

Aus dem
Department für Augenheilkunde
Universitäts-Augenklinik

**Studie zum klinischen Einsatz einer Sammellinse zur
Vergrößerung des Sichtfeldes in der optischen
Kohärenztomographie-Angiographie (OCT-A)**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Soecknick, Fritz

2025

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. F. Ziemssen

2. Berichterstatter: Professor Dr. C. Deuter

3. Berichterstatter: Professorin Dr. F. Schaub

Tag der Disputation: 29.07.2025

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	V
Abbildungsverzeichnis.....	VI
Tabellenverzeichnis.....	VII
1 EINLEITUNG.....	1
1.1 RETINALE BILDGEBUNG	1
1.2 OPTISCHE KOHÄRENZTOMOGRAPHIE-ANGIOGRAPHIE	4
1.2.1 Verfahren.....	4
1.2.2 Durchführung und Analyseparameter.....	6
1.2.3 Artefakte und Bildanalyse.....	7
1.3 RETINALE GEFÄßERKRANKUNGEN	9
1.3.1 Diabetische Retinopathie.....	9
1.3.2 Retinale Venenverschlüsse	11
1.3.3 Ischämische Netzhaut und Neovaskularisationen.....	13
1.4 HINTERGRUND UND FRAGESTELLUNG DER STUDIE	16
1.4.1 Untersuchung	18
2 MATERIAL UND METHODEN.....	20
2.1 STUDIENDESIGN UND FALLZAHLPLANUNG	20
2.2 EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN.....	20
2.3 UNTERSUCHUNG.....	21
2.3.1 OCT-A.....	21
2.3.2 Weitfeld-Linse	21
2.3.3 Biometrie.....	22
2.3.4 Fundusfotografie	22
2.4 UNTERSUCHUNGSABLAUF	23
2.5 DOKUMENTATION	24
2.5.1 Zeitdauer.....	24
2.5.2 Fehlschlagen der Trackingfunktion	24
2.5.3 Notwendigkeit der Segmentierungskorrektur.....	24
2.5.4 Tatsächlich abgebildete Retinafläche.....	24
2.5.5 Bildqualität und diagnostischer Nutzen.....	24
2.5.6 Subjektive Einschätzung des Patienten.....	26
2.6 DATENANALYSE	28
3 ERGEBNISSE.....	29
3.1 UNTERSUCHUNGSZEIT	29
3.2 SEGMENTIERUNGSKORREKTUR	33
3.3 EINSCHRÄNKUNGEN DES TRACKING-MODUS.....	34
3.4 FIELD OF VIEW	35
3.5 BILDQUALITÄT	37
3.5.1 Beurteilung der nicht-perfundierten Areale und Neovaskularisationen	37
3.5.2 Darstellungsqualität der fovealen avaskulären Zone (FAZ).....	39
3.5.3 Abgrenzung der Gefäße, Artefakte, Schattenreflektionen.....	40
3.6 BEURTEILBARKEIT DER PERIPHERIE	43
3.7 SUBJEKTIVER PATIENTENKOMFORT.....	45

4	DISKUSSION	46
4.1	INTERPRETATION DER STUDIENERGEBNISSE.....	46
4.1.1	Scanfeldgröße	46
4.1.2	Bildqualität und Nutzbarkeit der dargestellten Peripherie	50
4.1.3	Segmentierung und Tracking	56
4.1.4	Untersuchungszeit als Kostenfaktor.....	58
4.1.5	Bewertung des Patientenkomforts.....	61
4.2	LIMITATIONEN DER STUDIE.....	62
4.3	SCHLUSSFOLGERUNG UND AUSBLICK	64
5	ZUSAMMENFASSUNG.....	65
5.1	ENGLISH SUMMARY	66
6	LITERATURVERZEICHNIS	67
7	ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL.....	76
8	VERÖFFENTLICHUNGEN.....	77
	DANKSAGUNG.....	78

Abkürzungsverzeichnis

DR	Diabetische Retinopathie
FAZ	Foveale avaskuläre Zone
FLA	Fluorescein-Angiographie
FoV	Field of View
NPDR	Nicht-proliferative diabetische Retinopathie
NV	Neovaskularisationen
OCT(-A)	Optische Kohärenztomografie(-Angiographie)
PDR	Proliferative diabetische Retinopathie
RVO	Renal vein occlusion (Retinaler Venenverschluss)
WFL	Weitfeld-Linse

(Zur erleichterten Lesbarkeit wird in dieser Dissertation bei Personenbezeichnungen ausschließlich die männliche Form angewandt, wobei diese geschlechtsunabhängig zu verstehen ist und die weibliche Form mit einschließt.)

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Vereinfacht dargestellte Funktionsweise der OCT	5
Abb. 2: B-Scan mit Darstellung der 10 Retina-Schichten und Choroidea inklusive der detektierten Gefäße	6
Abb. 3: OCT-A-Gerät, hier abgebildet PLEX Elite 9000 (Zeiss Meditec, USA).....	6
Abb. 4: Aufnahme-Maske des PLEX Elite 9000	7
Abb. 5: Ausschnitt aus Fundus-Montage mit Papille(1), Zentralarterie(2), Zentralvene(3), Makula(4), harten Exsudaten(5) und Neovaskularisation(6)	9
Abb. 6: Neovaskularisationen des unteren Gefäßbogens am linken Auge eines Probanden mit retinalem Venenverschluss in der Fundusfotografie (links) und in der 15x15mm OCT-A (rechts)	15
Abb. 7: Weitfeld-Linse (1) mit Magneten (2) und Kunststoffgehäuse (3).....	21
Abb. 8: Bilderfassungsblende ohne (links) und mit vorgeschalteter Weitfeld-Linse	22
Abb. 9: Chronologischer Studienablauf, exemplarisch für einen Patienten	23
Abb. 10: OCT-A-Aufnahme mit WFL mit zentral geschwärztem 15x15mm Scanfeld ..	26
Abb. 11: Mittlere Untersuchungszeit (mit Interquartilsabstand) einer OCT-A-Aufnahme mit und ohne WFL	30
Abb. 12: Zusammenhang zwischen Alter und Untersuchungszeit	32
Abb. 13: Scanfeldgrößen beider Gruppen in mm ² (mit Interquartilsabstand) (* signifikant mit $p < 0.00625$).....	35
Abb. 14: Nicht-perfundierte Areale der RVO-Gruppe.....	37
Abb. 15: Nicht-perfundierte Areale und Neovaskularisationen der OCT-A-Aufnahmen der DR-Gruppe.....	38
Abb. 16: Bewertungen (Grader 1 und 2) verschiedener Kriterien: A) FAZ-Qualität, B) Abgrenzung der Gefäße, C) Bewegungsartefakte, D) Schattenreflexionen.....	41
Abb. 17: Beurteilbarkeit der durch die WFL dargestellten Peripherie in Abhängigkeit von der Darstellungsqualität in der Probandengruppe RVO, n = 81	43
Abb. 18: Beurteilbarkeit der durch die WFL dargestellten Peripherie in Abhängigkeit von der Darstellungsqualität in der Probandengruppe DR, n = 84	44
Abb. 19: Zwei nacheinander durchgeführte 15x15mm OCT-A-Aufnahmen desselben Auges mit (links) und ohne WFL.....	47
Abb. 20: Horizontal verlaufender Artefakt (Pfeil) mit Kreuzung der FAZ in einem OCT-A mit WFL (links) im Vergleich zum OCT-A ohne WFL desselben Auges	53

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Teststatistiken der Untersuchungszeiten aller verglichenen Gruppen	31
Tabelle 2: Vorgenommene Segmentierungskorrekturen unter allen OCT-A-Aufnahmen	33
Tabelle 3: Häufigkeiten der Tracking-Deaktivierung in beiden Gruppen	34
Tabelle 4: Häufigkeiten der Ursachen für Tracking-Off.....	34
Tabelle 5: Teststatistiken der Scanfildgrößen aller verglichenen Gruppen.....	36
Tabelle 6: Teststatistiken der Beurteilung nicht-perfundierter Areale.....	38
Tabelle 7: Teststatistiken der Beurteilung von Neovaskularisationen durch Grader 1 und 2.....	39
Tabelle 8: Bewertung der FAZ-Qualität nach Grader 1 und 2.....	40
Tabelle 9: Bewertungen von Artefakten verschiedener Kriterien.....	42
Tabelle 10: Teststatistiken zum Subjektiven Empfinden	45
Tabelle 11: Auswahl gängiger OCT-Geräte verschiedener Hersteller mit technischen Daten	49
Tabelle 12: Ausgewählte Pathologien mit Darstellungsmöglichkeit durch OCT-A und FLA im Vergleich	52

1 Einleitung

1.1 Retinale Bildgebung

Die Darstellung der Netzhaut ist ein elementarer Bestandteil der Diagnostik in der Augenheilkunde (1). Besondere Aufmerksamkeit kommt bei der Betrachtung dem Gefäßsystem der Retina zu. Hier findet der Untersucher die am Körper einmalige Situation vor, Blutgefäße direkt betrachten und beurteilen zu können. Im Rahmen der Funduskopie an der Spaltlampe, aber auch mit optischen Aufnahmen verschiedener Geräte lassen sich Blutgefäße unterschiedlicher Größe darstellen. Während die äußeren Schichten der Netzhaut keine Gefäße vorweisen und letztlich von der Aderhaut (Choroidea) versorgt werden, erfolgt die Sauer- und Nährstoffversorgung der inneren Netzhaut durch die Arteria centralis retinae und ihre Äste (1). Eine Besonderheit in der Gefäßversorgung stellt eine akzessorische zilioretinale Arterie dar, die aus der Choroidea entspringt und bei ca. 15% der Bevölkerung vorzufinden ist (2).

Die direkte Betrachtung der Gefäße bietet nicht nur für die Ophthalmologie diagnostische Möglichkeiten. Auch andere Fachgebiete wie die Allgemeinmedizin und Innere Medizin können von Gefäßparametern und ihrer Beurteilung profitieren. Ein großes Potential bietet dies beispielsweise in Hinblick auf die Früherkennung (Screening) und die Beurteilung des allgemeinen Gefäßstatus (3).

Häufig spiegelt der Zustand der Netzhautgefäße auch den der restlichen Gefäße des Körpers wider. Die Analyse erlaubt so grundsätzliche Rückschlüsse, wie beispielweise in der Risikoabschätzung eines Schlaganfalls. Werden am Augenhintergrund mikrovasale Veränderungen festgestellt, können diese nicht nur Ausdruck einer lokalen Veränderung oder Augenerkrankung, sondern vielmehr auch generalisierter internistischer Erkrankungen wie einer Hypertonie oder einer Mikroangiopathie sein (4, 5). Modjtahedi et al. stellten diesbezüglich einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Diabetischen Retinopathie (DR) und dem Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt und dadurch bedingten Tod fest (6). Daraus resultiere, dass Informationen über die Netzhaut eines Patienten wichtige Vorhersagewerte für Gefäßerkrankungen liefern könnten. Weiterhin diskutierte die Studie die Korrelation zwischen Ausprägung der DR und Erkrankungsrisiko, weil die Wahrscheinlichkeit für kardiovaskuläre Ereignisse mit dem Schweregrad der DR anzusteigen scheint.

Mittels künstlicher Intelligenz unter dem Einsatz von Deep Learning können mittlerweile zuverlässige Informationen über den Schweregrad der DR gewonnen werden (7, 8). Ein wichtiger Gesichtspunkt dieser Studie war, fachpersonelle Engpässe mittels künstlicher Intelligenz zu überbrücken und eine kostengünstige, zuverlässige Befundung zu ermöglichen (7). Wird die Befundung durch Deep Learning mit der prognostischen Aussagekraft der OCT-A kombiniert, könnte der zusätzliche Einsatz von KI in der OCT-A-Diagnostik zum breit verfügbaren Screeningverfahren von Herz-Kreislaufkrankungen führen und von medizinischer, aber auch gesundheitsökonomischer Relevanz sein.

Den Grundstein in der Betrachtung der Netzhaut sowie auch der Aderhaut und des Sehnervs legte Hermann von Helmholtz im Jahr 1851 mit der Erfindung des Augenspiegels (9). Eine objektive Dokumentation des Netzhautbefundes kann mithilfe einer Kamera erfolgen, sodass Verlaufskontrollen und nachgelagerte Analysen möglich sind (1). Den Vorteilen eines einfachen, schnellen und nicht-invasiven Untersuchungsablaufes stehen einige Nachteile gegenüber. Zum einen ist die Beschränkung auf eine nach wie vor zwei-dimensionale Darstellung zu berücksichtigen. Oft kann nur ein Bildausschnitt erfasst werden. Zum anderen bildet die statische Aufnahme der Gefäße nur eine Momentaufnahme ab und ist nicht immer aussagekräftig bezüglich der Perfusion.

Eine dynamische Aufnahme mit Ergänzung um den zeitlichen Faktor bietet die Fluorescein-Angiographie (FLA), die nach wie vor eine Standard-Untersuchung für die Beurteilung retinaler Gefäße ist (10). Es handelt sich um ein Verfahren, das nach Injektion von Fluorescein die Anregung durch blaues Licht nutzt, um die oberflächlichen Netzhautgefäße, Neubildungen oder Leckagen von Gefäßen und nicht vaskularisierte Bereiche der Retina über den Beobachtungszeitraum sichtbar zu machen (5).

Neben dem Aufwand bedeutet die Applikation von Kontrastmittel ein geringes Risiko für anaphylaktische Reaktionen, sodass die Anwesenheit ärztlichen Personals notwendig ist (11). Weiterhin ergänzt die Scanning-Laser-Ophthalmoskopie (SLO) die zwei-dimensionalen Darstellungsverfahren. Hierbei handelt es sich um ein Aufnahmeverfahren, das sich für perimetrische Prüfungen oder Funktionsprüfungen in Echtzeit eignet, z.B. um die Fixation oder das Leseverhalten zu testen (12, 13).

Ein Verfahren zur dreidimensionalen Darstellung ist die optische Kohärenztomographie (OCT, siehe auch 1.2) bzw. OCT-Angiographie (OCT-A). Alle optischen Untersuchungsverfahren sind von der Abbildungsqualität abhängig. Medientrüben und Aberrationen können die Qualität limitieren. Mit Hilfe der sogenannten Adaptiven Optik wird versucht, Abbildungsqualitäten und Auflösungsvermögen durch eine Korrektur der Abbildungsfehler zu erhöhen (12).

Zusammenfassend stehen dem Untersucher somit mehrere Verfahren zur Darstellung des hinteren Augenabschnittes zur Verfügung. Gegenüber den genannten Darstellungsverfahren weist die OCT-A einige Vorteile auf und nimmt somit eine besondere Rolle ein.

1.2 Optische Kohärenztomographie-Angiographie

1.2.1 Verfahren

Die OCT-A beruht auf der OCT (5, 14, 15). Mittels OCT können Gewebsschichten im Querschnitt dargestellt werden. In der Funktionsweise macht sich die Kohärenztomographie das Reflektionsverhalten unterschiedlicher Schichten und Strukturen der Netzhaut zu Nutze (16). Grundlegend ähnelt die OCT daher der Sonografie (Konstruktion eines B-Bildes aus verschiedenen A-Bildern) und die OCT-A entsprechend der Doppler-Sonografie. Anstelle des Ultraschalls wird bei der OCT allerdings ein Spektrum eines definierten Laserlichts ausgestrahlt, reflektiert und anschließend detektiert (5). Die zurückgeworfenen Lichtstrahlen werden in Bezug zur Reflektion des Lichts in einem Referenzarm gesetzt (Abb. 1). Hieraus ergeben sich Phasendifferenzen. Die Detektion der unterschiedlichen Reflektionstiefen in einer Richtung ergeben die sogenannten A-Scans, aus denen zusammengenommen eine zweidimensionale Übersichtsaufnahme, der B-Scan (Abb. 2), entsteht (17). Ein B-Scan ergibt sich somit aus vielen aneinandergereihten A-Scans. Die OCT-Untersuchung ermöglicht die Messung der Netzhautdicke, den Nachweis von Ödemen und degenerativen Gewebsveränderungen (1). Die hohe axiale Auflösung kann vor allem für Erkrankungen der zentralen Netzhaut (Makula) genutzt werden.

Diese diagnostischen Möglichkeiten der OCT werden durch die Angiographie relevant erweitert (1, 5, 18). Die OCT-A macht sich zunutze, dass Algorithmen aus strukturellen Bildern an derselben Stelle Strukturen identifizieren und berechnen können, die sich im zeitlichen Verlauf ändern. In Abgrenzung zum umliegenden statischen Gewebe kann aus der Bewegung der Erythrozyten in den Gefäßen eine dreidimensionale Konstruktion der perfundierten Gefäße von Netz- und Aderhaut erfolgen. Ausgangssituation zur Bestimmung der Position der Erythrozyten ist ein B-Scan. Es werden mehrere B-Scans derselben Lage unmittelbar nacheinander aufgenommen und miteinander verglichen.

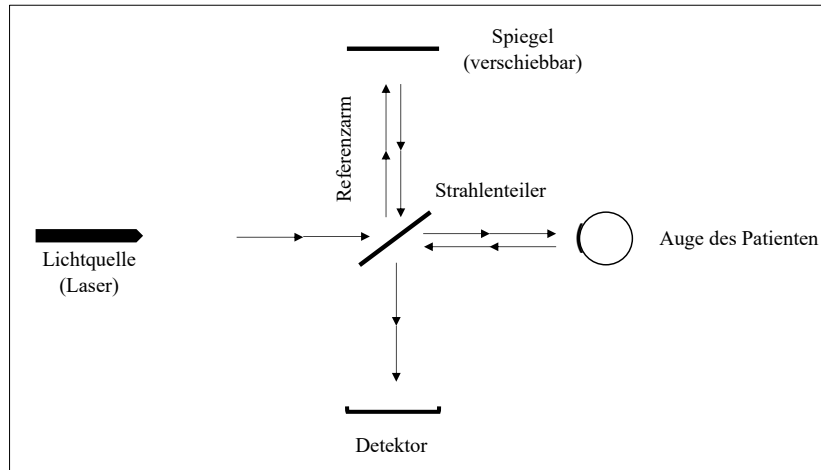


Abb. 1: Vereinfacht dargestellte Funktionsweise der OCT

Die unterschiedliche Vorwärts- und Rückwärtsstreuung von Lichtstrahlen durch die Erythrozytenbewegungen werden „speckle noise“ genannt (19). Dieser Bereich wird als Lumen registriert und folgerichtig als durchblutetes Gefäß dargestellt (20). Die OCT-A ermöglicht so die Darstellung der retinalen Gefäße in der Tiefe sowie Durchblutungsstörungen oder Neovaskularisationen (NV) (19, 21).

Ein weiterer Parameter, den die OCT-A dem Untersucher liefern kann, ist der Vaskularitäts-Index. Der Index ermöglicht den Informationsgewinn über den quantitativen Gefäßstatus mehrerer Schichten oder auch nur einer einzelnen Schicht, wie der choroidalen Netzhautschicht. Letztere, kurz CVI, ermöglicht im Vergleich zur Bestimmung der Aderhautdicke zuverlässigere Erkenntnisse über den Gefäßzustand (22).

Zur Beurteilung der Retina bzw. ihrer Strukturen haben sich in der Forschung und der klinischen Praxis verschiedene Parameter etabliert. Einer dieser Parameter ist die foveale avaskuläre Zone (FAZ), die einen in der Netzhautmitte liegenden, nicht perfundierten Bereich beschreibt. Es konnte bereits nachgewiesen werden, dass Veränderungen der FAZ Rückschlüsse auf den Status verschiedener Augenerkrankungen zulassen (23, 24). Die OCT-A ist im Vergleich zur OCT in der Lage, frühzeitige Veränderungen der FAZ zu detektieren und die FAZ präzise darzustellen (25).

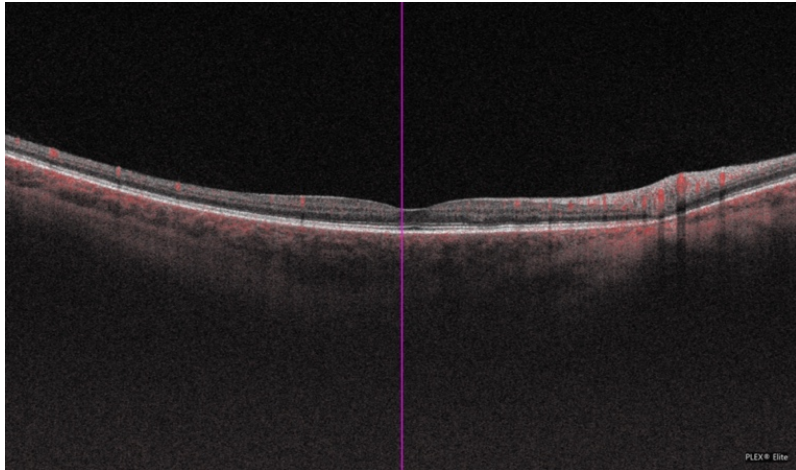


Abb. 2: B-Scan mit Darstellung der 10 Retina-Schichten und Choroidea inklusive der detektierten GefäÙe

1.2.2 Durchführung und Analyseparameter

Die OCT-A-Aufnahme ist ein nicht-invasives Verfahren, das von nicht-ärztlichem, aber geschultem Personal durchgeführt werden kann (26).



Abb. 3: OCT-A-Gerät, hier abgebildet PLEX Elite 9000 (Zeiss Meditec, USA)

Aus Sicht des Patienten ähnelt die OCT-A-Aufnahme vielen anderen ophthalmologischen Untersuchungen, bei denen eine sitzende Position eingenommen wird. Durch die Halterungen und Ablage für Kinn und Stirn soll eine Stabilisierung des Kopfes erreicht werden, um Bewegungsartefakte zu vermeiden. Für den Zeitraum der Aufnahme wird eine entspannte Körperhaltung in bequemer Position angestrebt. Der Patient muss in

Richtung der Bilderfassungsblende blicken und eine Markierung fixieren. Die Dauer der Untersuchung hat durch die Veränderung des Tränenfilms Auswirkungen auf die Abbildungsqualität und das Konzentrationsvermögen. Um die eigentliche Untersuchungszeit zu minimieren, können bestimmte Voreinstellungen im Vorfeld vorgenommen werden. Wie auch das in dieser Studie verwendete PLEX Elite 9000 (Zeiss Meditec, USA) (Abb. 3), ermöglichen viele Geräte das Nachführen des Beobachtungsstrahls mittels Nachverfolgung („Eye-Tracking“ Abb. 4), welches beispielweise auf der Basis von Gefäßreflexen im Fundus-Bild der Iris oder der Iriskontur (Pupillenrand) basiert.

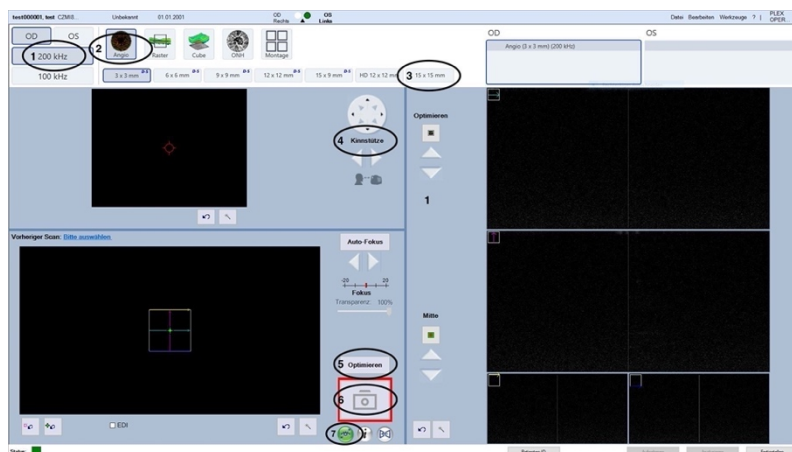


Abb. 4: Aufnahme-Maske des PLEX Elite 9000

1.2.3 Artefakte und Bildanalyse

Die Qualität einer OCT-A-Aufnahme bzw. die Entstehung von Artefakten ist abhängig von mehreren Faktoren wie den individuellen Eigenschaften des Auges oder Augenbewegungen während der Untersuchung (27).

Um den Augenhintergrund und die retinalen Gefäße hochauflösend und fehlerfrei darzustellen, ist das OCT-A-Gerät auf ein möglichst bewegungsarmes und konstant fokussierendes Auge angewiesen, sodass die Mitarbeit und der Visus des Patienten die Bildqualität beeinflussen (20, 27, 28). Weil für die Perfusionsbilder mehrere Scans an derselben Lokalisation benötigt werden, ist eine längere Aufnahmedauer gegenüber dem strukturellen Bild einer OCT erforderlich, während der das Auge in möglichst ruhiger Position gehalten werden muss (29). Diese sogenannten Bewegungsartefakte stellen nach wie vor eine Herausforderung in der Nutzung der OCT-A dar. Dieses legt eine klinische

Studie von Mihailovic et al. nahe, die auch bei gesunden Patienten mit guter Fixierung unabhängig vom OCT-A-System Bewegungsartefakte nachwies (30, 31).

