eines gesunden Patienten (Bildausschnitt 3,2x3,2 mm)
Abb. 3	Schematische Darstellung der verschiedenen Zonen der Netzhaut. By Photograph: Danny Hope from Brighton & Hove, UK Diagram: User:Zyxwv99 - Photograph: File:Right_eye_retina.jpg (which come from My Right Eye) Diagram: Own work ( User:Zyxwv99 ), CC BY 2.0, <a href="https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=36685094">https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=36685094</a>
Abb. 4	Patientenkohorten und Erkrankungen
Abb. 5	Größe der avaskulären Zone im superfiziellen vaskulären Komplex
Abb. 6	Fläche der avaskulären Zone im superfiziellen vaskulären Komplex
Abb. 7	Größe der avaskulären Zone im intermediären Kapillarplexus
Abb. 8	Fläche der avaskulären Zone im intermediären Kapillarplexus
Abb. 9	Größe der avaskulären Zone im tiefen Kapillarplexus
Abb. 10	Fläche der avaskulären Zone im tiefen Kapillarplexus

Abb. 11	Dicke der Netzhaut in Bezug auf die unterschiedlichen Sektoren und Untersuchungsgruppen
Abb. 12	Übersicht der Ergebnisse der retinalen prozentualen Perfusionsanalyse
Abb. 13	prozentuale Gewebepfusion des SVC
Abb. 14	prozentuale Gewebepfusion des ICP
Abb. 15	prozentuale Gewebepfusion des DCP
Abb. 16	prozentuale Gewebepfusion der CC
Abb. 17	prozentuale Gewebepfusion des CD
Abb. 18	Beispiel der zentralen Defektgröße bei einer Patientin mit Makuladystrophie
Abb. 19	Streudiagramm der Perfusions-Defekt-Korrelation für Makuladystrophien
Abb. 20	Streudiagramm der Perfusions-erhaltenes Areal-Korrelation für Retinitis pigmentosa

#### 8.4. Tabellenverzeichnis

Tab. 1	Klinisch-symptombezogene Klassifikation der hereditären Netzhauterkrankungen
Tab. 2	Patientencharakteristika
Tab. 3	Korrelation der prozentualen Gewebepfusion (Flow) der einzelnen Netzhautschichten mit der Größe des zentralen Netzhautareals

## 9. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen beteiligten Personen bedanken, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. med. U. Kellner und Prof. Dr. med. A. Lommatzsch für die hervorragende Betreuung und Unterstützung bei der Umsetzung der gesamten Arbeit, sowie der Überlassung dieses spannenden Themas.

Außerdem danke ich meinem Kommilitonen J. Lewerich, der mir an so manchen verregneten Winterabend bei Software- und Statistikfragen zur Seite stand.

Nicht zuletzt möchte ich auch noch Frau S. Weinitz und Frau G. Hassani-Farmand für die Durchführung der OCT-/OCT-A-Untersuchungen, sowie der Organisation der Probanden für die Kontrollgruppe, sowie bei allen Mitarbeitern des Augenzentrums, die sich für diese Arbeit haben untersuchen lassen, danken.

Des weiteren danke ich meiner Freundin A. Mayer für ihre ausgiebige und ausdauernde Korrektur und Formatierung dieses Schriftstücks.

Meinen Eltern danke ich für Ihre Geduld und die ermutigenden Zusprüche während meiner Arbeit an der Dissertation, wenn die Datenerhebung und das Schreiben mal nicht so lief wie erhofft.

## **10. Lebenslauf**

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.