Neben möglichen Artefakten weist die OCT-A weitere Faktoren auf, die eine fehlerfreie Darstellung limitieren. Der reflektierte Lichtstrahl durchfällt beim Ein- und Ausfall in das Auge Medien unterschiedlicher Dichte, wodurch Artefakte entstehen können. Zusätzlich kann eine Trübung der Medien die Intensität des Signals reduzieren (32) und auch die Beschaffenheit der brechenden Medien des Auges (z.B. Hornhaut und Augenlinse) spielen eine wichtige Rolle (20).

Das OCT-A-Verfahren an sich bringt eine weitere potenzielle Fehlerquelle mit sich. Denn der Bildverarbeitung und -auswertung der einzelnen Scans liegt ein Algorithmus zu Grunde. Es kann während der Bildverarbeitung und Kalkulation zu Abbildungsfehlern kommen. Weitere Ursache für fehlerhafte Abbildungen kann auch die in dieser Studie verwendete Aufsatzlinse sein.

Eine weitere mögliche Fehlerquelle können zudem untersucherabhängige Anwendungsfehler bzw. -unterschiede sein. Kann das OCT-A-Gerät beispielweise den Eye-Tracking-Modus nicht aktivieren, ist die Bildqualität abhängig von den vom Untersucher vorgenommenen Einstellungen, sodass untersucherabhängige Differenzen im Ergebnis nicht ausgeschlossen werden können.

1.3 Retinale Gefäßkrankungen

1.3.1 Diabetische Retinopathie

Die DR zählt neben der altersbedingten Makuladegeneration und dem Glaukom zu den drei häufigsten krankheitsbedingten Ursachen für Erblindung oder Sehbehinderung. Dem Deutschen Gesundheitsbericht Diabetes 2022 zufolge wurde in der Gutenbergstudie aus einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe bei Menschen mit Diabetes für die DR eine Prävalenz von ca. 22 Prozent ermittelt (33). Wie Yau et al. beschreiben, steigt die Prävalenz der DR mit der Dauer des bestehenden Diabetes mellitus, einem erhöhten HbA1c und einem erhöhten Blutdruck (34). Weitere wichtige Risikofaktoren sind eine bestehende Nephropathie sowie das männliche Geschlecht (35).

Teil der mikroangiopathischen Pathogenese ist eine Dickenzunahme der Basalmembran der retinalen Gefäße sowie eine Schädigung der Endothelzellen und Perizyten. Der Verschluss von Kapillaren kann eine retinale Hypoxie bewirken. Aufgrund der Hypoxie kommt es zur Induktion der lokalen Bildung von proangiogenen Faktoren wie vascular endothelial growth factor (VEGF), insulin like growth factor 1 und Angiopoietin 2 (1). VEGF hat neben der proliferativen Wirkung auch die Erhöhung der Gefäßpermeabilität zur Folge (36). Durch die erhöhte Permeabilität kann es zum Funktionsverlust der inneren Blut-Retina-Schranke und damit zur Entstehung eines Makulaödems kommen (1).

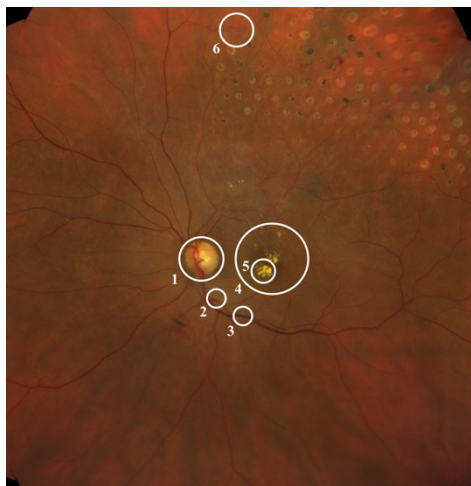


Abb. 5: Ausschnitt aus Fundus-Montage mit Papille(1), Zentralarterie(2), Zentralvene(3), Makula(4), harten Exsudaten(5) und Neovaskularisation(6)

Da es im Verlauf der DR zu einer Mehrzahl von Pathologien mit unterschiedlicher Ausprägung kommt, erfolgt eine Einteilung der Krankheit anhand einer international

festgelegten Klassifikation (37). Grundsätzlich wird bei der Stadieneinteilung zwischen einer nicht proliferativen (NPDR) und einer proliferativen (PDR) Form unterschieden. Erstere unterteilt sich in eine milde, eine mäßige und eine schwere Ausprägungsform. Während die milde NPDR durch das Vorliegen nur eines Mikroaneurysmas charakterisiert ist, liegen bei der mäßigen NPDR multiple Mikroaneurysmen vor. Die schwere NPDR zeichnet sich durch das Vorhandensein von mehr als 20 Blutungen in jedem Quadranten, Verdickungen von Venen in zwei oder mehr Quadranten (sog. Perlschnurvenen) oder intraretinalen mikrovaskulären Anomalien aus. Ein weiteres funduskopisches Charakteristikum sind sogenannte Cotton-Wool-Flecken, die durch eine Stauung von Axoplasma infolge einer Ischämie beobachtet werden. Merkmale der PDR sind die Neubildung von Gefäßen, Glaskörperblutungen oder prä- sowie intraretinale Blutungen (5, 37, 38).

Für die Klassifikation der DR kommt der ETDRS-Studie eine besondere Bedeutung zu. Das in dieser Arbeit angewandte Schema zur Einteilung kam in einer der ersten randomisierten Studien in der Augenheilkunde überhaupt 1987 zum Einsatz (39). Die Netzhaut wird anhand sieben zentraler Felder mit einer Fläche von jeweils ca. 45° unterteilt und nach Auftreten und Ausprägung von Pathologien kategorisiert (38). So wird eine exakte Befundung und Klassifizierung der DR möglich, um die Dynamik des Krankheitsgeschehens im zeitlichen Verlauf bewerten und therapeutisch intervenieren zu können.

Die Therapie der DR richtet sich nach dem Schweregrad der Erkrankung. Gemäß der aktuellen Nationalen Versorgungsleitlinie wird hierbei zuerst zwischen dem Vorliegen einer NPDR oder einer PDR differenziert. Bei moderater NPDR ohne Vorhandensein eines Makulaödems sind eine Verlaufskontrolle und Optimierung der Risikofaktoren empfohlen (40). Liegt ein Ödem zusammen mit einer Foveabeteiligung vor, kann therapeutisch alternativ zur Laserkoagulation eine intravitreale operative Medikamenteninjektion (IVOM) in Erwägung gezogen werden (40). Ohne foveale Beteiligung kann zwischen abwartendem Vorgehen oder einer eventuellen fokalen Laserkoagulation entschieden werden.

Die Therapie der PDR sieht in jedem Fall eine panretinale Laserkoagulation vor. Im Falle eines klinisch signifikanten Makulaödems in Kombination mit einer Foveabeteiligung

soll zuvor eine IVOM und ohne Foveabeteiligung zuvor eine fokale Laserkoagulation erfolgen (41).

Die Untersuchung der Retina auf pathologische Veränderungen ist wesentlicher Bestandteil der Früherkennung (40). Weil in den frühen Stadien (NPDR) keine Sehbeeinträchtigung bemerkt wird, kommt der regelmäßigen Fundusuntersuchung eine wichtige Bedeutung zu (38).

Sowohl zum frühen Screening als auch zur Verlaufs- und Nachsorgediagnostik findet die OCT-A in der Untersuchung der DR ihre Anwendung. Die Vorteile dieser nicht-invasiven Darstellungsmethode wie z.B. die kürzere Untersuchungsdauer stehen der kontrastmittelbasierten FLA in gewisser Weise konkurrierend gegenüber. Die OCT-A ist der FLA nicht grundsätzlich überlegen. Mikroaneurysmen können mit dieser Technik schlechter als in der FLA dargestellt werden (42, 43). In der Detektion von NV ist die FLA der OCT-A hingegen nicht überlegen (44), da die Kohärenztomographie insbesondere kleine Gefäßneubildungen detaillierter abbilden kann.

1.3.2 Retinale Venenverschlüsse

Retinale Venenverschlüsse (RVO) umfassen ein breites Spektrum, von Verschlüssen der retinalen Zentralvene (central retinal vein occlusion, CRVO) bis hin zu kleineren Gefäßen im Sinne eines retinalen Venenastes (branch retinal vein occlusion, BRVO).

Die Prävalenz für die BRVO ist mit geschätzten 0,4% höher als die der CRVO mit 0,08% und steigt jeweils mit zunehmendem Alter an (45).

Wichtigster Risikofaktor für die RVO im Allgemeinen ist die systemische arterielle Hypertonie, die durch eine Schädigung des Endothels zu einem thrombotischen Ereignis führen kann (46, 47). Zusätzlich werden ein erhöhter Augeninnendruck, hämodynamische Erkrankungen mit Einfluss auf die Blutviskosität, koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus und das Rauchen als exogener Risikofaktor für die Entstehung einer CRVO und BRVO verantwortlich gemacht (5, 48, 49).

Klinische Relevanz haben die RVO durch ihre gesundheitlichen Auswirkungen, da das Krankheitsbild zu den häufigsten Ursachen für Erblindung im höheren Alter zählt (5). Wird dieses für den Patienten drastische Vollbild der Erkrankung vor dem Hintergrund der hohen Prävalenzen für die Risikofaktoren gesehen, rücken die präventive sowie die verlaufsorientierte Diagnostik mit der OCT-A in den Vordergrund.

Die Symptomatik der CRVO und der BRVO kann sowohl plötzlich als auch im Verlauf von Tagen bis Wochen mit leichten bis mittleren Sehstörungen einhergehen und präsentiert sich in der Regel schmerzlos (5, 50). Häufig beschreibt der am Zentralvenenverschluss erkrankte Patient einen „Schleier“ auf dem betroffenen Auge (5). Die Symptome einer RVO können aber insbesondere in den Anfangsstadien der Erkrankung auch unbemerkt bleiben, korrelieren aber vor allem nicht direkt mit der Schwere des Gefäßverschlusses (5). Der Grund hierfür ist, dass eine Beeinträchtigung des Sehvermögens erst auftritt, wenn eine Ischämie der Fovea-nahen Netzhaut vorliegt oder ein Makulaödem infolge der Ischämie entsteht (1). Zudem kann die Beeinträchtigung durch die uneingeschränkte Sehfähigkeit des anderen Auges und die Möglichkeit eines Ausgleichs schwerer wahrgenommen werden (5). Ein Anteil von 5-10% der Betroffenen mit einer diagnostizierten CRVO erleiden irgendeine Form einer weiteren RVO in einer Periode von 5 Jahren (51).

Zur Bestätigung der Verdachtsdiagnose kommen hauptsächlich die Funduskopie und FLA zum Einsatz, während die OCT zur Bestimmung des Schweregrades des Makulaödems und der Kontrolle im Verlauf der Behandlung herangezogen wird (50). Die Diagnosestellung der CRVO erfolgt durch Nachweis von punkt- oder streifenförmigen Blutungen in allen Quadranten, während die BRVO durch intraretinale Blutungen in nur einem Quadranten imponiert. Im Befund der CRVO zeigen sich häufig gestaute und geschlängelte Venen (1, 5). Sogenannte Cotton-wool-Flecken (siehe oben) sind Ausdruck ischämischer Netzhaut (Mikroinfarkte).

Die Empfehlungen der wissenschaftlichen Fachgesellschaften zur Behandlung des Makulaödems infolge eines RVO konzentrieren sich auf die Netzhautschwellung (52, 53). Grundsätzlich sollte initial die Untersuchung mittels OCT erfolgen und bei Nachweis eines RVO-induzierten Makulaödems zeitnah eine IVOM-Behandlung erfolgen. Abgesehen von intravitrealen Wirkstoffen konnte durch eine Laserkoagulation ischämischer Netzhaut kein funktioneller Nutzen erreicht werden (54, 55). Bei unzureichendem Ansprechen auf VEGF-Inhibitoren oder Steroide kann dennoch im Verlauf eine fokale Laserkoagulation in Erwägung gezogen werden (53).

1.3.3 Ischämische Netzhaut und Neovaskularisationen

Sowohl die DR als auch bestimmte Formen venöser Verschlüsse gehen mit ischämischer Netzhaut unterschiedlicher Ausdehnung einher. Auch in der Befundung der RVO stehen die FLA und OCT-A als diagnostische Bildgebungsverfahren zur Verfügung. Insbesondere die Abnahme der Kapillardichte in den tiefen Schichten, die sich bei der BRVO häufig präsentiert, konnte in einer Studie von Ip et al. mit der OCT-A im Gegensatz zur FLA besser zur Darstellung gebracht werden (47). Coscas et al. betonten ebenfalls, dass nicht-perfundierte Areale bei der RVO eher in tiefen als in oberflächlichen Gefäßplexus zu finden und mit der OCT-A entsprechend besser dazustellen seien (56). Zudem hebt diese Arbeit hervor, dass die OCT-A nicht-perfundierte Areale und Stauungen bei RVO in den einzelnen Netzhautschichten zur Darstellung bringen kann. Diese Erkenntnisse werden durch einer Studie von Suzuki et al. unterstützt, in der mittels OCT-A an 28 Augen bei allen, mittels FLA nur bei 18 Augen nicht-perfundierte Areale detektiert werden konnten (57).

Ähnlich einem arteriellen Verschluss kann die schlechtere Versorgung der inneren Netzhaut zu einer irreversiblen Schädigung der Ganglienzellen führen. Nicht perfundiertes Gewebe verursacht die Freisetzung des Wachstumsfaktors VEGF. Das Ausmaß der Ischämie kann indirekt an der Schwellung, dem Integritätsverlust der Netzhautschichten und der veränderten Reflektivität abgeleitet werden (58). Die langfristige Visusprognose zeigt einen engen Zusammenhang mit dem Ausmaß der Ischämie im Bereich der zentralen Netzhaut (59). Zu Beginn der Behandlung wurde eine große Heterogenität der Fläche kapillärer Non-Perfusion beschrieben (60). Die Beurteilung der kapillären Non-Perfusion ist vor allem mittels OCT-A möglich, in der die tiefe kapilläre Schicht abgegrenzt werden kann (61).

Im zeitlichen Verlauf äußert sich die Ischämie in Form einer Atrophie, sichtbar an einer verdünnten Netzhaut in der OCT-Bildgebung. Im Bereich einer ausgeprägten Ischämie wurden entsprechend Gesichtsfeldausfälle in der Mikroperimetrie gefunden (62). Nicht perfundierte Areale wurden in der OCT-A nach einem RVO nicht zuletzt auch am Partnerauge detektiert (63). In der FLA wurde gesehen, dass sich nach einem Verschluss Kollateralen mit und ohne Leckage ausbilden können. Die Kollateralen wurden als Teil regenerativer Kompensationsmechanismen interpretiert. In der OCT-A sind solche Gefäße aufgrund der Schlingelung und Erweiterung gut abzugrenzen (64).

NV können aufgrund einer ausgedehnten Ischämie entstehen. Nach einem venösen Verschluss kann eine Rubeosis iridis durch eine Verlegung des Kammerwinkels zu einem Anstieg des Augendrucks führen und so ein Sekundärglaukom verursachen. Der erhöhte Augendruck ist kein seltener Grund einer Schädigung des Sehnervs oder sogar späteren Augenverlusts. NV im hinteren Augenabschnitt, genauer in der Netzhaut, können außerdem zu Einblutungen in den Glaskörper führen.

Die proliferative DR stellt in ähnlicher Weise eine Komplikation der mikrovaskulären Schädigung dar (Abb. 5) (1, 65). Neben den neuen Gefäßen an Iris und Netzhaut entstehen Membranen, die zu einer Ablösung der Netzhaut führen. Die proliferative DR ist neben dem Makulaödem für die Erblindung infolge einer Diabetes-Erkrankung verantwortlich.

Als NV wird somit eine Proliferation bezeichnet, die von einem retinalen choroidalen Gefäß ausgeht. In Abhängigkeit von der Lokalisation wird die in der Papille entstehende NV (neovascularization at the disc, NVD) von der außerhalb der Papille liegenden NV (neovascularization elsewhere, NVE) unterschieden. Eine Besonderheit stellt die altersbedingte Makuladegeneration (AMD) insbesondere im Stadium der feuchten, auch als exsudativ bezeichneten AMD dar. Hierbei zeigen sich NV im Bereich der Makula (66).

Diagnostisch zeigt sich die Gefäßneubildung in der Funduskopie durch eine subretinale Blutung, welche die NV anzeigt (67). Die Detektion von NV kann darüber hinaus sowohl mittels FLA als auch mit der OCT-A erfolgen (Abb. 6).

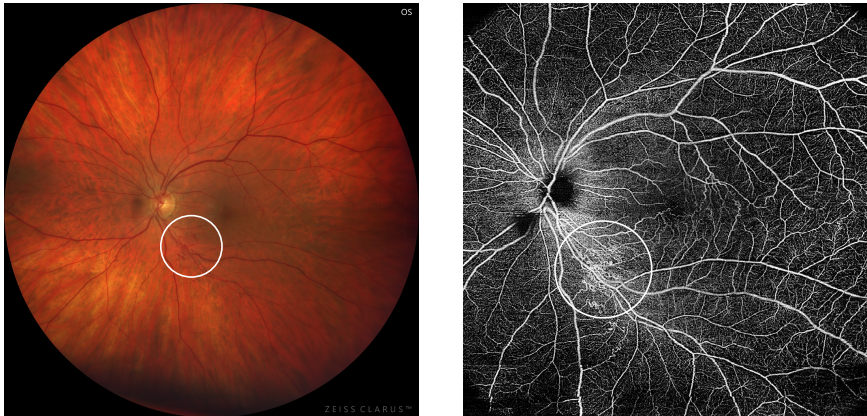


Abb. 6: Neovaskularisationen des unteren Gefäßbogens am linken Auge eines Probanden mit retinalem Venenverschluss in der Fundusfotografie (links) und in der 15x15mm OCT-A (rechts)

Im Vergleich mit der länger existierenden FLA liefert die OCT-A bereits mit der FLA übereinstimmende Ergebnisse und kann die FLA insbesondere aufgrund der detaillierteren Darstellung mindestens ergänzen (68). Denn wie Enders et al. in einer Studie darstellten, ist die OCT-A zum Teil zu hochauflösenderen Darstellungen von NV in der Lage. Grund hierfür ist unter anderem, dass die genaue Größenbestimmung mittels FLA aufgrund des Kontrastmittelaustrittes aus dem Gefäß erschwert ist, während die OCT-A die einzelnen neugebildeten Gefäße direkt und zusätzlich dreidimensional abbilden kann (68).

Zum einen sind NV somit ein diagnostisches Korrelat für die vorliegende Augenerkrankung und bilden eine Grundlage für die Befundung, wie beispielweise der genaueren Abgrenzung einer DR, wobei die NV ein Merkmal für den Übergang bzw. das Vorliegen der proliferativen Form der DR sind. Darüber hinaus haben die NV eine hohe klinische Relevanz. Sie können als mögliche Ursachen für die Entstehung von Einblutungen in den Glaskörper verantwortlich sein oder durch die Ausbildung sog. Traktionsmembranen zur Ablösung der Netzhaut führen (68, 69).

1.4 Hintergrund und Fragestellung der Studie

Die OCT-A ist zu einer wichtigen und attraktiven Alternative in der Darstellung retinaler Gefäße geworden. Gegenüber der traditionellen FLA hat sie den Vorteil, nicht-invasiv und somit frei von Risiken wie allergischen Reaktionen zu sein. Obwohl sich unterschiedliche Parameter für vaskuläre Netzhauterkrankungen (FLA: Leckage entsprechend der Dichtigkeit der Gefäßwand, OCT-A: Perfusion differenziert für die verschiedenen Netzhautschichten) ableiten lassen, schränken die Rahmenbedingungen der OCT-A den breiten Einsatz im klinischen Alltag ein.

Für die FLA sind klare brechende Medien gefordert, letztlich werden aber nur Fotografien mit einem speziellen (blauen) Filter in der anregenden Wellenlänge (Blitzlicht, 465-490nm) erstellt, die das Leuchtmittel zum Leuchten anregt. Natriumfluorescein ist ein wasserlöslicher Farbstoff mit einem Molekulargewicht von 376,3 Da (70). Im Blut bleibt der Farbstoff hauptsächlich an Proteine gebunden (71). Das zurückfallende Licht (520 bis 530nm) muss einen zweiten Barriere-Filter passieren. Dadurch werden andere störende Wellenlängen als die des angeregten Leuchtmittels ausgeblendet.

Für die OCT-A-Aufnahme ist es dagegen erforderlich, dass für jede untersuchte Netzhaut-Lokalisation viele hoch-aufgelöste OCT-Aufnahmen erstellt werden. Daher sind eine halbwegs stabile Fixation einerseits und eine längere Aufnahmedauer andererseits erforderlich. Gerade die ruhige Positionierung des Untersuchungsstrahls kann infolge der untersuchten Netzhauterkrankungen erschwert sein. Blutungen und Glaskörpertrübungen können die Signalstärke (Qualität) reduzieren. Die ersten Geräte sahen zudem nur eine limitierte Erfassungsmöglichkeit im Bereich der zentralen Netzhaut vor. Obwohl die zentrale Netzhaut (ca. 4°) für die Lesefähigkeit entscheidend ist, erklären die obigen Ausführungen, wieso auch Veränderungen der mittleren und peripheren Netzhaut zur Ausprägung, Komplikationsrate und Einstufung der Gefäßerkrankungen wesentlich beitragen. Selbst die Dichte der Stäbchen nimmt mit zunehmender Exzentrizität nach außen exponentiell ab (72). Daher hängen auch Sauerstoffbedarf bzw. -mangel von der Lokalisation einer reduzierten Perfusion ab.

Ein möglichst großer Blickwinkel, englisch Field of View (FoV) wird mit jeder Kamera bzw. jedem funduskopischen Dokumentationssystem angestrebt. Die erste kommerziell verfügbare Funduskamera der Firma Carl Zeiss bildete einen Ausschnitt von etwa 20° ab. Spätere Kameras erstellten üblicherweise Aufnahmen von 30° bis 55°, sodass größere

Flächen mit zusammengesetzten Bildern abgebildet werden konnten (73). Die Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Gruppe einigte sich auf sieben Standardbilder, die einem FoV von etwa 75° (und somit ca. 30% der gesamten Netzhaut) entsprachen (74). Für die Fundusfotografie gibt es bereits umfangreiche Literatur über die Bedeutung der Peripherie (75, 76). Meist konnte der Einsatz von speziellen Spiegeln bzw. die Verwendung kohärenten Laserlichts mittels sogenannter Scanning Laser Ophthalmoskopie (SLO-) -Systeme Darstellungen selbst bei neutralem oder kleinem Pupillendurchmesser erreichen (10). Die Verwendung optischer Systeme (Weitwinkel-Optiken) kann aber auch mit einer Verzerrung des Bildes oder dem Verlust an Auflösung (somit Bildinformation) einhergehen.

Für die FLA haben verschiedene Studien, wie z.B. das Protocol AA des DRCR Retina Netzwerks, die Machbarkeit, Bildqualität und Aussagekraft der Weitwinkelbildgebung untersucht (77). Eine Studiengruppe, die Internationale Widefield Imaging Study Group, definierte 2019, dass ein „Widefield“-Bild dadurch definiert sei, dass zumindest alle vier Quadranten der Netzhaut bis zum Eintritt der Vortexvenen (sogenannte Ampulle) abgedeckt sein sollten (78). Ein Bild mit größerem FoV dürfte demnach als „Ultra-Widefield“-Aufnahme bezeichnet werden.

Auch für die OCT und OCT-A wurde ein möglichst großes Scanfeld zur Befundung der Peripherie angestrebt. Die Begrifflichkeit des Widefield-OCT wurde hier etwas anders gewählt und meist in der Größe der Aufnahme (in Grad oder Millimeter), der Lage (hinterer Pol, mittlere Peripherie, ferne Peripherie) und dem Scan-Typ charakterisiert. Die Definition von „Widefield“ wurde für OCT-Aufnahmen in der mittleren Peripherie (60°-100°) gewählt, während ein „Ultra-Widefield“-OCT die äußere Peripherie (>100°) abdecken sollte (78).

Die Größe einer Einzelaufnahme der meisten OCT-A-Geräte war bisher meist auf einen Bereich von ca. 15x15mm (ca. 52°x52°) begrenzt. Alternative Möglichkeiten, wie beispielsweise die Montage-Funktion mehrerer Einzelbilder in verschiedenen Blickrichtungen, waren von mehreren Nachteilen beeinträchtigt: Aufwand und Bildfehler durch das Zusammensetzen der Einzelbilder, einer entsprechenden verlängerten Untersuchungszeit oder mehrfachen Fixationswechseln des Patienten mit möglicherweise reduzierter Mitarbeit (79). Die Wichtigkeit der Betrachtung der peripheren

Retinabereiche bestätigen Studien, die außerhalb des Aufnahmebereiches von klassischen Fundusaufnahmen pathologische Veränderungen der DR feststellten (75, 80). Auch für die OCT-A als zunehmend herangezogenes Bildgebungsverfahren könnte daraus resultieren, dass ein noch weiteres Scanfeld zur Befundung der Peripherie einen großen klinischen Zusatznutzen bieten könnte. Auch die Feststellung von NV als Symptom einer Reihe ophthalmologischer Gefäßerkrankungen erfolgt mittels OCT-A bereits mit einer hohen Sensitivität, sodass die Darstellung auch in der Peripherie vielversprechend ist (81).

1.4.1 Untersuchung

Als Alternative zu einer Montage mehrerer Aufnahmen wurde die Verwendung einer Weitfeld-Linse (WFL) diskutiert. Wenn ein entsprechendes optisches System eine Erweiterung des Bildwinkels (und somit Scanbereichs) gegenüber dem Einzelbild mit einer konventionellen Optik erstellen kann, ergeben sich mehrere Fragen, die in der Vergangenheit noch nicht untersucht wurden:

- Bedingt der Faktor (von ca. 1,7 – von $52^\circ \times 52^\circ$ auf $90^\circ \times 90^\circ$) eine Veränderung der Bildqualität? Sind eventuelle Auswirkungen auf die Bildqualität relevant für die Beurteilung der Ischämie oder die Erkennung von retinalen NV?
- Wie wirkt sich die Verwendung auf die notwendige Untersuchungsdauer pro untersuchter Netzhautfläche aus? Wie oft muss die Trackingfunktion deaktiviert werden? Unterscheidet sich die angebotene automatische Segmentierung der Aufnahmen, sodass häufiger eine manuelle Korrektur vorgenommen werden muss?
- Welche Untersuchungszeiten werden insgesamt in einem Patientenkollektiv mit fortgeschrittenen Erkrankungen der Netzhautgefäße beobachtet?
- Welche Auswirkungen gibt es für die Durchführung der Untersuchung und den Patientenkomfort, wenn eine entsprechende Aufsatzlinse den Abstand zwischen Kamera und Auge verringert?

Aufgrund der fehlenden Vorerfahrung mit dem Einsatz von Vorschaltlinsen sollten diese Fragen im Rahmen einer prospektiven Studie geklärt werden. Um die Patienten nicht in ihrer subjektiven Bewertung zu beeinflussen, sollten beide Aufnahmeverfahren

(konventionelle sowie Vorsicht-WFL) in Rahmen eines Cross-Over Designs prospektiv verglichen werden.

Neben der Bild-Analyse (FoV) und Bewertung durch maskierte Grader sollte die Analyse der erfassten Parameter und Kriterien eine Bewertung möglicher Vor- und Nachteile der WFL erlauben. Insgesamt stand die Eignung für die Anwendung im klinischen Einsatz im Mittelpunkt des Interesses.

Wenn Hersteller und Entwickler die vermeintliche Überlegenheit einer bildgebenden Methode demonstrieren (wollen), sind relevante Kriterien wie die Dauer der Untersuchung, die dadurch bedingten Kosten sowie die Ergonomie eines Untersuchungsverfahrens von Bedeutung. Nicht zuletzt die Bildqualität unter herausfordernden Rahmenbedingungen sollte in Abhängigkeit von der Anwendung der WFL bewertet werden.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign und Fallzahlplanung

Die Studie stellte eine prospektive Kohortenstudie dar. Für die Fallzahlplanung wurde eine Pearson-Korrelation zwischen dem Schweregrad der Retinopathie, genauer eine Korrelation im Bereich zwischen $0.6 \geq p \leq 0.8$ zugrunde gelegt. Die statistische Power wurde im Studienprotokoll auf 80% auf einem Signifikanzniveau von 5% angelegt. Hieraus ergab sich für jede der zwei Kohorten eine Stichprobengröße von $n > 24$. Unter Berücksichtigung einer hypothetischen Ausfallrate von 20% resultierte daraus eine Fallzahlgröße von 30 Patienten pro Gruppe.

Die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Eberhard Karls Universität Tübingen bewilligte Prüfplan und Studie unter der Ethikvotum-Nummer 581/2021BO2.

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien waren die Volljährigkeit, die gesicherte Diagnose eines RVO oder das Vorliegen einer DR auf je mindestens einem Auge sowie die im Anschluss zu unterzeichnende Einwilligungserklärung.

Ausgeschlossen wurden Probanden mit einem stark verschlechterten Allgemeinzustand, einer unzureichenden Einwilligungsfähigkeit, einer vorliegenden Epilepsie oder einem starken Tremor. Zudem wurden alle Menschen ausgeschlossen, bei denen von unzureichender Konzentration zur Studienteilnahme ausgegangen werden musste. Weiterhin musste der Patient körperlich in der Lage sein, in ruhiger Körperhaltung vor dem Untersuchungsgerät zu sitzen und den Anweisungen des Untersuchers fokussiert Folge zu leisten. Zur Beantwortung der Fragebögen war die Fähigkeit zum Lesen und Verstehen einfacher Sätze in deutscher Sprache Voraussetzung.

2.3 Untersuchung

Die der Studie zugrundeliegende Untersuchung basierte auf einer OCT-A-Aufnahme mit WFL sowie einer Aufnahme ohne Linse mit im OCT-A-Gerät voreingestellter Aufnahmegröße von 15x15mm an demselben Auge eines Probanden. Somit konnte ein direkter Vergleich der zwei Aufnahmen in Hinblick auf den Einfluss der WFL auf die Entstehung von Artefakten und Auflösungsvermögen erzielt werden. Zudem wurde die Qualität der unter Verwendung der WFL entstandenen Aufnahmen mit 15x15mm OCT-A-Aufnahmen desselben Auges verglichen, um den Einfluss der Linse auf die Entstehung von Artefakten und Auflösungsvermögen zu untersuchen.

2.3.1 OCT-A

Zur OCT-A Bildgebung wurde das OCT-Gerät PLEX Elite 9000 (Carl Zeiss Meditec, Inc., USA) mit der Softwareversion 2.1 verwendet. Alle OCT-A-Aufnahmen sowohl mit als auch ohne WFL wurden mit einer Scanfrequenz von 200kHz aufgenommen. Eine zentrale Wellenlänge zwischen 1040nm und 1060nm und ein Sweep-Bereich von 980nm bis 1120nm wurden genutzt.

2.3.2 Weitfeld-Linse

Als WFL fand ein Prototyp Anwendung (Abb. 7). Hierbei handelt es sich um ein ca. 9cm x 5cm messendes schwarzes Kunststoffgehäuse mit eingebetteter Weitfeld-Linse mit 11 Dioptrien. Die Montage am Okular des OCT-A-Gerätes ermöglichen zwei eingebaute Magneten.

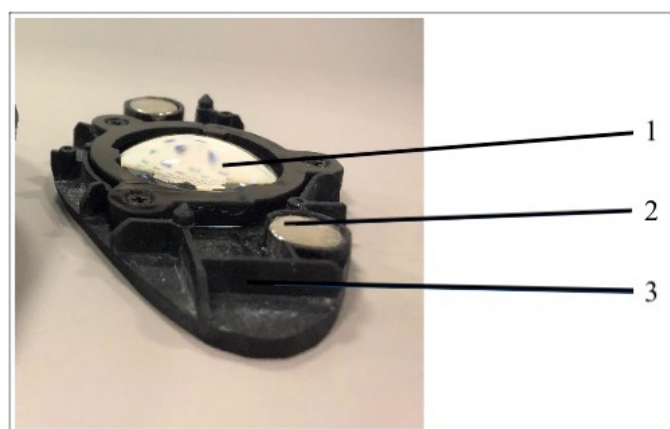


Abb. 7: Weitfeld-Linse (1) mit Magneten (2) und Kunststoffgehäuse (3); (82)



Abb. 8: Bilderfassungsblende ohne (links) und mit vorgeschalteter Weitfeld-Linse; (82)

2.3.3 Biometrie

Die Ermittlung der Achslänge erfolgte mittels Laserinterferenzbiometrie mit dem IOL-Master 700 (Zeiss Meditec, Deutschland). Für die spätere Berechnung der Vergrößerung und Aufnahme­fläche wurde für jede Aufnahme die gemessene Bulbuslänge des jeweiligen Auges verwendet.

2.3.4 Fundusfotografie

Eine Dokumentation der Netzhaut erfolgte mit der Weitwinkelkamera Clarus 700 (Carl Zeiss Meditec, Inc., USA). Die Aufnahmen dienten als Grundlage der Einordnung der Erkrankung, um im Nachgang eine standardisierte Einordnung sowie den Vergleich mit den OCT-A-Aufnahmen zu erlauben.

2.4 Untersuchungsablauf

Der gesamte Untersuchungsablauf gliederte sich in drei Abschnitte. Für jeden Patienten erfolgten die OCT-A-Aufnahmen, jeweils mit und ohne WFL, eine biometrische Messung und eine Fundusfotografie (Abb. 9).

Nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien erfolgte der Einschluss in die Studie mit Unterschrift des Patienten. Nach einer Randomisierungsliste wurde bestimmt, ob der Patient der Abfolge der Untersuchungssequenz in Gruppe A oder B zugeordnet wurde. In Randomisierungsgruppe A erfolgte die OCT-A zuerst ohne WFL, in Gruppe B zuerst mit WFL und danach jeweils entsprechend andersherum.

Unabhängig von der Randomisierung wurde die Aufnahme zuerst an dem Auge durchgeführt, das nach Angaben des Patienten und der Untersuchungsbefunde als das besser sehende identifiziert worden war. Bei hinreichenden Voraussetzungen des schlechteren Auges wurde der zuvor beschriebene Ablauf an dem Partnerauge vorgenommen. Das Studienprotokoll sah vor, die Aufnahme bei unzureichender Fixationsstabilität oder Konzentration des zu Untersuchenden abbrechen zu können.

Der Patient positionierte sich sitzend vor dem OCT-A-Gerät. Es folgte die Anpassung der Stirn- und Kinnstütze sowie die Zentrierung der Pupille in der Bilderfassungsblende anhand der Bedienerplattform. Anschließend wurden die dargestellten Gefäße fokussiert, um eine scharfe Abbildung zu erzielen. Zudem erfolgte die Zentrierung der Retinaschichten in der Bildmitte.

Nach jedem Durchlauf mit und ohne WFL wurde der Patient aufgefordert, einen Fragebogen zur Bewertung der Untersuchung auszufüllen, um die patientenabhängige Wahrnehmung in Bezug auf die Untersuchung mit und ohne WFL vergleichen zu können. Im Anschluss wurde die Aufnahme des schlechter sehenden Auges vorgenommen. Ein Untersuchungsabbruch am schlechter sehenden Auge führte nicht zum Ausschluss des Teilnehmers aus der Studie.

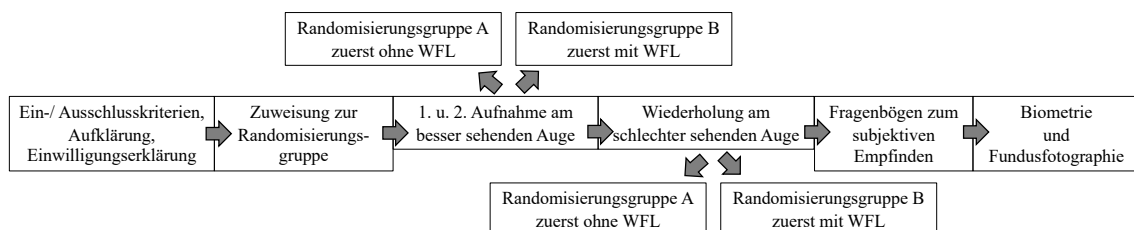


Abb. 9: Chronologischer Studienablauf, exemplarisch für einen Patienten

2.5 Dokumentation

2.5.1 Zeitdauer

Die Zeitdauer aller einzelnen OCT-A-Aufnahmen mit bzw. ohne WFL wurde sekundengenau mit der Stoppuhrfunktion eines Smartphones (iPhone XS; Apple Inc., USA) ermittelt und anschließend dokumentiert. Die Dauer wurde in identischer Weise ab dem Zeitpunkt der Aufforderung zur Positionierung am OCT-A-Gerät bis zu dem Zeitpunkt gemessen, an dem die Software die Aufnahme als abgeschlossen anzeigte.

2.5.2 Fehlschlagen des Tracking

Sofern die Tracking-Funktion im Rahmen einer Untersuchung deaktiviert werden musste, wurde dies unter Angabe des von der Software angezeigten Grundes (zum Beispiel „unruhige Fixation“, „häufiges Blinzeln“, „Sonstiges“) notiert.

2.5.3 Notwendigkeit der Segmentierungskorrektur

Sofern eine manuelle Korrektur der automatisch segmentierten Netzhautschichten pro Einzelaufnahme notwendig war, wurde dies notiert („notwendig/nicht notwendig“). Zusätzlich wurde der Umfang der nötigen Korrektur innerhalb einer korrekturbedürftigen Aufnahme in Prozent dokumentiert.

2.5.4 Tatsächlich abgebildete Retinafläche

Die Berechnung der tatsächlich abgebildeten Retinafläche erfolgte mit der Computer-Software Matlab R2021b Update 2 (MathWorks, USA). In den exportierten En-Face-Bildern wurden die Außengrenzen der dargestellten Fläche manuell festgelegt. Aus den gegebenen Parametern Axiallänge und Aufnahme-Winkel mit und ohne WFL wurde sodann die dargestellte Fläche in Pixel und Quadratmillimeter errechnet und verglichen.

2.5.5 Bildqualität und diagnostischer Nutzen

Neben der Bewertung objektiver Parameter erfolgte auch die Beurteilung durch klinisch erfahrene Grader in Hinblick auf die Darstellungsqualität verschiedener Strukturen und Erkennung von NV. Die subjektive Einschätzung diente als Grundlage des anschließenden Vergleichs der zwei Aufnahmen in Abhängigkeit der WFL auf die Sichtbarkeit von Pathologien, die Qualität der FAZ und die Entstehung von Artefakten.

Als Grader (Bewerter) fungierten zwei maskierte Fachärzte für Augenheilkunde. Die Bereitstellung der zu bewertenden Aufnahmen erfolgte in randomisierter Reihenfolge. Die zufällige Nummerierung erfolgte mit Microsoft Excel in der Version 16.62 (Microsoft Corporation, USA). Die Grader hatten keine Kenntnis darüber, ob ein Bild mit oder ohne WFL aufgenommen wurde. Um eine vollständige Verblindung sicherzustellen, wurden alle OCT-A-Aufnahmen, sowohl mit als auch ohne WFL aufgenommene, im Vorfeld auf eine identische Größe skaliert. Damit wurde vermieden, dass durch die Bildränder Rückschlüsse auf die Verwendung der WFL gezogen werden konnten. Die Bearbeitung erfolgte mit der Computer-Software Matlab R2021b Update 2 (MathWorks, USA). Dem Grader wurde lediglich die Information der Gruppenzugehörung entsprechend der Grunderkrankung (DR oder RVO) mitgeteilt.

2.5.5.1 Klassifizierung der Pathologien

Es erfolgte zunächst die Befundung vorliegender für das Krankheitsbild spezifischer Pathologien. Hierbei wurde für beide Gruppen das Vorliegen von nicht-perfundierten Arealen (NPA) in disc areas ermittelt und für die DR-Gruppe zusätzlich die Anzahl an NV erhoben.

2.5.5.2 Beurteilung der fovealen avaskulären Zone

In einem weiteren Schritt erfolgte die Beurteilung der Bildqualität der FAZ. Hierfür wurde aus den OCT-A-Scans jeweils der Ausschnitt der FAZ bei unterschiedlicher Pixelzahl (400x400 px vs. 266x266 px), aber identischer Bildgröße herausgeschnitten. So wurde sichergestellt, dass dem Grader über mögliche Artefakte, die Form oder die Größe des Scans keine Rückschlüsse über die Verwendung der WFL möglich waren. Auch hier erfolgte die Randomisierung aller FAZ-Ausschnitte (mit und ohne WFL).

2.5.5.3 Qualitätskriterien der OCT-A-Aufnahmen

Weiterhin erfolgte die randomisierte Bewertung aller OCT-A-Aufnahmen nach den Kriterien „Abgrenzung der Gefäße“, „Bewegungsartefakte“ und „Schatten/Reflektionen/Artefakte“. Um eine Verblindung der Bewerter gegenüber der Scanbedingung beizubehalten, wurden die Bildgrößen und Ausschnitte der Scans mit und ohne WFL aneinander angepasst. Um einheitliche Gütekriterien innerhalb des

Benotungssystems zu gewährleisten, wurden die Notenpunkte zur Klassifizierung in einer beigeführten Anlage definiert. Die Bewertung im Punktesystem erfolgte mit 1 = schlechteste bis 5 = beste.

Zuletzt wurde die Existenz bzw. die Sichtbarkeit peripherer Pathologien mit WFL evaluiert. Hierfür wurden den Bewertern die Bildausschnitte in den En-Face-Aufnahmen mit WFL gezeigt, welche nur mit WFL sichtbar sind, während der zentrale 15x15mm Bildausschnitt geschwärzt wurde (Abb. 10).

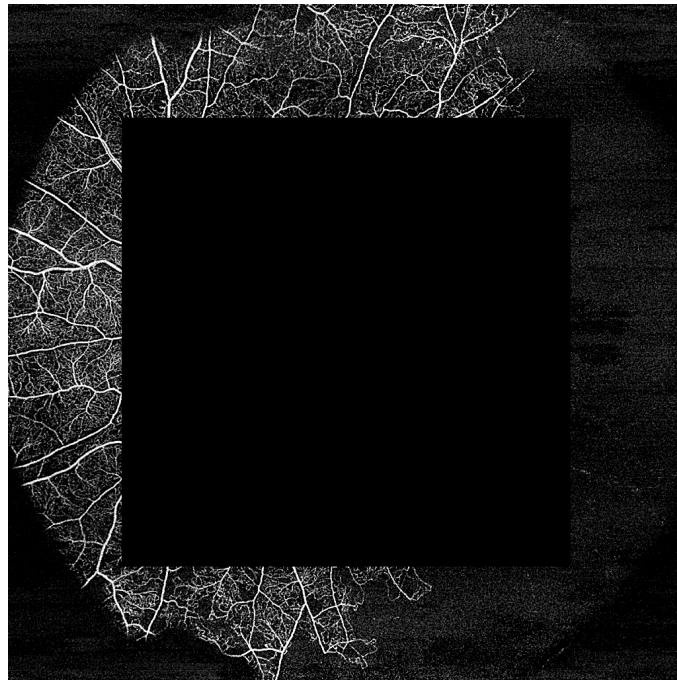


Abb. 10: OCT-Aufnahme mit WFL mit zentral geschwärztem 15x15mm Scanfeld

2.5.6 Subjektive Einschätzung des Patienten

Neben den objektiven Parametern wurde zusätzlich die Meinung und die subjektive Empfindung des Patienten anhand von zwei identischen Fragebögen erhoben. Die Beantwortung der Fragebögen erfolgte bei jedem Teilnehmer nach derselben Reihenfolge.

Der Patient erhielt einen Fragebogen nach der ersten Untersuchung (je nach Randomisierungsgruppe zuerst ohne (A) oder zuerst mit WFL (B)) und den gleichen Fragebogen nach der anschließenden Untersuchung und bewertete den Ablauf nach seinem subjektiven Empfinden. Die Beantwortung der drei Fragen erfolgte anhand kontinuierlicher Skalen. Hierbei sollte der Patient auf einer Skala von 10cm einen Strich

setzen (visuelle Analogskala) und folgende Fragen mit einem Wert zwischen 0 (sehr schlecht) und 10 (sehr gut) beantworten:

- 1) Wie bewerten Sie diesen Teil der Untersuchung insgesamt?
- 2) Wie komfortabel war die Positionierung und Ausrichtung am Gerät für Sie?
- 3) Halten Sie die Zeitdauer der gesamten Aufnahme für angemessen?

2.6 Datenanalyse

Die Aufbereitung und die graphische Darstellung der Daten wurden mit Hilfe von Microsoft Excel und Microsoft PowerPoint in der Version 16.62 (Microsoft Corporation, USA) durchgeführt. Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit der Computer-Software IBM SPSS Statistics in der Version 27 für macOS (International Business Machine Corporation, USA).

Alle Daten wurden mittels Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung geprüft. Der Test nimmt als Nullhypothese an, dass die Variablen normalverteilt sind, $p \leq 0.05$. Bei nicht durchgängig normalverteilten Datensätzen wurden nicht-parametrische Tests verwendet.

Bei der statistischen Auswertung innerhalb der Patientengruppe „DR“ oder „RVO“ wurde bei parametrischen Datensätzen ein gepaarter t-Test und bei nicht-parametrischen Datensätzen der Wilcoxon-Paarvergleichstest angewendet. Bei gruppenübergreifenden Vergleichen wurde bei Normalverteilung der ungepaarte t-Test, ersatzweise bei nicht vorhandener Normalverteilung der Mann-Whitney-U-Test angewendet.

Als zu Grunde liegendes Signifikanzniveau wurde $p = 0.05$ angenommen. Aufgrund des multiplen Testens in einigen Analysen erfolgte eine Adjustierung des Signifikanzniveaus mittels Bonferroni-Korrektur, um falsch-positive Signifikanzen zu vermeiden. Die Berechnung des angepassten Signifikanzniveaus p' wurde mit $p' = p / k$ berechnet. Sowohl für die „Scanfeldgröße“ als auch für die „Untersuchungszeit“ ergab sich daraus $p' = 0.05 / 8 = 0.00625$.

Um die subjektive Bewertung durch die zwei Grader hinsichtlich der Übereinstimmung zu überprüfen und eine möglicherweise willkürliche Bewertung auszuschließen, wurden die beiden Grading-Ergebnisse auf ihre Inter-Rater-Reliabilität getestet. Diese Überprüfung erfolgte mittels Cohens Kappa bei nominalen Skalen bzw. gewichtetem Cohens Kappa bei ordinalen Skalen. Die anschließende statistische Auswertung erfolgte ebenfalls nach der im Vorgang dargelegten Methodik.

3 Ergebnisse

Die Ergebnisse wurden in Teilen bereits im März 2024 in dem Artikel „The clinical evaluation of a widefield lens to expand the field of view in optical coherence tomography (OCT-A)“ veröffentlicht (82).

In der RVO-Gruppe wurden 41 Augen von 29 Probanden ausgewertet. Das mittlere Probandenalter betrug 67.8 (SD = 7.60) Jahre und unter den Probanden waren 14 Frauen und 15 Männer. In der DR-Gruppe wurden 42 Augen von 29 Probanden ausgewertet. Das mittlere Probandenalter betrug 64.4 (SD = 11.57) Jahre bei einer Geschlechterverteilung von 15 Frauen und 14 Männern.

3.1 Untersuchungszeit

Die Untersuchungszeit wurde sowohl innerhalb der Erkrankungsgruppen RVO bzw. DR im Vergleich „mit“ und „ohne“ WFL als auch im Vergleich dieser beiden untereinander ausgewertet. Detaillierte Teststatistiken hierzu finden sich in Tabelle 1, eine graphische Darstellung in Abb. 11. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied für beide Augen der RVO-Gruppe (besseres Auge mit WFL 123 (IQR 78 – 200) Sekunden vs. ohne WFL 88 (IQR 61 – 110) Sekunden, $p = 0.017$; schlechteres Auge mit WFL 96 (IQR 77 – 118) Sekunden vs. ohne WFL 69 (IQR 50 – 88) Sekunden, $p = 0.125$).

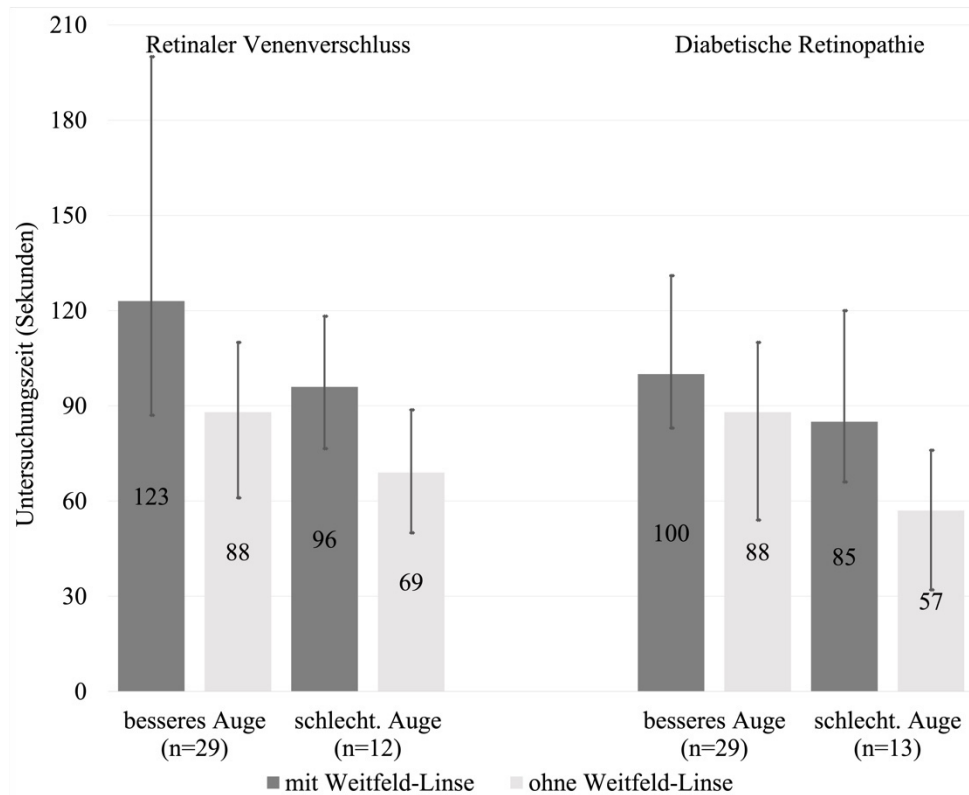


Abb. 11: Mittlere Untersuchungszeit (Whisker zeigen Interquartilsabstand) einer OCT-A-Aufnahme mit und ohne WFL

In der Probandengruppe RVO „besseres Auge“ waren die Vergleichsgruppen mit und ohne WFL gemäß Shapiro-Wilk-Test mit $p < 0.05$ nicht normalverteilt. Der Vergleich der zwei abhängigen nicht-parametrischen Datensätze erfolgte mittels Wilcoxon-Paarvergleichstest und ergab keinen signifikanten Unterschied in der Untersuchungszeit $z = -2.391$, $p = 0.017$. Die Vergleichsgruppen „schlechteres Auge“ mit und ohne WFL waren gemäß Shapiro-Wilk-Test mit $p > 0.05$ normalverteilt. Auch hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Untersuchungszeit, $T = 1.660 (11)$, $p = 0.125$.

Tabelle 1: Teststatistiken der Untersuchungszeiten aller verglichenen Gruppen

Untersuchungszeit	Teststatistiken							
	Retinaler Venenverschluss (RVO)				Diabetische Retinopathie (DR)			
	p^a	n	$z^b / T (df)^c$	p^d	p^a	n	$z^b / T (df)^c$	p^d
besseres Auge mit WFL-	.001	29		.017	.013	29		
besseres Auge ohne WFL	<.001	29	-2.391		.001	29	2.705	.007
schlecht. Auge mit WFL-	.805	12		.125	.532	13		
schlecht. Auge ohne WFL	.998	12	1.660 (11)		.082	13	2.105 (12)	.057
	Teststatistiken							
	p^a	n	$Z^b / T (df)^c$	p^d				
besseres A. mit WFL (RVO) -	.001	29		.137				
besseres A. mit WFL(DR)	.013	29	-1.493					
besseres A. o. WFL (RVO)-	< .001	29		.917				
besseres A. o. WFL (DR)	< .001	29	-.109					
schlecht. A. m. WFL (RVO)-	.805	12		.679				
schlecht. A. m. WFL(DR)	.507	12	.420 (23)					
schlecht. A. o. WFL (RVO)-	.998	12		.707				
schlecht. A. o. WFL (DR)	.117	12	.381 (23)					

^a Test auf Normalverteilung nach Shapiro-Wilk, $p < 0.05$
^b standardisierte Teststatistik, basiert auf pos. Rängen bei Wilcoxon-Paarvergleichstest
^c t-Wert mit Freiheitsgraden bei gepaartem t-Test
^d Signifikanz (2-seitig)
*signifikant, nach Bonferroni-Korrektur mit kritischem neuem p - Wert = 0.00625

In der DR-Gruppe waren die Zeiten für das „bessere Auge“ gemäß Shapiro-Wilk-Test mit $p < 0.05$ nicht normalverteilt. Der Vergleich erfolgte mittels Wilcoxon-Paarvergleichstest und ergab auf einem Signifikanzniveau von 5% keinen signifikanten Unterschied in der Untersuchungszeit $z = 2.705$, $p = 0.007$. Die Vergleichsgruppen „schlechteres Auge“ mit und ohne WFL waren gemäß Shapiro-Wilk-Test mit $p > 0.05$ normalverteilt. Auch hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Untersuchungszeit, $T = 2.105 (12)$, $p = 0.057$.

Auch im Vergleich der Gruppen untereinander (RVO vs. DR, $Z = -1.493$, $p = 0.137$, $Z = -0.109$, $p = 0.917$) zeigte sich kein Unterschied.

Die Abb. 12 zeigt die Korrelation zwischen Alter und Untersuchungszeit. Es bestand in der RVO-Gruppe eine sehr geringe Korrelation, $r = 0.01$. Die Assoziation war etwas höher in der DR-Gruppe, aber dennoch mit einem Koeffizienten von $r = 0.088$ sehr gering.

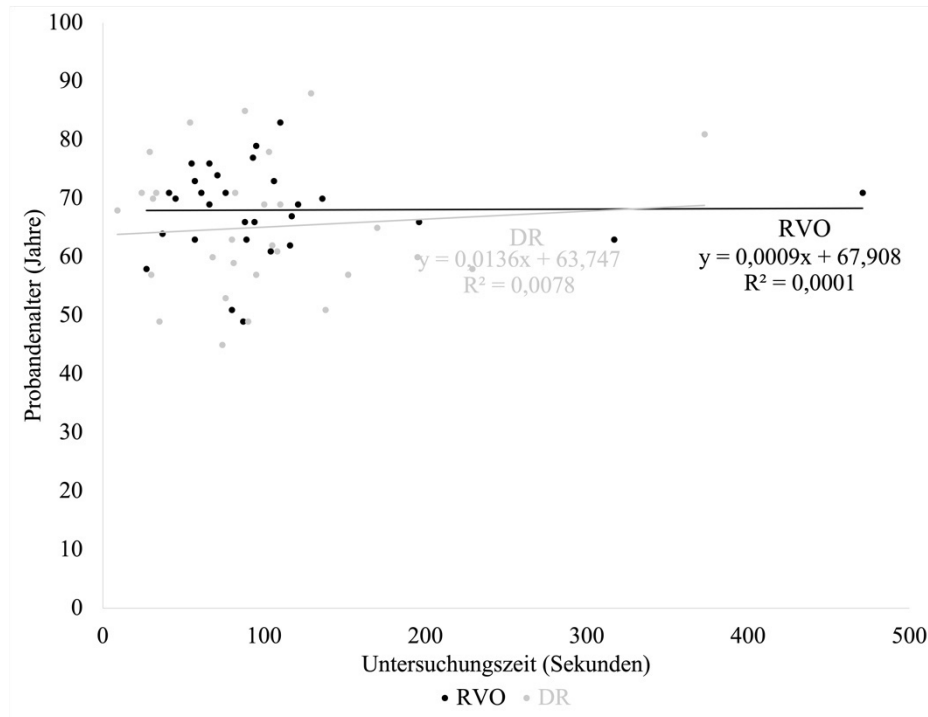


Abb. 12: Zusammenhang zwischen Alter und Untersuchungszeit

3.2 Segmentierungskorrektur

Die Häufigkeiten notwendiger Korrekturen einzelner Segmentierungen der OCT-A-Aufnahmen wurden quantitativ ausgewertet. Wie in Tabelle 2 sichtbar, war unter allen Aufnahmen in der RVO-Gruppe mit Verwendung der WFL (n = 39) eine Korrektur der Segmentierung für 56% der Aufnahmen erforderlich. Ohne Verwendung der WFL waren in derselben Gruppe (n = 40) eine Korrektur der Segmentierung für 15% der Aufnahmen erforderlich. Bei einer zu korrigierenden Aufnahme wurden dabei im Durchschnitt 18% (mit WFL) bzw. 13% (ohne WFL) der Segmentierungen modifiziert.

In der DR-Gruppe wurde nach Verwendung der WFL (n = 43) bei 42% der Aufnahmen eine manuelle Korrektur der Segmentierungen erforderlich. Ohne Anwendung der WFL waren in derselben Gruppe (n = 43) eine Korrektur der Segmentierungen bei 9% der Aufnahmen erforderlich. Je Aufnahme wurden dabei im Durchschnitt 11% (mit WFL) bzw. 13% (ohne WFL) der Segmentierungen modifiziert.

Tabelle 2: Vorgenommene Segmentierungskorrekturen unter allen OCT-A-Aufnahmen

Häufigkeiten der Segmentierungskorrekturen	RVO	DR
mit Weitfeld-Linse (insg.)	56%	42%
Anteil der korrigierten Segmentierungen je OCT-A	18%	11%
ohne Weitfeld-Linse (insg.)	15%	9%
Anteil der korrigierten Segmentierungen je OCT-A	13%	13%

3.3 Einschränkungen des Tracking-Modus

Die Anzahl der notwendigen Deaktivierungen der Tracking-Funktion wurde quantitativ ausgewertet. Der Tabelle 3 ist zu entnehmen, wie oft das Tracking pro untersuchtem Auge deaktiviert werden musste, um überhaupt eine Aufnahme zu erhalten.

Tabelle 3: Häufigkeiten der Tracking-Deaktivierung in beiden Gruppen

Häufigkeiten „Tracking Off“	RVO / DR		RVO / DR	
	besseres Auge		schlechteres Auge	
mit WFL	37%	47%	14%	20%
ohne WFL	13%	27%	7%	0%

Hierbei wurde das Eye-Tracking unter Verwendung der WFL am „besseren Auge“ in 37% (RVO) bzw. 47% (DR) und am „schlechteren Auge“ in 14% (RVO) bzw. 20% (DR) der durchgeführten Aufnahmen deaktiviert. Ohne Anwendung der WFL wurde das Eye-Tracking am „besseren Auge“ in 13% (RVO) bzw. 27% (DR) und am „schlechteren Auge“ in 7% (RVO) bzw. 0% (DR) deaktiviert. Die Tabelle 4 zeigt, dass für eine notwendige Deaktivierung des Tracking-Modus in der RVO-Gruppe zu 100% eine unruhige Fixation ursächlich dokumentiert wurde. Dieser Grund führte auch in den DR-Gruppe in 96% der Fälle zur Deaktivierung des Trackingmodus. Nur in 4 % war zu häufiges Blinzeln die Ursache, weshalb ohne Deaktivierung keine OCT-A-Aufnahme erstellt werden konnte.

Tabelle 4: Häufigkeiten der Ursachen für Tracking-Off

Ursachen „Tracking Off“	RVO	DR
unruhige Fixation	100%	96%
häufiges Blinzeln	0%	4%

3.4 Field of View

Die Größe des erfassten Scanfeldes wurde sowohl mit und ohne WFL als auch im Vergleich dieser beiden untereinander ausgewertet. Detaillierte Teststatistiken hierzu finden sich in Tabelle 5, eine graphische Darstellung in Abbildung 13.

Es zeigte sich eine signifikante Vergrößerung der abgebildeten Fläche beider Augen in der RVO-Gruppe (besseres Auge mit WFL 431 (IQR 384 – 483) mm² vs. ohne WFL 274 (IQR 250 – 286) mm², $p < 0.001$; schlechteres Auge mit WFL 480 (IQR 398 – 555) mm² vs. ohne WFL 284 (IQR 272 – 302) mm², $p = 0.001$) (82-84).

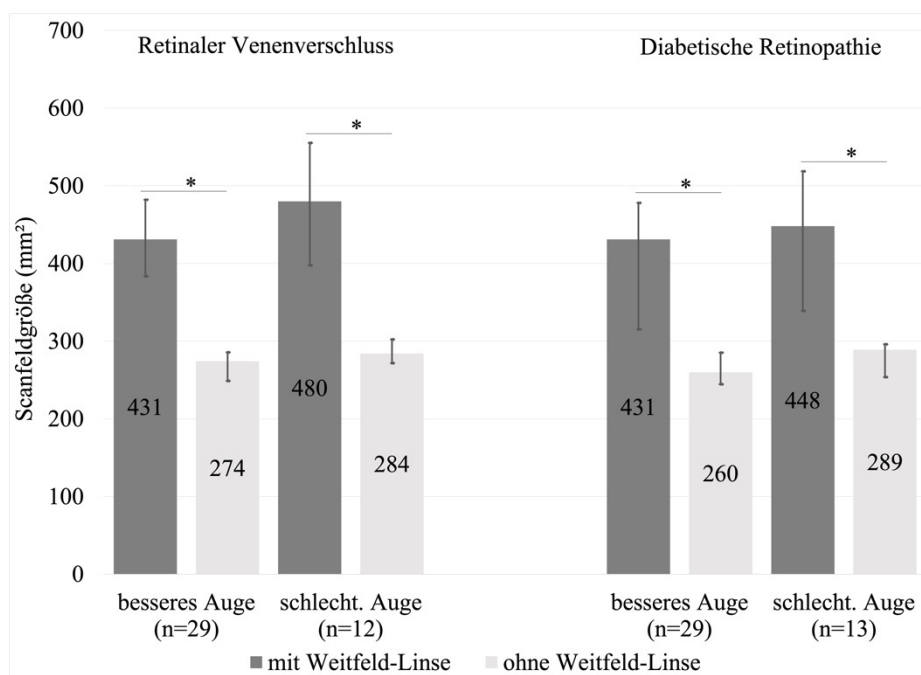


Abb. 13: Scanfeldgrößen beider Gruppen in mm² (mit Interquartilsabstand) (* signifikant mit $p < 0.00625$)

In der DR-Gruppe zeigte sich ebenfalls eine signifikante Vergrößerung des erfassten Feldes beider Augen (besseres Auge mit WFL 431 (IQR 315 – 478) mm² vs. ohne WFL 260 (IQR 245 – 285) mm², $p < 0.001$; schlechteres Auge mit WFL 448 (IQR 339 – 518) mm² vs. ohne WFL 289 (IQR 254 – 296) mm², $p < 0.004$).

Die Scanfeldgröße unter Anwendung der WFL und ohne WFL wurde auch zwischen den Gruppen getestet.

Zwischen den Erkrankungsgruppen zeigte sich am besseren Auge kein signifikanter Unterschied in der Vergrößerung der Fläche mit WFL (RVO mit WFL vs. DR mit WFL, $p = 0.769$). Ebenso zeigte sich im selben Vergleich ohne WFL kein signifikanter

Unterschied der Scanfildgröße (RVO ohne WFL vs. DR ohne WFL, $p = 0.227$). Der Vergleich der Scanfildgrößen des schlechteren Auges zeigte sowohl unter Anwendung der WFL (RVO mit WFL vs. DR mit WFL, $p = 0.191$) als auch ohne WFL (RVO ohne WFL vs. DR mit WFL, $p = 0.182$) keinen signifikanten Unterschied.

Tabelle 5: Teststatistiken der Scanfildgrößen aller verglichenen Gruppen

Scanfildgröße	Teststatistiken							
	Retinaler Venenverschluss (RVO)				Diabetische Retinopathie (DR)			
	p^a	n	$z^b / T (df)^c$	p^d	p^a	n	$z^b / T (df)^c$	p^d
besseres Auge m. WFL-	.011	29			.018	29		
besseres Auge o. WFL	<.001	29	-4.271	<.001*	.001	29	-3.989	<.001*
schlechteres Auge m. WFL-	.220	12			.360	13		
schlechteres Auge o. WFL	.890	12	8.233 (11)	<.001*	.010	13	-2.900	.004*
	Teststatistiken							
	p^a	n	$Z^c / T (df)^f$	p^d				
besseres Auge m. WFL (RVO)-	.010	29						
besseres Auge m. WFL (DR)	.024	29	-3.303	.769				
besseres Auge o. WFL (RVO)-	<.001	29						
besseres Auge o. WFL (DR)	<.001	29	-1.221	.227				
schlecht. A. m. WFL (RVO)-	.220	12						
schlecht. Auge m. WFL(DR)	.407	13	1.349 (23)	.191				
schlecht. Auge o. WFL (RVO)-	.890	12						
schlecht. Auge o. WFL (DR)	.015	12	1.376 (23)	.182				

^a Test auf Normalverteilung nach Shapiro-Wilk, $p < 0.05$
^b standardisierte Teststatistik, basiert auf pos. Rängen bei Wilcoxon-Paarvergleichstest
^c t-Wert mit Freiheitsgraden bei gepaartem t-Test
^d Signifikanz (2-seitig)
^e Mann-Whitney-U-Test
^f ungepaarter t-Test
* nach Bonferroni-Korrektur signifikant mit $p < p' = 0.00625$

3.5 Bildqualität

3.5.1 Beurteilung der nicht-perfundierten Areale und Neovaskularisationen

In der RVO-Gruppe wurden die OCT-A-Aufnahmen mit und ohne WFL hinsichtlich vorliegender NPA in einer Flächeneinheit (disc area) befundet. Detaillierte Teststatistiken hierzu finden sich in Tabelle 6, eine graphische Darstellung in Abbildung 14. In der durch die Grader festgestellten NPA zeigte sich kein signifikanter Unterschied („besseres Auge“ mit $p = 0.067$; „schlechteres Auge“ mit $p = 0.257$) (82).

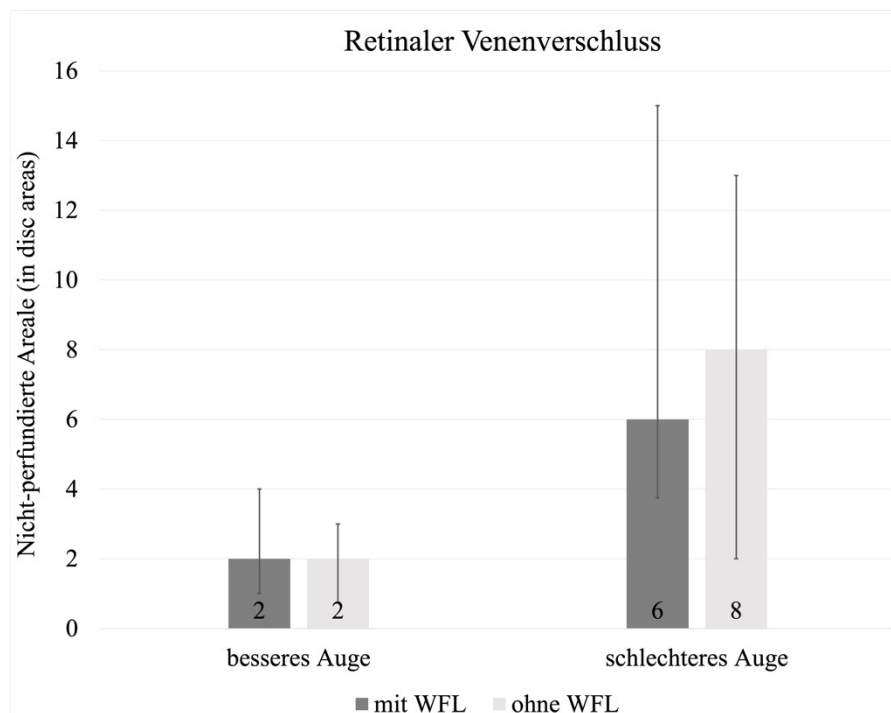


Abb. 14: Nicht-perfundierte Areale der RVO-Gruppe

In der DR-Gruppe zeigte sich unter dem Einsatz der WFL kein signifikanter Unterschied („besseres Auge“ mit $p = 0.280$; „schlechteres Auge“ mit $p = 0.828$) bei den vorliegenden NPA in disc areas. Auch in der Anzahl von NV zeigte sich („besseres Auge“ mit $p = 0.005$; „schlechteres Auge“ mit $p = 0.906$) kein signifikanter Unterschied. Die zugehörigen Teststatistiken können den Tabellen 6 und 7, eine graphische Darstellung der Abbildung 15 entnommen werden.

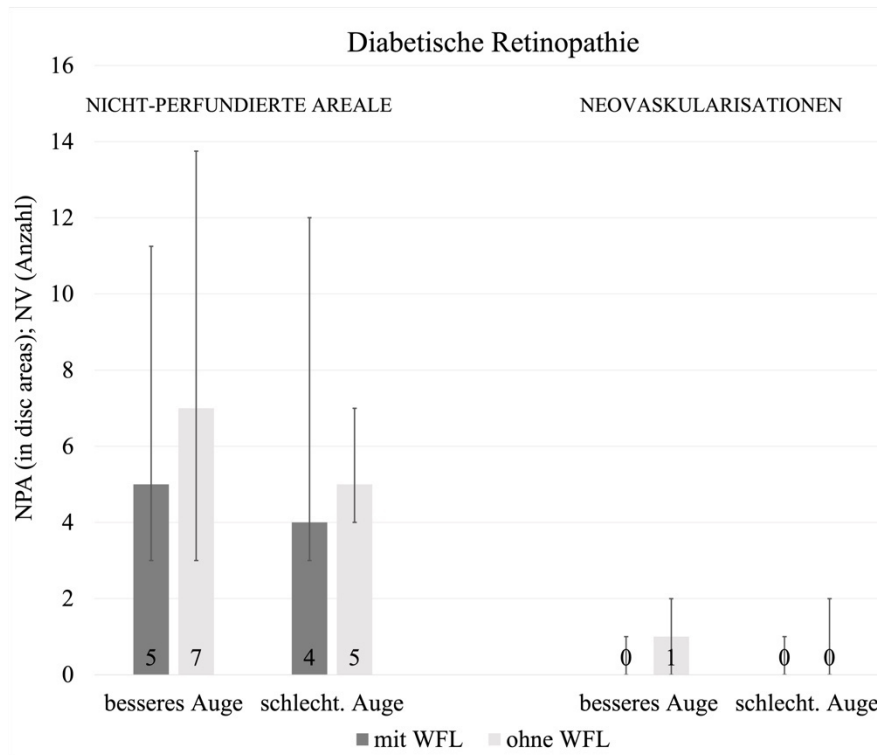


Abb. 15: Nicht-perfundierte Areale und Neovaskularisationen der OCT-A-Aufnahmen der DR-Gruppe

Tabelle 6: Teststatistiken der Beurteilung nicht-perfundierter Areale

Beurteilung nicht-perfundierter Areale durch Grader 1 und 2

	Teststatistiken							
	Retinaler Venenverschluss (RVO)				Diabetische Retinopathie (DR)			
	p^a	n	z^b	p^c	p^a	n	z^b	p^c
besseres Auge m. WFL-	<.001	56			<.001	58		
besseres Auge o. WFL	<.001	56	-1.829	.067	<.001	58	1.080	.280
schlechteres Auge m. WFL-	.002	24			<.001	26		
schlechteres Auge o. WFL	.005	24	-1.133	.257	<.001	26	.217	.828

^a Test auf Normalverteilung nach Shapiro-Wilk, wenn $p > 0.05$

^b standardisierte Teststatistik, basiert auf pos. Rängen bei Wilcoxon-Paarvergleichstest

^c Signifikanz (2-seitig)

*signifikant

Tabelle 7: Teststatistiken der Beurteilung von Neovaskularisationen durch Grader 1 und 2

	Teststatistiken			
	Diabetische Retinopathie (DR)			
	p^a	n	z^b	p^c
besseres Auge m. WFL-	<.001	56	-2.840	.005
besseres Auge o. WFL	<.001	56		
schlechteres Auge m. WFL-	<.001	26	.118	.906
schlechteres. Auge o. WFL	<.001	26		

^a Test auf Normalverteilung nach Shapiro-Wilk, wenn $p > 0.05$

^b standardisierte Teststatistik, basiert auf pos. Rängen bei Wilcoxon-Paarvergleichstest

^c Signifikanz (2-seitig)

*signifikant

3.5.2 Darstellungsqualität der fovealen avaskulären Zone (FAZ)

Die Prüfung der Übereinstimmung von Grader 1 und Grader 2 der FAZ sowie der Kriterien im nachfolgenden Kapitel erfolgte mittels gewichtetem Cohens Kappa. Für die RVO-Gruppe ergab sich $K = 0,94$ und für die DR-Gruppe $K = 0,93$. Nach einer Arbeit von Landis & Koch kann die Übereinstimmung der Grader-Ergebnisse für beide Gruppen als fast perfekt angenommen werden (85). Die Werte lassen nicht auf eine willkürliche Bewertung durch einen der beiden Grader schließen und zeigen die Reliabilität der Bewertungen an.

In der RVO- und DR-Gruppe zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Bewertung der FAZ-Qualität am „besseren Auge“ ($p = 0.003$ und $p = <0.001$) (82). Die Bewertung der „schlechteren Augen“ ergab hinsichtlich der FAZ-Qualität in beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied. Detaillierte Teststatistiken können der Tabelle 8 und eine graphische Darstellung der Abbildung 16 entnommen werden.

Tabelle 8: Bewertung der FAZ-Qualität nach Grader 1 und 2

Qualität der FAZ nach Grader 1 und 2

	Teststatistiken							
	Retinaler Venenverschluss (RVO)				Diabetische Retinopathie (DR)			
	p^a	n	$z^b / T(df)^c$	p^d	p^a	n	$z^b / T(df)^c$	p^d
besseres Auge m. WFL-	<.001	29			.001	29		
besseres Auge o. WFL	.130	29	2.937	.003*	.470	29	4.107	<.001*
schlechteres Auge m. WFL-	.041	16			.203	13	-1.656	
schlechteres Auge o. WFL	.028	16	1.894	.058	.217	13	(12)	.124

^a Test auf Normalverteilung nach Shapiro-Wilk, $p < 0.05$

^b standardisierte Teststatistik, basiert auf pos. Rängen bei Wilcoxon-Paarvergleichstest

^c t-Wert mit Freiheitsgraden bei gepaartem t-Test

^d Signifikanz (2-seitig)

*signifikant

3.5.3 Abgrenzung der Gefäße, Artefakte, Schattenreflektionen

Zur Beurteilung der Grader-Übereinstimmung hinsichtlich der Abgrenzung der Gefäße, der Bewegungsartefakte und Schattenreflektionen wurde das unter 3.5.2 errechnete gewichtete Cohens Kappa herangezogen. Ausführliche Teststatistiken finden sich in Tabelle 9, eine graphische Darstellung findet sich in Abbildung 16.

In der RVO-Gruppe zeigte sich unter Verwendung der WFL in allen drei Kategorien eine signifikante Reduzierung der Darstellungsqualität im Vergleich zur OCT-A-Aufnahme ohne WFL ($p = 0.037$, $p = 0.030$ und $p = 0.002$) am „besseren Auge“ (82). Am „schlechteren Auge“ zeigte sich in keiner der drei Kategorien ein signifikanter Unterschied.

In der DR-Gruppe ergab sich für alle drei Kategorien eine signifikante Reduzierung der Darstellungsqualität durch die Verwendung der WFL im Vergleich zur OCT-A-Aufnahme ohne WFL ($p = 0.001$, $p = 0.004$ und $p = 0.021$) am „besseren Auge“. Zudem zeigte sich „am schlechteren Auge“ ein signifikanter Unterschied für die Beurteilung von „Schatten“ ($p = 0.014$) während sich die Darstellungen in den anderen beiden Kategorien nicht signifikant unterschieden.

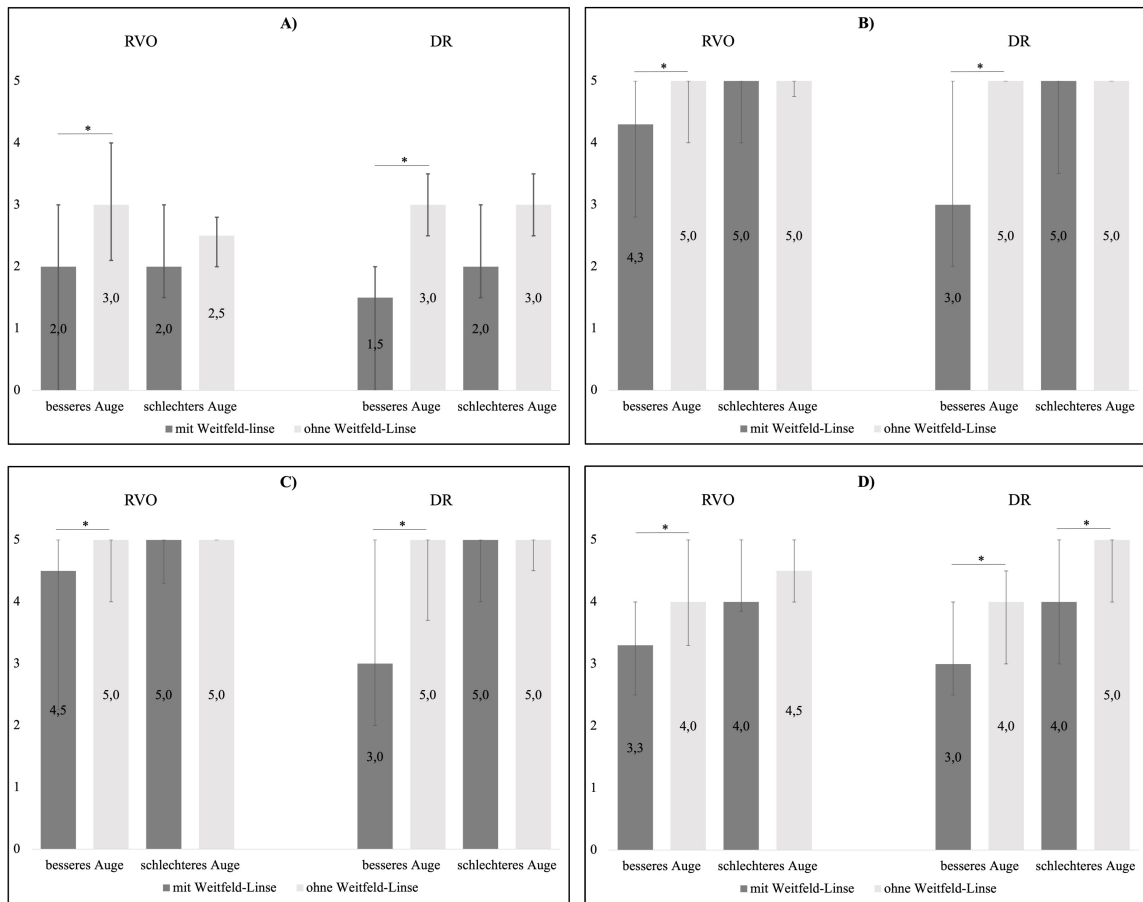


Abb. 16: Bewertungen (Grader 1 und 2) verschiedener Kriterien: A) FAZ-Qualität, B) Abgrenzung der Gefäße, C) Bewegungsartefakte, D) Schattenreflexionen

Tabelle 9: Bewertungen von Artefakten verschiedener Kriterien

Bewertungen von Artefakten verschiedener Kriterien

		Teststatistiken							
		Retinaler Venenverschluss (RVO)				Diabetische Retinopathie (DR)			
		p^a	n	$z^b /$ T (df) ^c	p^d	p^a	n	$z^b /$ T(df) ^c	p^d
Abgrenzung der Gefäße	besseres A. m. WFL-	<.001	28	2.081	.037*	<.001	29	3.217	.001*
	besseres A o. WFL	<.001	28			<.001	29		
	schlecht. A. m. WFL-	<.001	12	1.186	.236	.002	13	1.784	.074
	schlecht. A. o. WFL	<.001	12			<.001	13		
Bewertungsartefakte	besseres A. m. WFL-	<.001	28	2.177	.030*	.001	29	2.876	.004*
	besseres A. o. WFL	<.001	28			<.001	29		
	schlecht. A. m. WFL-					.004	13		
	schlecht. A. o. WFL					<.001	13	1.706	.088
Schatten	besseres A. m. WFL-	.050	28	3.050	.002*	.262	29	2.309	.021*
	besseres A. o. WFL	.001	28			.008	29		
	schlecht. A. m. WFL-	.035	12	1.137	.256	.070	13	2.460	.014*
	schlecht. A. o. WFL	.004	12			.002	13		

^a Test auf Normalverteilung nach Shapiro-Wilk, $p < 0.05$

^b standardisierte Teststatistik, basiert auf pos. Rängen bei Wilcoxon-Paarvergleichstest

^c t-Wert mit Freiheitsgraden bei gepaartem t-Test

^d Signifikanz (2-seitig)

*signifikant

3.6 Beurteilbarkeit der Peripherie

Die ebenfalls von zwei Gradern vorgenommene Bewertung der durch die WFL dargestellten Peripherie wurde auch hier mittels Cohens Kappa hinsichtlich der Inter-Rater-Reliabilität überprüft. Für die Probandengruppe RVO ergibt sich ein Cohens Kappa $K = 0,3$ und für die Gruppe DR $K = 0,51$. Die Werte wurden nach einer Arbeit von Landis & Koch für die Gruppe RVO als mäßige und für die Gruppe DR als moderate Übereinstimmung interpretiert (85).

Die Beurteilbarkeit der durch die WFL dargestellten Peripherie wurde von maskierten Fachärzten für Augenheilkunde mittels Bestätigung oder Ausschluss einer peripheren Pathologie bewertet. Die peripheren Bildbereiche wurden getrennt nach RVO und DR bewertet und die Bewertungen quantitativ ausgewertet. Die graphischen Darstellungen zu den Ergebnissen finden sich für die Probandengruppe RVO in Abb. 17 und für DR in Abb. 18. Zusätzlich fand eine Einordnung dieser OCT-A-Aufnahme mit WFL in 5 Qualitätsstufen statt, mit 1 = schlechteste bis 5 = beste. Konnte der Grader keine sichere Befundung bzw. keinen sicheren Ausschluss einer Pathologie vornehmen, wurde die Angabe „unsicher“ getroffen.

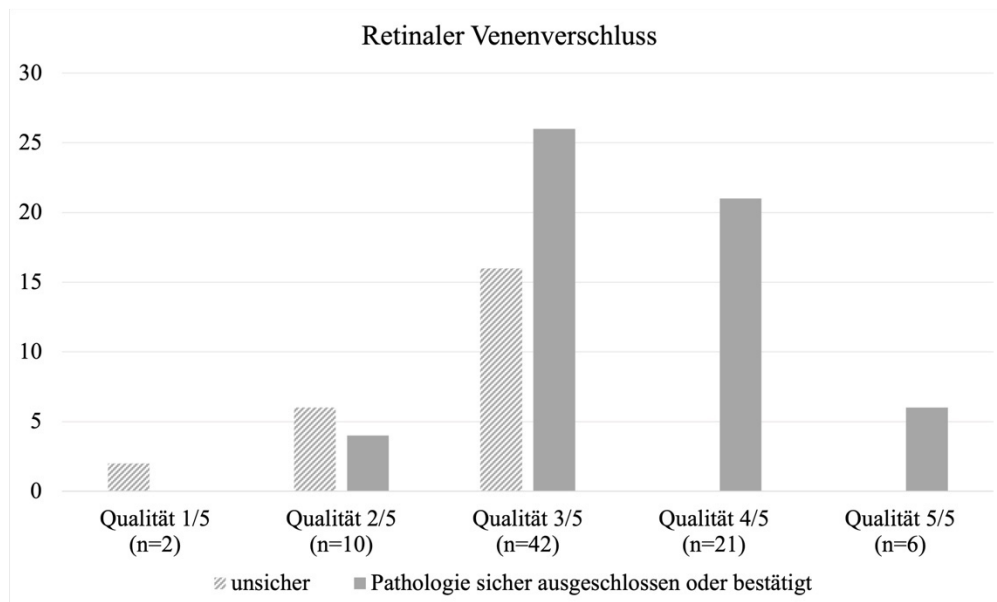


Abb. 17: Beurteilbarkeit der durch die WFL dargestellten Peripherie in Abhängigkeit von der Darstellungsqualität in der Probandengruppe RVO, $n = 81$; (82)

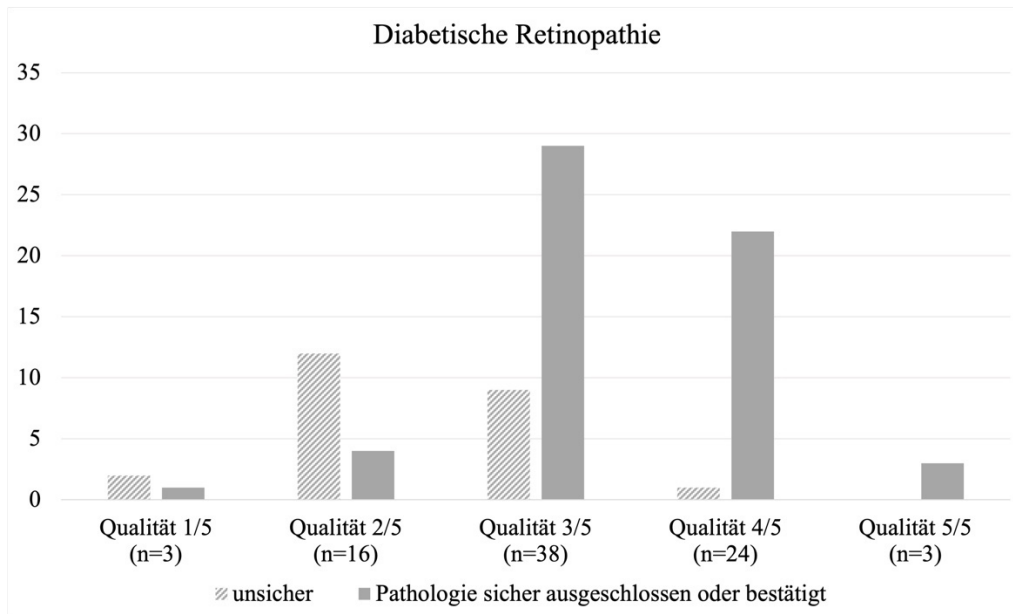


Abb. 18: Beurteilbarkeit der durch die WFL dargestellten Peripherie in Abhängigkeit von der Darstellungsqualität in der Probandengruppe DR, n = 84; (82)

Die peripheren Bildausschnitte der RVO in den zwei niedrigsten Qualitätsstufen 1 und 2 konnten die Grader in 33%, in der mittleren Qualitätsstufe 3 in 62% und in den höchsten Qualitätsstufen 4 und 5 in 100% der Fälle sicher befunden (82). Aufnahmen der DR in den zwei niedrigsten Qualitätsstufen 1 und 2 konnten die Grader in 26%, in der mittleren Qualitätsstufe 3 in 76% und in den höchsten Qualitätsstufen 4 und 5 in 96% der Fälle sicher befunden.

3.7 Subjektiver Patientenkomfort

Zur statistischen Auswertung des subjektiven Empfindens wurden die Fragebögen analysiert. Es durfte davon ausgegangen werden, dass die vorliegende Pathologie im Vergleich keinen Einfluss auf die Bewertung der zur Anwendung gekommenen WFL hatte.

Die Vergleichsgruppen „mit WFL“ und „ohne WFL“ waren mit $p < 0.05$ gemäß Shapiro-Wilk-Test in allen drei Fragen nicht normalverteilt. Zum Vergleich der nicht-parametrischen abhängigen Datensätze kam der Wilcoxon-Paarvergleichstest zur Anwendung. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Beantwortung der Frage 1 „Wie bewerten Sie diese Untersuchung insgesamt?“ mit $z = -0.926, p = 0.354$ (82). In der Beantwortung der Frage 2 „Wie komfortabel war die Positionierung und Ausrichtung am Gerät für Sie?“ zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied mit $z = -0.851, p = 0.395$. Auch in der Beantwortung der Frage 3 „Halten Sie die Zeitdauer der gesamten Aufnahme für angemessen?“ zeigte sich gemäß Wilcoxon-Paarvergleichstest mit $z = 0.122, p = 0.903$ kein signifikanter Unterschied innerhalb der jeweiligen Vergleichsgruppen. Die Teststatistiken hierzu befinden sich in Tabelle 10.

Tabelle 10: Teststatistiken zum Subjektiven Empfinden

		Teststatistiken			
		p^a	n	$z^b / T (df)^c$	p^d
Frage 1	mit WFL	<0.001	58	-.926	.354
	ohne WFL	<0.001	58		
Frage 2	mit WFL	<0.001	58	-.851	.395
	ohne WFL	<0.001	58		
Frage 3	mit WFL	<0.001	58	.122	.903
	ohne WFL	<0.001	58		

^a Test auf Normalverteilung nach Shapiro-Wilk, $p < 0,05$

^b standardisierte Teststatistik, basiert auf pos. Rängen bei Wilcoxon-Paarvergleichstest

^c t-Wert mit Freiheitsgraden bei gepaartem t-Test

^d Signifikanz (2-seitig)

4 Diskussion

Im Rahmen einer prospektiven Pilotstudie gelang es, Nutzen und Grenzen einer Vergrößerung des Blickwinkels für die OCT-A mittels der vorgeschalteten WFL zu erfassen.

4.1 Interpretation der Studienergebnisse

Ziel der Studie war die Evaluation der WFL (Abb. 7), die als Aufsatz der Aufnahmelinse eines OCT-A-Geräts vorgeschaltet wurde. Das Studiendesign mit Randomisierung sollte einen unmittelbaren Vergleich erlauben. Der Fokus der Evaluation lag auf den objektiven Parametern wie Scanfeldgröße, Aufnahmequalität und Untersuchungszeit mit den resultierenden Konsequenzen auf die Interpretation der retinalen Perfusion bzw. Krankheits-relevanten Parametern. Die untersuchte WFL führte in beiden Patientengruppen (RVO und DR) zu einer signifikanten Vergrößerung der Scanfeldgröße (82). Trotz einer geringfügig und daher nicht signifikant verlängerten Untersuchungszeit blieb das subjektive Empfinden der Patienten unverändert, was für eine gute Nutzbarkeit im klinischen Alltag spricht.

4.1.1 Scanfeldgröße

Das FoV einer OCT-A-Aufnahme stellt einen objektiven Parameter dar, um die WFL zu evaluieren. Die aktuelle OCT-A-Technik ermöglicht Aufnahmegrößen von rund 12x12mm bis maximal 15x15mm, was einer Scanfeldgröße von bis zu 55° entspricht (86). Für den Betrachter bleiben mit dieser Darstellungsgröße nach wie vor Teile der peripheren Netzhaut im Verborgenen. Allerdings liegt der Schwerpunkt des Darstellungsbereiches nicht immer auf einer maximalen Vergrößerung. Bildausschnitt und Auflösung orientieren sich an der Erkrankung des Patienten bzw. dem darzustellenden anatomischen Korrelat. Hinzuzufügen ist, dass nicht jede periphere Läsion in gleichem Ausmaß symptomatisch ist wie eine zentrale Läsion. Für die Lesefähigkeit und den Visus sind die zentralen Netzhautbereiche von Bedeutung (10). Steht die Darstellung der Makula oder Fovea centralis im Vordergrund, ist ein kleinerer Bildausschnitt mit guter Auflösung vorrangig. Demgegenüber stehen Indikationen, die einen großen Ausschnitt erfordern. Bei der neovaskulären altersbedingten

Makuladegeneration beispielsweise liegt der Schwerpunkt auf der Darstellung der peripheren Netzhaut.

Auch für die Befundung von DR und RVO stellen die peripheren Bereiche der Netzhaut außerhalb der 7 ETDRS-Felder, die mit zuvor genanntem Scanfeld nicht vollständig einsehbar sind, einen wichtigen Bereich dar (10). Attiku et al. wiesen hierzu in einer Studie nach, dass die Ultra-Weitfeld-Darstellung zwar selten zur Veränderung des vorher bestimmten Schweregrads einer DR führte (87). Zudem erfolgte die Untersuchung hier mittels Fundusfotografie, deren Ultra-Weitfeld-Darstellung nicht direkt mit der einer OCT-A verglichen werden kann. Dennoch ermöglichte sie in dieser Studie die Aufdeckung neuer, das Sehvermögen beeinträchtigender Läsionen außerhalb des klassischen ETDRS-7-Feldes, was die Bedeutung der Weitfeld-Darstellung zumindest auch für die DR unterstreicht (87). Auch in der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass mit kleinerem FoV nicht alle Läsionen wie NPA erfasst werden. Das Scanfeld wird durch die WFL rechnerisch um den Faktor von ca. 1,7 auf ca. 90° erweitert und in der dadurch einsehbaren Peripherie konnten zusätzliche Netzhautläsionen sichtbar gemacht werden (83). Abb. 19 zeigt exemplarisch ein durch die WFL erweitertes Scanfeld im Vergleich zur 15mmx15mm Aufnahme.

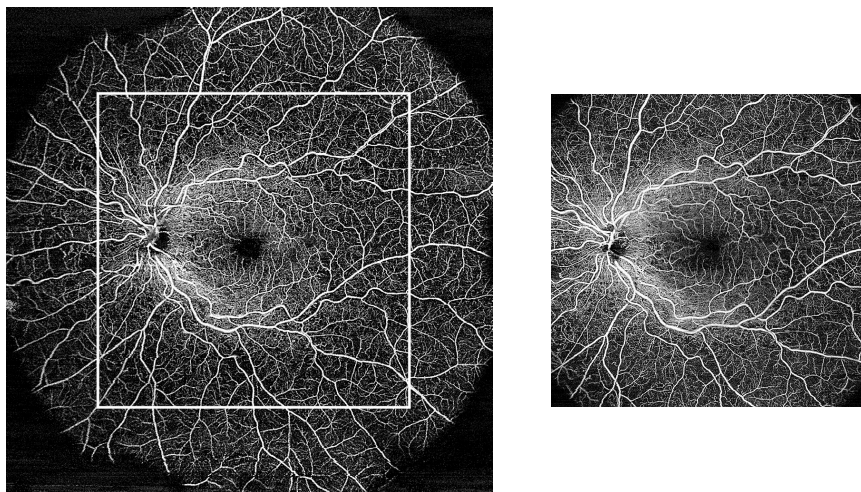


Abb. 19: Zwei nacheinander durchgeführte 15x15mm OCT-A-Aufnahmen desselben Auges mit (links) und ohne WFL; (82)

Wie die Daten der vorliegenden Studie zeigen, wurde das FoV bei Patienten mit DR durch die WFL signifikant vergrößert (82). Das FoV wurde von 260 (IQR 245 – 285) mm² auf 431 (IQR 315 – 478) mm² ($p < 0.001$) erweitert, was einem Faktor von 1,66 entspricht. Bei der Untersuchung der Patientengruppe mit RVO führte die WFL zu einer signifikanten Vergrößerung um den Faktor 1,57 von 274 (IQR 250 – 286) mm² auf 431 (IQR 384 – 483) mm² ($p < 0.001$).

Die Relevanz dieser Erkenntnis zeigt sich am Beispiel der DR. Silva et al. zeigten in einer Studie, dass das Vorhandensein von überwiegend peripheren Läsionen mit einem erhöhten Risiko für das Voranschreiten einer DR unabhängig von deren Stadium verbunden ist (80). Hinsichtlich der Prognose der DR zeigen aktuellere Studien allerdings, dass die Ultra-Weitfeld-FLA eine noch höhere Aussagekraft besitzt (77, 88).

Der maximale Scanbereich des in dieser Studie verwendeten OCT-A-Gerätes beträgt ca. 15mmx15mm und ähnelt dem anderer Hersteller. Wie Tabelle 11 zeigt, bietet beispielweise das OCT-A-Gerät Spectralis (Heidelberg Engineering GmbH, Deutschland) einen Scanwinkel von bis zu 55°, was einer Darstellungsgröße von ungefähr 16,5mmx16,5mm entspricht (89). Das OCT-A-Gerät der DRI OCT Triton-Serie (Topcon Europe Medical B.V.m German Branch, Deutschland) ermöglicht bei einem Bildwinkel von 45° einen Darstellungsbereich von bis zu 12x12mm (90). Durch die Anwendung der WFL konnte in dieser Studie sowohl in der RVO- als auch in der DR-Gruppe ein Scanfeld von ca. 20,76mmx20,76mm (431mm²) abgebildet werden.

Wird davon ausgegangen, dass periphere Läsionen bei erkrankten Patienten von den aktuell gängigen OCT-A-Scanbereichen nicht vollständig erfasst werden, ist die Darstellung dieser Bereiche von besonderer klinischer Relevanz. Dies gilt nicht nur für bereits an DR erkrankte Patienten, sondern möglicherweise auch für Patienten mit Diabetes mellitus ohne klinische Retinopathie (91). Denn Zhao et al. wiesen hierzu in einer Studie nach, dass in der Ultra-Weitfeld-OCT-A bei diesen Patienten bereits zentrale, aber auch periphere Läsionen in der Netz- oder Aderhaut nachweisbar sind (91). Für Patient und Arzt könnte hieraus ein noch frühzeitigeres Reagieren auf die Entstehung ophthalmologischer Erkrankungen mit besseren Resultaten in der Behandlung und Prognose resultieren.

Tabelle 11: Auswahl gängiger OCT-Geräte verschiedener Hersteller mit technischen Daten

	OCT-Technik (Wellenlänge)	A-Scans/Sekunde	Bildwinkel (Scanbereich)	Auflösung (lateral)	integrierte Zusatzoptionen
PLEX Elite 9000 (Carl Zeiss Meditec Inc., Dublin, CA, USA)	SS-OCT (1040- 1060nm)	100.000	52° (15x15mm)	20 µm	Fundusbildgebung
DRI OCT Triton (Topcon Corporation, Tokyo, Japan)	SS-OCT (1050nm)	100.000	45° (12x12mm)	20 µm	Triton Plus mit integrierter FLA
Spectralis OCTA (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Deutschland)	SD-OCT (880nm)	85.000	30° (9x9mm) Weitwinkelmodul 55° (16,5x16,5mm) Ultraweitwinkelmodul 102°	10 µm	Fundusbildgebung

[Technische Daten laut Herstellerangaben (26, 89, 90)]

Kalra et al. veröffentlichten hierzu ein Review (92). Darin wurde die Bedeutung der Vergrößerung des Scanfeldes von FLA und Fundusfotografie für die Früherkrankung chorioretinaler Erkrankungen betont. Hieraus resultiere, dass der nächste zwingend notwendige Schritt in der ophthalmologischen Bildgebung die Erweiterung des Scanfeldes auch in der OCT-A sei.

Über die Art und Weise der Scanfeld-Vergrößerung und wie sie in Zukunft weiterverfolgt werden sollte, muss vor allem aus klinisch-praktischer Perspektive entschieden werden, um eine zeitnahe Partizipation des Patienten zu ermöglichen. Aus Sicht des Untersuchers wäre eine Möglichkeit zur Weitfeld-Darstellung wünschenswert, die im OCT-A-Gerät implementiert ist und zu einer hohen Wiederholgenauigkeit beiträgt. Gegenstand aktueller Forschung bzw. bereits auf dem Markt bestehende Produkte sind sowohl Methoden, die als eine große Einzelaufnahme funktionieren als auch solche, die über die Montage mehrerer kleinerer Aufnahmen erfolgen. Eine wiederholgenaue und zuverlässige Detektion von diabetischen NV haben Stino et al. in einer Studie mit Weitfeld-OCT-A-Aufnahmen von 65° zeigen können (93). Dies konnte durch eine modifizierte Aufnahme-Technik durch Einzelaufnahmen erreicht werden. You et al. wiesen durch Montagen aus fünf 6mmx10mm OCT-A-Aufnahmen NV bei vorliegender DR nach, die zum Teil mit Fundusfotografien nicht detektierbar waren (94). In einer Studie von Drira et al. wurde ein 17,5x17,5mm Mosaik als sensitive Methode zur

Detektion einer PDR vorgestellt (95). Wie Amato et al. allerdings feststellten, lassen sich Montage-Techniken aufgrund der Zeitintensivität und der erforderlichen Mitarbeit des Patienten nur erschwert in den klinischen Arbeitsablauf implementieren, was demgegenüber die Vorteile einer Einzelaufnahme unterstreicht, wie sie auch in dieser Arbeit durch die WFL vorgenommen wurde (96, 97). Dass die Vergrößerung des OCT-A-Scanfeldes ein dynamischer Forschungsprozess mit hohem Potential ist, zeigt die Vielzahl an Studien und Arbeiten zu diesem Thema (95, 98). Bei dem Vergleich der Studienergebnisse muss berücksichtigt werden, dass das FoV nicht immer direkt miteinander verglichen werden kann, da sich die Gerätetypen, verarbeitende Algorithmen und betrachtete Lokalisation auf der Retina unterscheiden können. Als Beispiel hierfür kann eine Studie von Courtie et al. genannt werden, in der eine signifikante Variabilität in den Analysemetriken unterschiedlicher OCT-A-Geräte festgestellt wurde (99).

Eine weitere Fragestellung für zukünftige Studien könnte sein, welchen Mehrwert die Kombination einer Montage aus mehreren Weitwinkel-Einzelaufnahmen für die Scanfeldvergrößerung hat.

Die Wichtigkeit der Scanfeldvergrößerung wurde in dieser Studie am Beispiel der RVO und der DR dargestellt. Die Relevanz der Netzhautperipherie sollte sich allerdings nicht auf diese Krankheitsbilder beschränken. Diesen Ansatz haben bereits Zhang et al. verfolgt und konnten in der Peripherie nichtpathologisch veränderter myoper Fundi Netz- und Aderhautveränderungen nachweisen, die mit der Stärke der Myopie korrelierten (100). Weitere Studien zur Evaluation der WFL anhand anderer ophthalmologischer Erkrankungen sollten sich anschließen.

4.1.2 Bildqualität und Nutzbarkeit der dargestellten Peripherie

Die klinische Nutzbarkeit einer (Weitfeld-)OCT-A-Aufnahme bedingt Mindestanforderungen an die Abbildungsqualität. Diese Anforderungen unterscheiden sich je nach betrachteter Pathologie. Von besonderer Bedeutung kann für die RVO die Darstellung von NPA und für die DR zusätzlich von NV festgehalten werden. Eine unzureichende Abbildungsqualität, sei sie dem Verfahren der WFL an sich geschuldet oder beispielsweise durch Fixationsprobleme des Patienten hervorgerufen, kann nur bedingt zu einer validen Befundung beitragen. Darauf weisen auch die Ergebnisse der vorliegenden Studie hin (82). So sahen sich befundende Ärzte bei Aufnahmen der beiden

schlechtesten Qualitätsstufen nur in 1/3 (RVO) bzw. 1/4 (DR) der Fälle im Stande, eine sichere Befundung vorzunehmen (Abb. 17 und 18). Die Diagnose bisher nicht bekannter Läsionen würde hierdurch deutlich erschwert werden. Gleichermäßen schwer zu befunden wären dann auch bekannte Läsionen, sodass eine Progression nicht suffizient abgeklärt werden könnte.

Bei ausreichender Bildqualität (4/5 und 5/5) der dargestellten Peripherie konnten die Grader NV und NPA sicher erkennen oder ausschließen. Damit erlaubte die WFL bei ausreichender Abbildungsqualität eine Quantifizierung der NPA in disc areas in beiden Patientengruppen, wobei sich zu den Aufnahmen ohne WFL kein signifikanter Unterschied zeigte. Auch die Anzahl an NV ließ sich quantifizieren.

Mit Berücksichtigung des Grundsatzes, invasive Überdiagnostik zu vermeiden, könnte die Untersuchung mittels OCT-A mit WFL vorrangig eingesetzt werden. Nach Abwägung könnte der Untersucher Einbußen in der Bildqualität in Kauf nehmen, dafür aber auf invasive Verfahren wie die FLA verzichten oder diese erst im zweiten Schritt einsetzen. Werden die Indikationen einer FLA bei DR genauer betrachtet, könnte die OCT-A in einigen Situationen als Untersuchung vorgeschaltet werden. Hierzu zählen unter anderem die Detektion unklarer oder vermuteter NV, der Verdacht auf Ischämien sowie die Abklärung eines unklaren Untersuchungsbefundes oder Visusverlusts (101). Auch bei der Identifikation kapillärer Nonperfusion wäre eine OCT-A einsetzbar. Dass die OCT-A gegenüber der FLA bei der Detektion von NPA bei DR auch in der Weitfeld-Darstellung eine hohe Sensitivität und Spezifität hat, zeigten bereits Sawada et al. (102). Der Einsatz der FLA zur Lokalisation von Leckagen zur Planung einer Laserbehandlung lässt sich durch die OCT-A hingegen nicht ersetzen, wie sich der Tabelle 12 als vergleichende Gegenüberstellung entnehmen lässt. Weiterhin empfiehlt die aktuelle Leitlinie zu Netzhautkomplikationen bei Diabetes mellitus Typ II die FLA, um intraretinale mikrovaskuläre Anomalien von NV zu unterscheiden, was möglicherweise auch mittels OCT-A als vorrangige Untersuchung geschehen könnte (101). Hinsichtlich der RVO ist die FLA indiziert, um das Ausmaß einer Ischämie zu umschreiben oder um entzündliche Komponenten abzuklären. Der vollständige Ersatz durch die OCT-A ist auch an dieser Stelle nicht möglich. Für die Diagnostik retinaler Gefäßentzündungen beschreiben Agarwal et al. dennoch einen zusätzlichen Informationsgewinn durch die OCT-A, sodass diese ergänzend vorgeschaltet werden könnte (103).

Tabelle 12: Ausgewählte Pathologien mit Darstellungsmöglichkeit durch OCT-A und FLA im Vergleich

Ophthalmologische Pathologie	OCT-A	FLA
Neovaskularisationen	++	+
Nicht-perfundierte Areale	++	+
Leckagen	-	++
Mikroaneurysmen	+	++
Makulaödem	++	+
Netzhautschichten	++	-

++ besser als in der anderen Methode darstellbar, + darstellbar, - nicht darstellbar

[diese Tabelle hat einen orientierenden Charakter, die Einsatzbereiche können nach ärztlicher Indikation und Fragestellung variieren]

Die Diskussion der zuvor genannten Einsatzmöglichkeiten hat nicht zum Ziel, die FLA kategorisch durch die OCT-A zu ersetzen. Dennoch kann diesbezüglich erwähnt werden, dass die OCT noch vor einigen Jahren nicht in der Lage war, Mikroaneurysmen darzustellen, während dies durch die zusätzlichen Möglichkeiten der Angiographie mittlerweile möglich ist (104), auch wenn Antropoli et al. in ihrem Overview die (UWF)-OCT-A in Bezug auf die Mikroaneurysmen als noch unterlegen beschrieben (105). Es kann von einer zunehmenden Überlappung der Indikationsstellungen gesprochen werden, sodass die FLA einer laufend kritischen Betrachtung hinsichtlich des Ersatzes durch die OCT-A unterzogen werden muss.

Da die Betrachtung der FAZ einen wichtigen Parameter zur Beurteilung der Netzhaut darstellt, wurde ihre Abbildungsqualität unter Verwendung der WFL untersucht. Zudem erfolgte die Bewertung der Abgrenzung der Gefäße. Beide Messwerte wurden unter Verwendung der WFL durch die Grader als signifikant schlechter abgebildet bewertet.

Nach eingehender Literaturrecherche gibt es keine Beschreibung möglicher Ursachen für die Minderung der FAZ-Qualität durch optische Systeme. Eine Limitation der Auswertung ist, dass bei dieser Bewertung nicht die Güte der gesamten OCT-A-Aufnahme berücksichtigt wurde, sodass auch zufällig im Bereich der FAZ liegende Bewegungsartefakte zu einer schlechten Bewertung der FAZ führten. Hinweisgebend dafür kann sein, dass sich ein solcher Artefakt horizontal durch das Bild zieht und nicht auf die FAZ beschränkt, wie Abb. 20 exemplarisch zeigt.

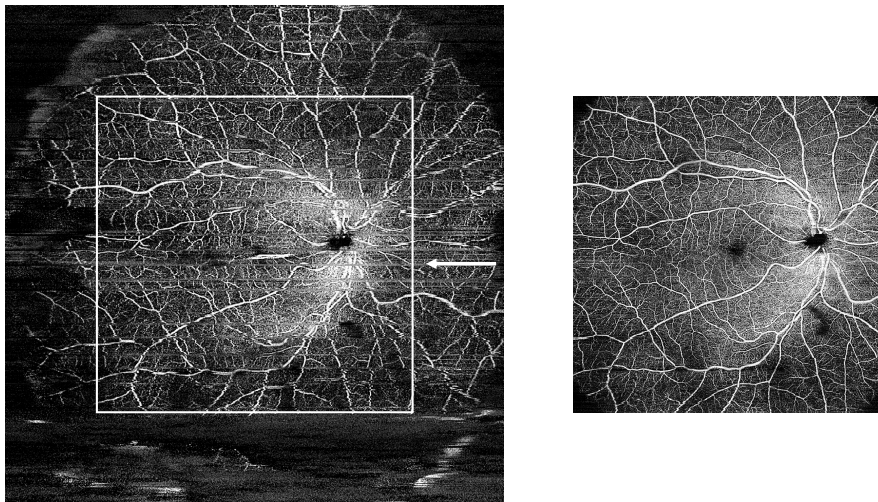


Abb. 20: Horizontal verlaufender Artefakt (Pfeil) mit Kreuzung der FAZ in einem OCT-A mit WFL (links) im Vergleich zum OCT-A ohne WFL desselben Auges

Als nicht-invasive Untersuchung ist eine großzügigere Indikationsstellung der OCT-A als Screeningverfahren z.B. bei Patienten mit vorliegendem Risikofaktor (z.B. Diabetes mellitus Typ II) oder anderer systemischer Erkrankung mit möglicher Augenbeteiligung denkbar. Obwohl die OCT-A eine sensitive Methode darstellt, um NV zu erkennen oder die Zunahme nicht-perfundierter Areale beurteilen zu können, gibt es aktuell keinen Standard für die Zuhilfenahme für regelmäßige Verlaufskontrollen (101, 106). Hinsichtlich der langfristigen Beobachtung des Krankheitsverlaufes gibt es einige Studien, die die Korrelation von OCT-A-Messdaten mit einem diabetischen Makulaödem oder Makulaischämie nachweisen (107). Terada et al. wiesen ebenfalls einen Zusammenhang zwischen Krankheitsbild und einem ophthalmopathologischen Korrelat nach (108). In der Studie korrelierten dilatierte tiefe Kapillaren mit dem Vorliegen einer DR. Für die PDR stellten Pichi et al. fest, dass die Weitfeld-OCT-A im Gegensatz zur Ultraweitfeld-FLA und Ultraweitfeld-Fundusfotografie eine zeitsparendere und im Hinblick auf die Invasivität sicherere Verlaufsüberwachung mit vergleichbarer Genauigkeit bieten kann (109). Studien zur systematischen Untersuchung dieser Reliabilität fehlen aktuell. Darüber hinaus lieferten De Pretto et al. in einer Studie zur Entstehung von Artefakten in der Weitfeld-OCT-A den wichtigen Hinweis, dass das Wissen, also der Umgang und die Interpretation von Artefakten zu reproduzierbaren Messergebnissen von Bedeutung ist (110).

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass das Vorliegen von Pathologien bei ausreichend guter Qualität sicher ausgeschlossen oder bestätigt werden kann (83). Die Bewertung der Aufnahmequalität oblag den beiden Gradern, die jede Aufnahme anhand vordefinierter Beispiellabbildungen bewerteten. Für die Qualität in Hinblick auf die Bewertbarkeit gab es allerdings keinen Cut-off-Wert. Somit konnten die Grader auch Aufnahmen mit geringer Abbildungsqualität als bewertbar klassifizieren. Einen Hinweis auf die gute klinische Nutzbarkeit geben auch andere aktuelle Studien (111, 112). Allerdings weisen diese Arbeiten einige Limitationen auf, wie z.B. ein retrospektives Studiendesign, sodass weitere größer angelegte prospektive Studien zur klinischen Evaluation notwendig sind.

Die Auflösung der Aufnahmen wurde rein rechnerisch durch das Vorschalten der WFL verringert. Dieselbe Anzahl an Pixeln verteilte sich durch die WFL auf eine größere Abbildungsfläche. Wie bereits erläutert, kann auch die noch notwendige Anpassung des Algorithmus des OCT-A-Gerätes an die WFL ursächlich dafür sein. Eine quantifizierbare Auswertung der reduzierten Auflösung erfolgte nicht und könnte in einer weiteren Studie erfolgen. Als Limitation der Studie im Hinblick auf die Betrachtung der Bildqualität kann das Fehlen weiterer objektiver Parameter festgehalten werden. Woetzel et al. untersuchten die Darstellungsqualität unter einer anderen Fragestellung, aber zogen einen durch das genutzte OCT-A-Geräte bereitgestellten Signalstärkeindex als Wert für die Bildqualität heran (113).

In beiden Krankheitsbildern können nicht-perfundierte Areale als ophthalmopathologisches Korrelat auftreten. Daher erfolgte in beiden Gruppen eine Beurteilung dieser Flächen und der Nachweis von NV. Bei der DR wurden ohne WFL im Median mehr NPA festgestellt als mit WFL (Abb. 15). Eine mögliche Ursache könnte sein, dass durch die WFL entstandene Artefakte die NPA verdeckten. Zudem kann das diabetische Makulaödem zu einer Reduzierung der Signalstärke beigetragen und so die Interpretation der OCT-A-Aufnahmen erschwert haben (114). Eine weitere Möglichkeit könnte die Lokalisation der NPA sein. Lägen diese mit abnehmender Häufigkeit in der Peripherie, könnte die WFL nicht zu einer absoluten Erhöhung detektierbarer NPA führen.

Weil das beschriebene Phänomen des Makulaödems bei den Patienten mit RVO weniger ausgeprägt war, wurden hier keine Unterschiede gefunden. In der Gruppe der DR wurde

– mit und ohne WFL – insgesamt nur eine sehr geringe Anzahl von NV diagnostiziert. Eine Erklärung könnte sein, dass das Probandenkollektiv bereits über einen langen Zeitraum mit intravitrealen Injektionen von VEGF-Inhibitoren therapiert wird und somit bei einem Großteil der Probanden wenig NV vorlagen. Daher war die Fallzahl möglicherweise zu niedrig, um vorhandene Auswirkungen der WFL zu erkennen.

In allen Gruppen der WFL zeigten sich durchgängig hohe IQR mit rechtsschiefer Verteilung, was eine hohe Variabilität zeigt (82). Es zeigte sich, dass bei einzelnen Patienten mehr NPA und NV nachgewiesen werden konnten, was auf das Potenzial der WFL hindeutet. In der Gruppe der schlechteren Augen muss ein möglicher Bias durch das Vorsortieren der Aufnahmen berücksichtigt werden. Die Aufnahmen am schlechteren Patientenaugen wurden nach subjektiven Kriterien ohne Cut-off-Wert bei zu schlechter Darstellungsqualität nicht in der Auswertung berücksichtigt. Dies könnte dazu geführt haben, dass die Abbildungsqualität der gesamten Gruppe „schlechteres Auge“ über das Niveau der anderen Gruppe gestiegen ist. Unter dieser Annahme würden die Ergebnisse bestätigen, dass mit steigender Bildqualität im Durchschnitt mehr NPA mittels WFL diagnostiziert werden können. Dass die Detektion von NPA mittels Weitwinkel-OCT-A zu validen Ergebnissen führen kann, konnte bereits in anderen Studie anhand des retinalen Venenastverschlusses gezeigt werden (115). Dennoch muss abschließend festgehalten werden, dass in zukünftigen Studien weitere objektive Qualitätsuntersuchungen durchgeführt werden sollten. Unter Berücksichtigung der zuvor genannten Limitation geringer Stichprobengrößen kann dies mittels neuronaler Netzwerke auch an größeren Datenmengen bzw. mit hohen Stichprobengrößen erfolgen. Tang et al. haben hierfür bereits erfolgreich zwei Modelle trainiert, um Makula-Scans zu bewerten (116).

Nicht untersucht wurde, welchen Einfluss die Mitarbeit des Patienten auf die Darstellungsqualität hat. Zudem wäre der Einfluss des psychischen wie physischen Allgemeinzustandes des Patienten auf die Güte der gewonnenen OCT-A-Aufnahmen in einer größeren Stichprobe zu untersuchen. Um den Zusammenhang zwischen physischem bzw. ophthalmologischem Gesundheitszustand und der Abbildungsqualität in einer weiteren Studie zur WFL herauszuarbeiten, könnte der Visus der Patienten als objektiver Parameter für eine mögliche Korrelation herangezogen werden. Bei einem durchschnittlichen Patientenalter von 68 (RVO) bzw. 64 (DR) Jahren kann eine

Minderung der Darstellungsqualität durch patientenverursachte Artefakte oder das Nicht-Befolgen der Untersuchungsanweisungen nicht ausgeschlossen werden, wie unter 4.1.3 zur Segmentierung erläutert wird.

Die Möglichkeiten von Deep Learning sollten sich nicht nur wie zuvor beschrieben auf die Auswertung von OCT-A-Aufnahmen beschränken, sondern auch die Verbesserung der Aufnahmen selbst berücksichtigen. Erste Ergebnisse hierzu lieferten z.B. Xu et al., die mittels Deep Learning eine einfache und schnelle Methoden nachwies, um OCT-A-Aufnahmen durch Entrauschung zu verbessern (117).

4.1.3 Segmentierung und Tracking

Wesentlicher Bestandteil der durch die OCT-A gewonnenen Informationen ist die Möglichkeit zur Tiefendifferenzierung auf Basis der segmentierten Netzhautschichten, wodurch einzelne Grenzschichten in Abhängigkeit von der klinischen Fragestellung differenziert betrachtet werden können (118). Voraussetzung für die qualitative und quantitative Analyse der Netzhautschichten ist, dass die abgebildeten Segmentierungsebenen möglichst ohne Artefakte abgebildet werden.

Die Notwendigkeit der Quantifizierung der Dicke der Netzhaut bzw. ihrer einzelnen Schichten beschrieben Dysli et al., als sie das Verfahren an Mäusen untersuchten (119). Die Darstellung der Segmentierungsebenen erfolgt auf Basis einer automatischen Identifizierung und Schätzung der jeweiligen Schichtbegrenzungen, die infolge pathologischer Veränderungen verstrichen sein können (26, 119). Obwohl viele Geräte, so auch das in dieser Studie genutzte OCT-A-Gerät (PlexElite 9000) Vorschläge machen, wurden oft Fehler der Segmentierungsalgorithmen beobachtet (120). In solchen Szenarien bliebe nur die theoretische Möglichkeit einer manuellen Nachzeichnung von Strukturen wie beispielsweise der inneren Grenzmembran.

Obwohl eine solche Korrektur und Überarbeitung im klinischen Alltag kaum zu leisten ist, wurden die Fehler im Rahmen dieser Studie mit vs. ohne Verwendung der WFL erfasst und quantitativ ausgewertet. Nach Verwendung der WFL bei Aufnahmen beider Krankheitsbilder waren häufiger Segmentierungskorrekturen notwendig. Korrekturen bei Aufnahmen mit WFL waren 3,7- (RVO-Gruppe) bzw. 4,7- mal (DR-Gruppe) häufiger als bei Aufnahmen ohne WFL (Tabelle 2). Vor dem Hintergrund des hohen Zeitdrucks im klinischen Alltag könnte diese manuelle Nachbearbeitung eine erhebliche Bindung

personeller Ressourcen bedeuten bzw. ist wie bereits erwähnt nicht umsetzbar. Deshalb ist von besonderem Interesse, wie ausreichend qualitative Aufnahmen ohne Korrektur erreicht werden können. Der zeitliche Mehraufwand könnte den Nutzen in der alltäglichen Anwendung in Frage stellen, sodass in weiteren Studien die Ermittlung des durchschnittlichen Zeitaufwandes für eine Segmentierungskorrektur genauer evaluiert werden muss. Dieser Aufwand wurde in der vorliegenden Studie nur stichprobenweise erfasst und bewegt sich pro bearbeitete Aufnahme im Rahmen von rund 10-15 Minuten. Intra- und interindividuelle Abweichungen in der Korrekturgenauigkeit sind hierbei nicht zu unterschätzen. Bontzos et al. resümierten zu dem Thema, dass eine fehlerhafte Segmentierung, in diesem Fall durch Pathologien hervorgerufen und nicht technisch bedingt, letztlich zu Fehlern im En-Face-Bild und zu falschen Messwerten führen kann (121). Darüber hinaus beeinflussen diese Fehler aber auch negativ die Darstellungsqualität und erschweren die Befundung.

Unter der Annahme, dass die Segmentierungsfehler durch den nicht entsprechend ausgelegten Algorithmus entstanden sind, müsste eine Anpassung an die WFL erfolgen. Auch hier sollten zukünftig die Möglichkeiten von Deep Learning Berücksichtigung finden. Li et al. zeigten, dass die Segmentierung in OCT-Aufnahmen von Netzhautschichten durch neuronale Netzwerke automatisiert erfolgen kann (122). Zusätzlich ließe sich hierdurch die bereits genannte Limitation der geringen Stichprobengröße beheben, da mittels Deep Learning-Automatismus deutlich höhere Datenmengen bearbeitet werden können als durch die manuelle menschliche Nachbearbeitung. Dennoch bleibt offen, in welchem Maße die Anpassung eine anschließende manuelle Korrektur obsolet machen würde. Das in dieser Studie verwendete Gerät schätzt die Segmentierungsschichten. Informationen über die Art und Weise und mit welchem OCT-A-Bildmaterial der Algorithmus trainiert wurde, liegen nicht vor. Somit muss die technische Umsetzbarkeit der Anpassung des Algorithmus zur Segmentierungsdarstellung an die WFL geprüft werden. Das Unternehmen Heidelberg Engineering bietet hierzu die Verknüpfung der eigenen Expertise in der OCT-A-Darstellung mit der Deep Learning Expertise anderer Unternehmen über eine Cloud-Schnittstelle an (123). Um von der Schnelligkeit des technischen Fortschritts zu profitieren, erscheint dies als eine effiziente Lösung, um nicht ausschließlich den im Gerät

vorliegenden bzw. vom selben Hersteller entwickelten Algorithmus zur Anwendung bringen zu müssen.

Auch der Einfluss der WFL auf die Möglichkeit des Gerätes, den Eye-Tracking-Modus zu aktivieren, wurde in dieser Studie untersucht. Die quantitative Auswertung legt offen, dass die Anwendbarkeit unter Verwendung der WFL deutlich seltener gegeben war. So konnte das OCT-A-Gerät in der Patientengruppe mit RVO in 37% der Fälle den Eye-Tracking-Modus nicht aktivieren. In der Gruppe mit DR trat diese Situation in 47% der Fälle ein. Ein Grund hierfür könnte sein, dass die WFL die Iris-Erkennung beeinflusst. Dies gilt es zu optimieren, denn Lauermaun et al. wiesen hierzu in einer Studie am Beispiel der AMD nach, dass das aktive Eye-Tracking durch die Reduzierung von Bewegungsartefakten eine bessere Qualität liefern kann, auch wenn es mit einem Zeitverlust einhergeht (124). Dies deckt sich mit der Auswertung der Bewegungsartefakte in dieser Studie. Wie zuvor beschrieben, wurde das Tracking durch die WFL seltener aktiviert, was ein Grund für die signifikant schlechtere Bewertung von Bewegungsartefakten (besseres Auge) in beiden Patientengruppen sein könnte, wie Abb. 16 zeigt.

4.1.4 Untersuchungszeit als Kostenfaktor

Die Untersuchungszeit einer OCT-A-Aufnahme mit WFL stellt unter verschiedenen Gesichtspunkten einen wichtigen Parameter dar. Dieser Parameter findet in der Literatur zur Weitfeld-OCT-A wenig Berücksichtigung. Einige Autoren beschreiben das OCT-A-Verfahren an sich zwar als zeitsparend (125, 126). Eine Evaluation der tatsächlichen Untersuchungszeit bei Weitfeld-Darstellungen ist nach eingehender Literaturrecherche allerdings nicht bekannt. In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass die WFL die Untersuchungszeit nicht signifikant verlängert (82). Die Verwendung der WFL verlängerte die Untersuchungszeit im Median zwischen 12 und 35 Sekunden gegenüber der herkömmlichen OCT-A-Aufnahme, welche in den Untersuchungen rund 1 bis 1,5 Minuten eingenommen hat (Abb. 11). Für den einzelnen Patienten ist dieser Zeitunterschied als vernachlässigbar einzuschätzen. Insbesondere, wenn dieser geringe Mehraufwand vor der durch den Patienten häufig als lang wahrgenommenen Wartezeit auf die Untersuchung gesehen wird. Zudem kam es zu keinem Untersuchungsabbruch durch den Patienten, der durch eine zu lange Untersuchungszeit begründet wurde. In

Hinblick auf die Untersuchungsdauer lässt sich hieraus eine Toleranz durch den Patienten ableiten. Dies deckt sich auch mit den Ergebnissen der Patientenbefragung, aus der sich kein Unterschied in der subjektiv wahrgenommenen Untersuchungszeit erkennen ließ, wie im Folgenden unter 4.1.5 thematisiert wird. Aus Sicht des Untersuchers könnte ein Mehraufwand von 1 Minute für beide Augen bei einer Gesamtzahl von 60 oder mehr Patienten pro Tag einen relevanten Unterschied machen. Dennoch zeigt der Interquartilsabstand der Untersuchungszeit in der DR-Gruppe (besseres Auge), dass es durch die WFL auch zu deutlich längeren Untersuchungszeiten von 3 Minuten und mehr kommen kann. Ein möglicher Grund hierfür könnte sein, dass in der Zeitauswertung nicht zwischen aktivem und deaktiviertem Eye-Tracking differenziert wurde. Für die Aufnahme ohne Eye-Tracking und manueller Pupillenzentrierung benötigt das Gerät einen längeren Zeitraum. Sowohl für den Untersucher als auch für den Patienten ist es von Vorteil, wenn eine qualitativ ausreichende bzw. verwertbare Aufnahme in einer möglichst kurzen Untersuchungszeit gewonnen werden kann.

Die OCT-A-Untersuchung hat auch wegen der Anforderungen an Zeit und Fixation der Patienten noch nicht flächendeckend Einzug in die Routine-Versorgung gefunden. Framme et al. erfassten die Kosten- und Leistungskalkulation für eine universitäre augenheilkundliche Ambulanz am Beispiel der Medizinischen Hochschule Hannover (127). Die Personalkosten machten knapp 80% der Gesamtkosten aus. Jede Verlängerung der Untersuchungszeit würde den Arbeitsaufwand eines Untersuchers pro Patient erhöhen und in Summe mehr Personal binden, um derselben Anzahl an Patienten einen Zugang zu einer Untersuchung zu ermöglichen. Der personelle Aufwand trägt somit maßgeblich zu der Höhe der Gesamtkosten durch die WFL bei. Eine Erhöhung dieser Kosten würde die Entscheidung über die Implementierung in den klinischen Alltag aus wirtschaftlicher Sicht negativ beeinflussen. In der vorliegenden Studie konnte in keiner der beiden Probandengruppen eine signifikant erhöhte Untersuchungszeit durch Verwendung der WFL festgestellt werden. Dennoch muss eine mögliche Streuung, wie zuvor beschrieben von bis zu 3 Minuten, berücksichtigt werden. Ebenso berücksichtigt werden muss, dass es sich um eine Pilotstudie mit begrenzter Patientenzahl handelt, die keine allgemeingültige Aussage zulässt, auf der ökonomische Entscheidungen fußen können. Es kann abschließend nicht festgehalten werden, dass der mögliche diagnostische Mehrwert der WFL ganz ohne zusätzlichen personellen Aufwand und somit ohne

Mehrkosten einhergeht. Insbesondere nicht, wenn die WFL unter dem, wenn auch geringen, zeitlichen Mehraufwand flächendeckend eingesetzt wird. Aus Rücksicht auf das finanziell immer belastetere deutsche Gesundheitssystem muss die Untersuchungszeit als wichtiger Parameter für die Kosten der Untersuchung bei weiteren Studien aufgrund einer gesundheitsökonomischen Verantwortung weiterhin Beachtung finden (128).

Zum anderen beeinflusst die Untersuchungszeit die Aufmerksamkeit des Patienten während der Untersuchung. Die Notwendigkeit, während der gesamten Aufnahme einen Punkt zu fixieren und Blickbewegungen möglichst ganz zu vermeiden, erfordert nicht nur Konzentrationsvermögen und Kooperation der oft hochaltrigen Patienten. Die Dauer kann auch zu Darstellungsfehlern wie Artefakten in der Aufnahme oder zum Abbruch führen (129, 130). Den Zusammenhang zwischen Untersuchungszeit und Aufmerksamkeit des Probanden erwähnten Wylęgała et al. am Beispiel der OCT-A-Untersuchung von Kindern und Patienten höheren Alters (28). Die hohen Anforderungen an den Patienten wurden hier als relevante Einschränkungen in der Durchführung der Untersuchung beschrieben. Cui et al. erkannten in einer Studie zu Darstellungsartefakten und Segmentierungsfehlern bei DR einen Zusammenhang zwischen Untersuchungszeit und Fixierungsproblemen (131). Darüber hinaus beschrieben sie, dass jene Artefakte besonders in der Peripherie auftraten. Mit dem Hauptaugenmerk der WFL auf die Peripherie erhöht dies die Bedeutung einer möglichst kurzen Untersuchungszeit für die WFL.

Wie zuvor bereits beschrieben wird die OCT-A-Diagnostik als alternatives Darstellungsverfahren der Netzhaut im Vergleich mit der FLA genannt. Ein häufig aufgeführter Vergleichswert ist hierbei die kürzere Untersuchungszeit der OCT-A (126). Wobei dieser direkte Vergleich nur zulässig wäre, wenn beide Untersuchungsmethoden dieselben Indikationen und Darstellungsmöglichkeiten hätten. Unverzichtbar ist die FLA zur Detektion von Leckagen, die OCT-A zur Darstellung von Retinaschichten und NV, sodass dieser häufig aufgeführte direkte Vergleich nicht zwangsläufig zielführend ist (5, 101). Derselbe zuvor dargelegte argumentative Ansatz wie bei der Invasivität ließe sich auch in Bezug auf die Untersuchungszeit anwenden: Bei sich überschneidender Indikation kann die OCT-A als zeitsparende Methode vor der FLA zur Anwendung kommen und bei weiteren Fragestellungen die FLA nachgeschaltet werden. In dieser

Studie konnte gezeigt werden, dass die OCT-A auch mit WFL eine durchschnittliche Untersuchungszeit von 1-2 Minuten pro Auge hat (82). Somit begrenzt sie den zeitlichen Faktor gegenüber der FLA, die durchschnittlich 20 bis 30 Minuten in Anspruch nimmt, deutlich (132). Aber auch im Gegensatz zur Montage-OCT-A aus mehreren Einzelscans, welche Amato et al. als zeit- und arbeitsintensiv beschreiben, könnte die Weitfeld-Darstellung mit WFL das zeiteffizientere Verfahren darstellen (96). Dennoch muss berücksichtigt werden, dass der Vergrößerungsfaktor bzw. das erreichte FoV von ca. 90° nicht den Verzicht auf eine Montage erlaubt, für die ein FoV von bis zu 200° beschrieben wurde (133).

4.1.5 Bewertung des Patientenkomforts

Der Patientenkomfort stellt einen Evaluationsparameter dar, der in der Literatur zur Weitfeld-OCT-A nach Stand aktueller Literaturrecherche bisher keine Berücksichtigung fand. Auch mit WFL bleibt die OCT-A-Untersuchung zwar ein nicht-invasives Verfahren, dennoch sollte die Verwendung der zusätzlich eingesetzten Linse hinsichtlich der Akzeptanz des Patienten evaluiert werden. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass die WFL den Komfort und die subjektiv empfundene Dauer der Untersuchung unabhängig von der vorliegenden Grunderkrankung nicht signifikant beeinflusste. Eine gute Akzeptanz für die Untersuchung bedingt durch einen hohen Komfort könnte im Hinblick auf den Behandlungsverlauf eines Patienten sowohl kurz- als auch langfristige Auswirkungen haben. Zum einen wird im Augenblick der Untersuchung die Bereitschaft mitzuarbeiten erhöht, wodurch die Entstehung von Artefakten und Segmentierungsfehlern vermieden werden könnte. Als Arbeitshypothese für sich anschließende Studien könnte postuliert werden, dass sich ein höherer Patientenkomfort während der Untersuchung positiv auf die Darstellungsqualität auswirken könnte.

Wird die OCT-A mit WFL als regelmäßige Verlaufsuntersuchung herangezogen, könnte eine hohe Akzeptanz für die Untersuchung dafür sorgen, dass Patienten offener gegenüber den notwendigen Wiederholungen sind und sich entspannter einer entsprechenden Diagnostik unterziehen könnten.

4.2 Limitationen der Studie

Die Beobachtungen dieser Studie müssen unter Berücksichtigung limitierender Faktoren betrachtet werden. Die Studienkonzeption erfolgte zwar mit einer sorgfältigen Fallzahlabeschätzung, die eine Fallzahl von $n > 24$ forderte. Dieser geplanten Mindestanzahl an Probanden konnte mit jeweils 29 entsprochen werden, dennoch könnte eine höhere Stichprobe den repräsentativen Charakter und die Aussagekraft erhöhen.

Die Rekrutierung der Probanden erfolgte aus der Ambulanz eines tertiären Zentrums (Universitätsaugenklinik), in der die Patienten in der Regel über einen langen Zeitraum angebunden waren und bereits vorbehandelt waren. Somit entspricht die Kohorte weder einer Zufallsstichprobe noch konnte der Idealzustand Therapie-naiver Patienten erfüllt werden. Da nur Probanden mit einer DR oder RVO eingeschlossen wurden, können keine Rückschlüsse zur Weitfeld-Darstellung auf andere Krankheitsbilder gezogen werden. Zudem erfolgte die Evaluierung der WFL ausschließlich an einem einzigen Gerätetyp (PLEX Elite 9000), sodass die Studienergebnisse nicht unbedingt auf OCT-A-Geräte anderer Hersteller übertragen werden können.

Ein Schwerpunkt lag auf der Berücksichtigung der klinischen Umsetzbarkeit. Um diese noch besser abzubilden, hätten die befundenden Ärzte die Weitfeld-Aufnahmen zusätzlich im Hinblick auf die Konsequenzen zum Beispiel bezüglich der resultierenden Therapie untersuchen müssen. Unter diesen Voraussetzungen hätte es sich aber um eine Arzneimittelstudie gehandelt, die ganz anderen regulatorischen Auflagen und Kostenanforderungen unterworfen gewesen wäre.

Ohne genaue Kenntnisse der Hersteller-eigenen Algorithmen konnte zudem nicht abgeschätzt werden, inwieweit Interferenzen durch die Verwendung der WFL entstanden. Die Befestigung der WFL erfolgte mittels Magnet am Okular des OCT-A-Gerätes. Fraglich ist, ob eine feste Integration in das OCT-A-Gerät Artefakte weiter senken und die Reproduzierbarkeit stärken könnte, da die WFL so nicht manuell durch den Untersucher montiert werden müsste.

Zur Evaluation möglicher Scanfelder der OCT-A-Aufnahmen müsste ein Vergleich mit montierten Bildern erfolgen. Diese und andere Schritte der Nachbearbeitung sollten allerdings – von den Segmentierungskorrekturen abgesehen – bewusst außenvor bleiben, um die WFL möglichst isoliert gegenüber der Aufnahme ohne WFL zu evaluieren. Vor

dem Hintergrund heutiger Nachbearbeitungsmöglichkeit z.B. zur Qualitätsverbesserung durch maschinelles Lernen stellt dieser Verzicht aber auch eine Limitation dar.

4.3 Schlussfolgerung und Ausblick

Eine Vergrößerung des FoV war mit Hilfe der WFL möglich. Die Rahmenbedingungen zur Implementierung in den klinischen Alltag wie eine angemessene Untersuchungszeit und letztendlich eine ausreichende Darstellungsqualität konnten positiv bewertet werden. Die Entwicklung der Weitfeld-OCT-A sollte weiterverfolgt werden, um gegenüber dem aktuellen technischen Standard einer OCT-A auch Strukturen in der weiter außen gelegenen Peripherie besser erfassen zu können. Die Möglichkeit, mit der WFL eine weitwinklige Einzelaufnahme zu erstellen, ist praxistauglich und könnte eine echte Alternative zur Weitfeld-Darstellung mittels Montage aus mehreren Einzelaufnahmen sein. Ob und inwieweit die Vergrößerung des FoV um mehr als die Hälfte klinische Relevanz hat, die Anforderungen im Einzelfall erfüllt oder doch hinter einer noch großflächigeren Untersuchung Nachteile hat, hängt von der klinischen Fragestellung ab. Um die Anwendungsfreundlichkeit für den Untersucher zu erhöhen, könnte die Linse im Weiteren direkt in das jeweilige OCT-A-Gerät implementiert werden. Dennoch war die Magnet-Montage eine gute wiederholgenaue Lösung für die Evaluation. Für die klinische Anwendung ist von besonderem Interesse, inwieweit die WFL die Entscheidung über mögliche Therapien beeinflussen kann. Am Beispiel der hier bereits untersuchten RVO könnte genauer untersucht werden, ob die Darstellung peripherer Pathologien Einfluss auf die therapeutische Konsequenz wie beispielweise einer Laserkoagulation nimmt. Die Befundung von OCT-A-Aufnahmen ist in Zukunft zunehmend auch mittels automatisierter Datenverarbeitung durch Algorithmen denkbar. Wie Guo et al. in einer Studie am Beispiel der DR zeigen, kann ein Deep Learning Algorithmus nicht-perfundierte Areale zuverlässig erkennen (8). Dies verspricht auch für die Darstellung mittels WFL in Zukunft Möglichkeiten für eine zeiteffizientere und präzisere Befundung. Ob die Weitfeld-Darstellung mittels Linse und eines Deep Learning Algorithmus kombinierbar sind, kann in weiteren Studien geprüft werden. Abschließend kann festgehalten werden, dass sich der Zugewinn des diagnostisch nutzbaren FoV mittels WFL durch die gute Patientenakzeptanz der Untersuchung bei nicht relevantem Zeitverlust und häufig sehr guter Bildqualität routinemäßig in der OCT-A-Diagnostik zu Nutze gemacht werden sollte.

5 Zusammenfassung

Zur Darstellung des hinteren Augenabschnittes bieten sich dem Untersucher in der Augenheilkunde verschiedene diagnostische Möglichkeiten. Eine wichtige Stellung nimmt hierbei die Optische Kohärenztomographie-Angiographie (OCT-A) ein, welche sich als nicht-invasives und schnelles Verfahren etabliert hat. Trotz einer Reihe bestehender technischer Möglichkeiten ist das Scanfeld aktueller OCT-A-Geräte begrenzt. Ziel der prospektiven Studie war die Beantwortung der Frage, ob und wie sich das Field of View (FoV) mittels einer vorschaltbaren Sammellinse (WFL, Weitfeld-Linse) vergrößern lässt. Dazu wurde eine Kohorte mit diabetischer Retinopathie (DR) und retinalem Venenverschluss (RVO) in randomisierter Reihenfolge mit und ohne WFL untersucht.

In der Analyse zeigte sich eine signifikante Vergrößerung der abgebildeten Fläche in beiden Gruppen (RVO ohne WFL 274 mm² vs. mit WFL 431 mm², DR ohne WFL 260 mm² vs. mit WFL 431 mm²). Als Ausdruck guter klinischer Nutzbarkeit wurde keine Verlängerung der Untersuchungszeit gefunden und die Dauer einer Aufnahme um maximal bis zu 35 Sekunden verlängert. Der Patientenkomfort wurde gemäß eines strukturierten Erhebungsbogens nicht negativ beeinflusst, was die gute Akzeptanz der Untersuchung durch den Patienten zeigt. Die Darstellungsqualität der Aufnahmen wurde kaum durch den Einsatz der WFL beeinträchtigt und ließ eine zuverlässige Befundung zu, sodass Pathologien in 70% (DR 59 von 84, RVO 57 von 81) der untersuchten Augen sicher bestimmt werden konnten. Nach dem Nachweis der möglichen Implementierung in den klinischen Alltag könnte eine Anpassung der Software-Algorithmen erfolgen und perspektivisch die standardisierte Befundung nicht-perfundierter Areale unterstützen.

5.1 English Summary

For imaging the posterior segment of the eye, there are various diagnostic options available to ophthalmologists. Optical coherence tomography angiography (OCT-A) plays an important role, after it has been established as a reliable, non-invasive and fast procedure. There is a number of existing technical possibilities to expand the field of view (FoV) in OCT-A. The scan field of current OCT-A devices is limited, which means that parts of the retinal structures of the peripheral retina remain hidden from the examiner. The primary aim of this prospective cohort study is to demonstrate a significant enlargement of the scan field through the application of a wide-field lens (WFL). For this purpose, a cohort with diabetic retinopathy (DR) and retinal vein occlusion (RVO) was examined in randomized order with and without WFL.

The analysis showed a significant increase in the imaged area in both groups (RVO without WFL 274 mm² vs. with WFL 431 mm², DR without WFL 260 mm² vs. with WFL 431 mm²). No prolongation of the examination time was found as an expression of good clinical usability and the duration was extended by a maximum of up to 35 seconds. Patient comfort was not negatively influenced according to a structured questionnaire, which shows the good acceptance of the examination by the patients. The quality of the images was hardly affected by the use of the WFL and allowed a reliable diagnosis in 70% (DR 59 of 84, RVO 57 of 81) of the eyes examined. Once the possible implementation in everyday clinical practice has been demonstrated, the software algorithms could be adapted to support the standardized diagnosis of non-perfused areas in the future.

6 Literaturverzeichnis

1. Lang GK. Augenheilkunde. 6., überarbeitete Auflage ed. Stuttgart2019.
2. Sachsenweger M. Augenheilkunde. 2. Auflage ed2003.
3. Leclaire MD, Eter N, Alnawaiseh M. Die optische Kohärenztomographie-Angiographie und Erkrankungen des kardiovaskulären Spektrums. Ein Überblick über die aktuelle Studienlage. *Der Ophthalmologe*. 2021;118(11):1119-27.
4. Gerste RD. Retinale Gefäßanalyse: Spiegelbild der Mikrovaskulatur. *Dtsch Arztebl International*. 2018;115(48):A-2234.
5. Grehn F. Augenheilkunde. 32. Auflage ed. Würzburg2019.
6. Modjtahedi BS, Wu J, Luong TQ, Gandhi NK, Fong DS, Chen W. Severity of Diabetic Retinopathy and the Risk of Future Cerebrovascular Disease, Cardiovascular Disease, and All-Cause Mortality. *Ophthalmology*. 2021;128(8):1169-79.
7. Nazir T, Irtaza A, Shabbir Z, Javed A, Akram U, Mahmood MT. Diabetic retinopathy detection through novel tetragonal local octa patterns and extreme learning machines. *Artif Intell Med*. 2019;99:101695.
8. Guo Y, Hormel TT, Gao L, You Q, Wang B, Flaxel CJ, et al. Quantification of Nonperfusion Area in Montaged Widefield OCT Angiography Using Deep Learning in Diabetic Retinopathy. *Ophthalmol Sci*. 2021;1(2):100027.
9. Aus der Geschichte der Endoskopie - Augenspiegel: Universität Leipzig; [01.04.2024]. Available from: <https://research.uni-leipzig.de/agintern/Medhist/waldenb/ausstell/wb210t.htm>.
10. Ziemssen F, Roeck D, Marahrens L, Agostini H. Bildgebung der diabetischen Retinopathie. *Der Diabetologe*. 2018;14(8):557-67.
11. Yannuzzi LA, Rohrer KT, Tindel LJ, Sobel RS, Costanza MA, Shields W, et al. Fluorescein angiography complication survey. *Ophthalmology*. 1986;93(5):611-7.
12. Reiniger JL, Domdei N, Holz FG, Harmening WM. Technische Grundlagen adaptiver Optiken in der Ophthalmologie. *Der Ophthalmologe*. 2017;114(3):198-205.
13. Rohrschneider K, Bültmann S. Funduskontrollierte Funktionsprüfung bei Makulaerkrankungen mit dem Scanning-Laser-Ophthalmoskop. *Der Ophthalmologe*. 2001;98(1):3-9.
14. Lo C, Vuong LN, Micieli JA. Recent advances and future directions on the use of optical coherence tomography in neuro-ophthalmology. *Taiwan J Ophthalmol*. 2021;11(1):3-15.
15. Rosenfeld PJ. Optical Coherence Tomography and the Development of Antiangiogenic Therapies in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(9):Oct14-26.
16. Barth T, Bechrakis NE, Birngruber R, Bopp S, Bornfeld N, Coupland SE, et al. Atlas des Augenhintergrundes. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2021 10.11.2023]. Available from: <http://www.thieme-connect.de/products/ebooks/book/10.1055/b-004-132232>.
17. Zumpf D. OCT-Angiographie - Möglichkeiten und Grenzen 2017 [01.06.2024]. Available from: <https://www.doz-verlag.de/Newsbeitrag/oct-angiographie-moeglichkeiten-und-grenzen>.
18. Virgili G, Menchini F, Casazza G, Hogg R, Das RR, Wang X, et al. Optical coherence tomography (OCT) for detection of macular oedema in patients with diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;1(1):Cd008081.

19. Ma Y, Chen X, Zhu W, Cheng X, Xiang D, Shi F. Speckle noise reduction in optical coherence tomography images based on edge-sensitive cGAN. *Biomed Opt Express*. 2018;9(11):5129-46.
20. Lang GE, Enders C, Loidl M, Lang GK, Werner JU. Präzise Befundung mit der OCT-Angiografie – Artefakte erkennen und ausschließen. *KliMo*. 2017;234(09):1109-18.
21. Kashani AH, Chen CL, Gahm JK, Zheng F, Richter GM, Rosenfeld PJ, et al. Optical coherence tomography angiography: A comprehensive review of current methods and clinical applications. *Prog Retin Eye Res*. 2017;60:66-100.
22. Iovino C, Pellegrini M, Bernabei F, Borrelli E, Sacconi R, Govetto A, et al. Choroidal Vascularity Index: An In-Depth Analysis of This Novel Optical Coherence Tomography Parameter. *J Clin Med*. 2020;9(2).
23. Shin YU, Kim S, Lee BR, Shin JW, Kim SI. Novel Noninvasive Detection of the Fovea Avascular Zone Using Confocal Red-Free Imaging in Diabetic Retinopathy and Retinal Vein Occlusion. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2012;53(1):309-15.
24. Hammer DX, Iftimia NV, Ferguson RD, Bigelow CE, Ustun TE, Barnaby AM, et al. Foveal Fine Structure in Retinopathy of Prematurity: An Adaptive Optics Fourier Domain Optical Coherence Tomography Study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2008;49(5):2061-70.
25. Stana D, Potop V, Istrate SL, Eniceicu C, Mihalcea AR, Paşca IG, et al. Foveal avascular zone area measurements using OCT angiography in patients with type 2 diabetes mellitus associated with essential hypertension. *Rom J Ophthalmol*. 2019;63(4):354-9.
26. Meditec CZ. Plex Elite 9000 Gebrauchsanweisung. 2018.
27. Spaide RF, Fujimoto JG, Waheed NK. IMAGE ARTIFACTS IN OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY. *Retina*. 2015;35(11):2163-80.
28. Wylęgała A, Wylęgała F, Wylęgała E. Aflibercept Treatment Leads to Vascular Abnormalization of the Choroidal Neovascularization. *Journal of Healthcare Engineering*. 2018;2018:8595278.
29. Alnawaiseh M, Leclaire MD, Eter N. Optische Kohärenztomographie-Angiographie (OCT-A). *Der Ophthalmologe*. 2021;118(6):617-29.
30. Mihailovic N, Laueremann J, Schubert F, Lahme L, Treder M, Alten F, et al. Vergleich der Bildqualität zweier unterschiedlicher OCT-Angiografie-Systeme mit Fokus auf Bewegungsartefakten bei gesunden Probanden. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*. 2019;236.
31. Mihailovic N, Brand C, Lahme L, Schubert F, Bormann E, Eter N, et al. Repeatability, reproducibility and agreement of foveal avascular zone measurements using three different optical coherence tomography angiography devices. *PLOS ONE*. 2018;13(10):e0206045.
32. Hagag A, Gao S, Jia Y, Huang D. Optical coherence tomography angiography: Technical principles and clinical applications in ophthalmology. *Taiwan Journal of Ophthalmology*. 2017;7(3):115-29.
33. (DDG) DDG. Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2022. 2021.
34. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012;35(3):556-64.

35. Agostini H, Martin G, Ziemssen F. Pathomechanismen der diabetischen Retinopathie. *Der Diabetologe*. 2018;14(8):542-9.
36. Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in physiologic and pathologic angiogenesis: therapeutic implications. *Semin Oncol*. 2002;29(6 Suppl 16):10-4.
37. Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*. 2003;110(9):1677-82.
38. Ziemssen F, Marahrens L, Roeck D, Agostini H. Klinische Stadieneinteilung der diabetischen Retinopathie. *Der Diabetologe*. 2018;14(8):550-6.
39. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy: the second report of diabetic retinopathy study findings. *Ophthalmology*. 1978;85(1):82-106.
40. LEMMEN KD, AGOSTINI H, BERTRAM B, BORNFELD N, HAMMES H-P, SPITAL G, et al. Stadieneinteilung und Therapie der diabetischen Retinopathie und Makulopathie–eine Übersicht. 2021.
41. Versorgungsleitlinien Pfn. Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes, 2. Auflage. 2015.
42. Ishibazawa A, Nagaoka T, Takahashi A, Omae T, Tani T, Sogawa K, et al. Optical Coherence Tomography Angiography in Diabetic Retinopathy: A Prospective Pilot Study. *American Journal of Ophthalmology*. 2015;160(1):35-44.e1.
43. Salz DA, de Carlo TE, Adhi M, Moulton E, Choi W, Bauman CR, et al. Select Features of Diabetic Retinopathy on Swept-Source Optical Coherence Tomographic Angiography Compared With Fluorescein Angiography and Normal Eyes. *JAMA Ophthalmology*. 2016;134(6):644-50.
44. Stanga PE, Papayannis A, Tsamis E, Stringa F, Cole T, D'Souza Y, et al. New Findings in Diabetic Maculopathy and Proliferative Disease by Swept-Source Optical Coherence Tomography Angiography. In: Querques G, Bandello F, Souied EH, editors. *OCT Angiography in Retinal and Macular Diseases*. 56: S.Karger AG; 2016. p. 0.
45. Rogers S, McIntosh RL, Cheung N, Lim L, Wang JJ, Mitchell P, et al. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology*. 2010;117(2):313-9.e1.
46. Coscas G, Loewenstein A, Augustin A, Bandello F, Battaglia Parodi M, Lanzetta P, et al. Management of Retinal Vein Occlusion – Consensus Document. *Ophthalmologica*. 2011;226(1):4-28.
47. Ip M, Hendrick A. Retinal Vein Occlusion Review. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2018;7(1):40-5.
48. Haymore JG, Mejico LJ. Retinal vascular occlusion syndromes. *Int Ophthalmol Clin*. 2009;49(3):63-79.
49. Christoffersen NL, Larsen M. Pathophysiology and hemodynamics of branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 1999;106(11):2054-62.
50. Mehta S. Retinaler Zentralvenenverschluss und Venenastverschluss. *MSD Manual*. 2019.
51. Keren S. Pathogenesis, prevention, diagnosis and management of retinal vein occlusion. *World Journal of Ophthalmology*. 2014;4(4).
52. Hattenbach LO. Lückenlos: Ein aktueller Blick in die Stellungnahme zur Therapie venöser retinaler Gefäßverschlüsse. *Kompass Ophthalmologie*. 2019;5(3):122-4.
53. Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e. V, Deutsche Ophthalmologische G, Retinologische Gesellschaft e. V. Stellungnahme von BVA, DOG und RG zur

- intravitrealen Therapie des visusmindernden Makulaödems bei retinalem Venenverschluss. *Der Ophthalmologe*. 2018;115(10):842-54.
54. Campochiaro PA, Hafiz G, Mir TA, Scott AW, Solomon S, Zimmer-Galler I, et al. Scatter Photocoagulation Does Not Reduce Macular Edema or Treatment Burden in Patients with Retinal Vein Occlusion: The RELATE Trial. *Ophthalmology*. 2015;122(7):1426-37.
 55. Frederiksen KH, Vestergaard JP, Pedersen FN, Vergmann AS, Sørensen TL, Laugesen CS, et al. Navigated laser and aflibercept versus aflibercept monotherapy in treatment-naïve branch retinal vein occlusion: A 12-month randomized trial. *Acta Ophthalmol*. 2022;100(7):e1503-e9.
 56. Coscas F, Glacet-Bernard A, Miere A, Caillaux V, Uzzan J, Lupidi M, et al. Optical Coherence Tomography Angiography in Retinal Vein Occlusion: Evaluation of Superficial and Deep Capillary Plexa. *Am J Ophthalmol*. 2016;161:160-71.e1-2.
 57. Suzuki N, Hirano Y, Yoshida M, Tomiyasu T, Uemura A, Yasukawa T, et al. Microvascular Abnormalities on Optical Coherence Tomography Angiography in Macular Edema Associated With Branch Retinal Vein Occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2016;161:126-32.e1.
 58. Au A, Ip M, Blodi BA, Scott IU, Oden NL, Van Veldhuisen PC, et al. OCT Grading System of Macular Infarction Predicts Vision in Participants With Central Retinal or Hemiretinal Vein Occlusion: A Secondary Analysis of SCORE2. *Am J Ophthalmol*. 2023;256:55-62.
 59. Ip MS, Scott IU, VanVeldhuisen PC, Oden NL, Blodi BA. Month 60 Imaging Findings and Relationship to Treatment Outcomes Following Anti-VEGF Therapy for Macular Edema Due to Central or Hemi-Retinal Vein Occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2024;260:147-59.
 60. Ciulla TA, Kapik B, Hu A, Harris A, Ip MS, Blodi B. Anatomic Biomarkers of Macular Edema Associated with Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmol Retina*. 2022;6(12):1206-20.
 61. Battaglia Parodi M, Arrigo A, Antropoli A, Bianco L, Saladino A, Bandello F, et al. Deep Capillary Plexus as Biomarker of Peripheral Capillary Nonperfusion in Central Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmol Sci*. 2023;3(2):100267.
 62. Khayat M, Perais J, Wright DM, Williams M, Lois N. Anatomic-Functional Correlates in Lesions of Retinal Vein Occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2021;62(7):10.
 63. Zhao XY, Zhao Q, Wang CT, Meng LH, Cheng SY, Gu XW, et al. Central and Peripheral Changes in Retinal Vein Occlusion and Fellow Eyes in Ultra-Widefield Optical Coherence Tomography Angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2024;65(2):6.
 64. Rudnick ND, Vingopoulos F, Wang JC, Garg I, Cui Y, Zhu Y, et al. Characterising collateral vessels in eyes with branch retinal vein occlusions using widefield swept-source optical coherence tomography angiography. *Br J Ophthalmol*. 2023;107(12):1887-91.
 65. Nahberger D, Meyer-Schwickerath R, Saygili O, Gronemeyer U. Entstehung von Neovaskularisationen an Papille, Netzhaut und Iris Abhängigkeit von Lokalisation und Ausdehnung der retinalen Ischämie. *Der Ophthalmologe*. 2000;97(6):422-8.
 66. Mathis T, Holz F, Sivaprasad S, Yoon Y, Eter N, Chen L-J, et al. Charakterisierung der Subtypen makulärer Neovaskularisation bei altersbedingter Makuladegeneration zur Optimierung von Behandlungsergebnissen. *Kompass Ophthalmologie*. 2023;9:44-51.

67. AMD mit gemischter Neovaskularisation (#1): Online Journal of Ophthalmology; [15.10.2023]. Available from: <https://www.atlasophthalmology.net/photo.jsf?node=3126&locale=de>.
68. Enders C, Baeurle F, Lang G, Dreyhaupt J, Trick S, Kilani A, et al. Darstellung von retinalen Neovaskularisationen mit der optischen Kohärenztomografie-Angiografie im Vergleich mit der Fluoreszeinangiografie. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*. 2019;236:1325-30.
69. Ishibazawa A, Nagaoka T, Yokota H, Takahashi A, Omae T, Song Y-S, et al. Characteristics of Retinal Neovascularization in Proliferative Diabetic Retinopathy Imaged by Optical Coherence Tomography Angiography. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2016;57(14):6247-55.
70. Xu R, Teich W, Frenzel F, Hoffmann K, Radke J, Rösler J, et al. Optical Characterization of Sodium Fluorescein In Vitro and Ex Vivo. *Front Oncol*. 2021;11:654300.
71. O'Goshi K, Serup J. Safety of sodium fluorescein for in vivo study of skin. *Skin Res Technol*. 2006;12(3):155-61.
72. Curcio CA, Sloan KR, Kalina RE, Hendrickson AE. Human photoreceptor topography. *J Comp Neurol*. 1990;292(4):497-523.
73. Shiraki A, Sakimoto S, Eguchi M, Kanai M, Hara C, Fukushima Y, et al. Analysis of Progressive Neovascularization in Diabetic Retinopathy Using Widefield OCT Angiography. *Ophthalmol Retina*. 2022;6(2):153-60.
74. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study design and baseline patient characteristics. ETDRS report number 7. *Ophthalmology*. 1991;98(5 Suppl):741-56.
75. Silva PS, Cavallerano JD, Sun JK, Soliman AZ, Aiello LM, Aiello LP. Peripheral lesions identified by mydriatic ultrawide field imaging: distribution and potential impact on diabetic retinopathy severity. *Ophthalmology*. 2013;120(12):2587-95.
76. Witmer MT, Kiss S. Wide-field Imaging of the Retina. *Survey of Ophthalmology*. 2013;58(2):143-54.
77. Silva PS, Marcus DM, Liu D, Aiello LP, Antoszyk A, Elman M, et al. Association of Ultra-Widefield Fluorescein Angiography-Identified Retinal Nonperfusion and the Risk of Diabetic Retinopathy Worsening Over Time. *JAMA Ophthalmol*. 2022;140(10):936-45.
78. Choudhry N, Duker JS, Freund KB, Kiss S, Querques G, Rosen R, et al. Classification and Guidelines for Widefield Imaging: Recommendations from the International Widefield Imaging Study Group. *Ophthalmol Retina*. 2019;3(10):843-9.
79. Mehta N, Cheng Y, Alibhai AY, Duker JS, Wang RK, Waheed NK. Optical coherence tomography angiography distortion correction in widefield montage images. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*. 2020;11(3):928-38.
80. Silva PS, Cavallerano JD, Haddad NMN, Kwak H, Dyer KH, Omar AF, et al. Peripheral Lesions Identified on Ultrawide Field Imaging Predict Increased Risk of Diabetic Retinopathy Progression over 4 Years. *Ophthalmology*. 2015;122(5):949-56.
81. Enders C, Baeurle F, Lang GE, Dreyhaupt J, Lang GK, Loidl M, et al. Comparison between Findings in Optical Coherence Tomography Angiography and in Fluorescein Angiography in Patients with Diabetic Retinopathy. *Ophthalmologica*. 2020;243(1):21-6.
82. Soecknick F, Breher K, Nafar Z, Kubach S, Straub J, Wahl S, et al. The clinical evaluation of a widefield lens to expand the field of view in optical coherence tomography (OCT-A). *Sci Rep*. 2024;14(1):6936.

83. Romero K, Callan T, Nafar Z, Lewis W, Soecknick F, Breher K, et al. Single shot widefield swept-source OCTA imaging with 90o add-on lens. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2023;64(9):PB0073-PB.
84. Rothmann L, Bagherinia H, Lewis W, Nafar Z, Soecknick F, Breher K, et al. Widefield OCTA vasculature visualization in SS-OCT. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2023;64(9):PB0076-PB.
85. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977;33(1):159-74.
86. Li J, Wei D, Mao M, Li M, Liu S, Li F, et al. Ultra-widefield color fundus photography combined with high-speed ultra-widefield swept-source optical coherence tomography angiography for non-invasive detection of lesions in diabetic retinopathy. *Frontiers in Public Health*. 2022;10.
87. Attiku Y, Nittala MG, Velaga SB, Ramachandra C, Bhat S, Solanki K, et al. Comparison of diabetic retinopathy severity grading on ETDRS 7-field versus ultrawide-field assessment. *Eye (Lond)*. 2023.
88. Marcus DM, Silva PS, Liu D, Aiello LP, Antoszyk A, Elman M, et al. Association of Predominantly Peripheral Lesions on Ultra-Widefield Imaging and the Risk of Diabetic Retinopathy Worsening Over Time. *JAMA Ophthalmology*. 2022;140(10):946-54.
89. Engineering H. Spectral Module 2024 [08.08.2024]. Available from: <https://business-lounge.heidelbergengineering.com/de/de/products/spectralis/spectralis/downloads/#downloads>.
90. Healthcare T. Triton 2024 [08.08.2024]. Available from: https://topconhealthcare.eu/de_DE/products/triton.
91. Zhao Q, Wang C, Meng L, Cheng S, Gu X, Chen Y, et al. Central and peripheral changes in the retina and choroid in patients with diabetes mellitus without clinical diabetic retinopathy assessed by ultra-wide-field optical coherence tomography angiography. *Front Public Health*. 2023;11:1194320.
92. Kalra G, Pichi F, Kumar Menia N, Shroff D, Phasukkijwatana N, Aggarwal K, et al. Recent advances in wide field and ultrawide field optical coherence tomography angiography in retinochoroidal pathologies. *Expert Rev Med Devices*. 2021;18(4):375-86.
93. Stino H, Niederleithner M, Iby J, Sedova A, Schlegl T, Steiner I, et al. Detection of diabetic neovascularisation using single-capture 65°-widefield optical coherence tomography angiography. *Br J Ophthalmol*. 2023;108(1):91-7.
94. You QS, Guo Y, Wang J, Wei X, Camino A, Zang P, et al. DETECTION OF CLINICALLY UNSUSPECTED RETINAL NEOVASCULARIZATION WITH WIDE-FIELD OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY. *RETINA*. 2020;40(5).
95. Drira I, Noor M, Stone A, D'Souza Y, John B, McGrath O, et al. Comparison of Widefield OCT Angiography Features Between Severe Non-Proliferative and Proliferative Diabetic Retinopathy. *Ophthalmol Ther*. 2024;13(3):831-49.
96. Amato A, Nadin F, Borghesan F, Cicinelli MV, Chatziralli I, Sadiq S, et al. Widefield Optical Coherence Tomography Angiography in Diabetic Retinopathy. *J Diabetes Res*. 2020;2020:8855709.

97. Zhang Q, Rezaei KA, Saraf SS, Chu Z, Wang F, Wang RK. Ultra-wide optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy. *Quant Imaging Med Surg.* 2018;8(8):743-53.
98. Niederleithner M, de Sisternes L, Stino H, Sedova A, Schlegl T, Bagherinia H, et al. Ultra-Widefield OCT Angiography. *IEEE Trans Med Imaging.* 2023;42(4):1009-20.
99. Courtie EF, Gilani A, Capewell N, Kale AU, Hui BTK, Liu X, et al. Reliability of Optical Coherence Tomography Angiography Retinal Blood Flow Analyses. *Transl Vis Sci Technol.* 2023;12(7):3.
100. Zhang W, Li C, Gong Y, Liu N, Cao Y, Li Z, et al. Advanced ultrawide-field optical coherence tomography angiography identifies previously undetectable changes in biomechanics-related parameters in nonpathological myopic fundus. *Front Bioeng Biotechnol.* 2022;10:920197.
101. Bundesärztekammer (BÄK) KBK, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftli-, (AWMF) cMF. Nationale VersorgungsLeitlinie Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes – Langfassung. 2016.
102. Sawada O, Ichiyama Y, Obata S, Ito Y, Kakinoki M, Sawada T, et al. Comparison between wide-angle OCT angiography and ultra-wide field fluorescein angiography for detecting non-perfusion areas and retinal neovascularization in eyes with diabetic retinopathy. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology.* 2018;256(7):1275-80.
103. Agarwal A, Afridi R, Agrawal R, Do DV, Gupta V, Nguyen QD. Multimodal Imaging in Retinal Vasculitis. *Ocular Immunology and Inflammation.* 2017;25(3):424-33.
104. Parrulli S, Corvi F, Cozzi M, Monteduro D, Zicarelli F, Staurenghi G. Microaneurysms visualisation using five different optical coherence tomography angiography devices compared to fluorescein angiography. *Br J Ophthalmol.* 2021;105(4):526-30.
105. Antropoli A, Arrigo A, La Franca L, Bianco L, Barlocchi E, Fusi E, et al. Peripheral and central capillary non-perfusion in diabetic retinopathy: An updated overview. *Front Med (Lausanne).* 2023;10:1125062.
106. Vujosevic S, Fantaguzzi F, Silva PS, Salongcay R, Brambilla M, Torti E, et al. Macula vs periphery in diabetic retinopathy: OCT-angiography and ultrawide field fluorescein angiography imaging of retinal non perfusion. *Eye.* 2024;38(9):1668-73.
107. Salongcay RP, Aquino LAC, Salva CMG, Peto T, Silva PS. Comparison of Diabetic Retinopathy Lesions Identified Using Ultrawide Field Imaging and Optical Coherence Tomography Angiography. *Ophthalmic Res.* 2023;66(1):1053-62.
108. Terada N, Murakami T, Ishihara K, Nishikawa K, Kawai K, Tsujikawa A. Quantification of dilated deep capillaries in diabetic retinopathy on optical coherence tomography angiography. *Scientific Reports.* 2023;13(1):17884.
109. Pichi F, Smith SD, Abboud EB, Neri P, Woodstock E, Hay S, et al. Wide-field optical coherence tomography angiography for the detection of proliferative diabetic retinopathy. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology.* 2020;258(9):1901-9.
110. De Pretto LR, Moulton EM, Alibhai AY, Carrasco-Zevallos OM, Chen S, Lee B, et al. Controlling for Artifacts in Widefield Optical Coherence Tomography Angiography Measurements of Non-Perfusion Area. *Scientific Reports.* 2019;9(1):9096.

111. Gong Y, Hu L, Wang L, Shao Y, Li X. WF SS-OCTA for detecting diabetic retinopathy and evaluating the effect of photocoagulation on posterior vitreous detachment. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1029066.
112. Khalid H, Schwartz R, Nicholson L, Huemer J, El-Bradey MH, Sim DA, et al. Widefield optical coherence tomography angiography for early detection and objective evaluation of proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol*. 2021;105(1):118-23.
113. Woetzel AK, Lauermann JL, Kreitz K, Alnawaiseh M, Clemens CR, Eter N, et al. Optical coherence tomography angiography image quality assessment at varying retinal expertise levels. *Journal of Current Ophthalmology*. 2019;31(2):161-7.
114. Joo CW, Choi HG, Kim KL, Park SP, Kim YK. Factors affecting optical coherence tomography angiography signal strength index in patients receiving intravitreal injection treatment. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2023.
115. Kadomoto S, Muraoka Y, Uji A, Tamiya R, Oritani Y, Kawai K, et al. NONPERFUSION AREA QUANTIFICATION IN BRANCH RETINAL VEIN OCCLUSION: A Widefield Optical Coherence Tomography Angiography Study. *Retina*. 2021;41(6):1210-8.
116. Tang Z, Wang X, Ran AR, Yang D, Ling A, Yam JC, et al. Deep learning-based image quality assessment for optical coherence tomography macular scans: a multicentre study. *British Journal of Ophthalmology*. 2024;bjo-2023-323871.
117. Xu Y, Su Y, Hua D, Heiduschka P, Zhang W, Cao T, et al. Enhanced Visualization of Retinal Microvasculature via Deep Learning on OCTA Image Quality. *Disease Markers*. 2021;2021(1):1373362.
118. Lang GE, Enders, C., & Werner, J. U. Neue Möglichkeiten in der retinalen Diagnostik mittels OCT-Angiografie. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*.
119. Dysli C, Enzmann V, Sznitman R, Zinkernagel MS. Quantitative Analysis of Mouse Retinal Layers Using Automated Segmentation of Spectral Domain Optical Coherence Tomography Images. *Transl Vis Sci Technol*. 2015;4(4):9.
120. Lauermann JL, Woetzel AK, Treder M, Alnawaiseh M, Clemens CR, Eter N, et al. Prevalences of segmentation errors and motion artifacts in OCT-angiography differ among retinal diseases. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2018;256(10):1807-16.
121. Bontzos G, Kabanarou SA, Garnavou-Xirou C, Gkizis I, Kontou E, Triantafyllou D, et al. Segmentation errors and motion artifacts in OCT-A associated with epiretinal membranes. *Can J Ophthalmol*. 2020;55(4):293-300.
122. Li Q, Li S, He Z, Guan H, Chen R, Xu Y, et al. DeepRetina: Layer Segmentation of Retina in OCT Images Using Deep Learning. *Translational Vision Science & Technology*. 2020;9(2):61-.
123. Engineering H. Heidelberg Engineering stellt auf der DOG neue Produktfunktionen sowie Lösungen im Bereich künstlicher Intelligenz vor 2022 [12.08.2024]. Available from: <https://www.heidelbergengineering.com/de/pressemitteilungen/dog-2022/>.
124. Lauermann JL, Treder M, Heiduschka P, Clemens CR, Eter N, Alten F. Impact of eye-tracking technology on OCT-angiography imaging quality in age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017;255(8):1535-42.
125. Souedan V, Souied EH, Caillaux V, Miere A, Ameen AE, Blanco-Garavito R. Sensitivity and specificity of optical coherence tomography angiography (OCT-A) for detection of choroidal neovascularization in real-life practice and varying retinal expertise level. *International Ophthalmology*. 2018;38(3):1051-60.

126. Castro-Abeger AHd, Carlo TEd, Duker JS, Baupal CR. Optical Coherence Tomography Angiography Compared to Fluorescein Angiography in Branch Retinal Artery Occlusion. *Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina*. 2015;46(10):1052-4.
127. Framme C, Dittberner M, Rohwer-Mensching K, Gottschling J, Buley P, Hufendiek K, et al. [Performance and cost calculation for a university ophthalmological outpatient clinic]. *Ophthalmologe*. 2022;119(1):46-54.
128. Bildung Bfp. Gesundheitsausgaben 2022 [02.05.2024]. Available from: <https://www.bpb.de/kurz-knapp/zahlen-und-fakten/soziale-situation-in-deutschland/61804/gesundheitsausgaben/>.
129. Cheung Chui Ming G, Pearce E, Fenner B, Sen P, Chong V, Sivaprasad S. Looking Ahead: Visual and Anatomical Endpoints in Future Trials of Diabetic Macular Ischemia. *Ophthalmologica*. 2021;244(5):451-64.
130. Waheed NK, Rosen RB, Jia Y, Munk MR, Huang D, Fawzi A, et al. Optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res*. 2023;97:101206.
131. Cui Y, Zhu Y, Wang JC, Lu Y, Zeng R, Katz R, et al. Imaging Artifacts and Segmentation Errors With Wide-Field Swept-Source Optical Coherence Tomography Angiography in Diabetic Retinopathy. *Translational Vision Science & Technology*. 2019;8(6):18-.
132. Shen X, Zhou T, Sun Z, Zheng Y, Lin B, Huang Y. Trends in application of fundus fluorescein angiography in fundus diseases during a recent ten-year period. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 2024;46:104029.
133. Nissen AHK, Vergmann AS. Clinical Utilisation of Wide-Field Optical Coherence Tomography and Angiography: A Narrative Review. *Ophthalmology and Therapy*. 2024;13(4):903-15.

7 Erklärung zum Eigenanteil

Die vorliegende Arbeit wurde in der Universitäts-Augenklinik Tübingen unter der Betreuung von Herrn Prof. Dr. med. Focke Ziemssen durchgeführt. Die Konzeption der Studie, die Grundlage für diese Dissertation ist, erfolgte durch Herrn Prof. Dr. med. Focke Ziemssen.

Die Erhebung der verwendeten Daten erfolgte durch mich. Ausschließlich die verwendeten Funduskopien wurden im Rahmen der Studie durch einen Mitarbeiter der Universitäts-Augenklinik Tübingen aufgenommen.

Die statistische Auswertung erfolgte durch mich nach Beratung und Anleitung durch Dr. Katharina Breher, Carl Zeiss Vision International GmbH.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst, alle Abbildungen und Tabellen selbst erstellt und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, 17.09.2024

Fritz Soecknick

8 Veröffentlichungen

Teile dieser Dissertation wurden im Vorfeld in folgender Publikation bzw. folgenden Abstracts veröffentlicht:

Fritz Soecknick, Katharina Breher, Zahra Nafar, Sophie Kubach, Jochen Staub, Siegfried Wahl, Focke Ziemssen; The clinical evaluation of a widefield lens to expand the field of view in optical coherence tomography (OCT-A). *Scientific Reports*.2024;14(1):6936

Kique Romero, Thomas Callan, Zahra Nafar, Warren Lewis, Fritz Soecknick, Katharina Breher, Siegfried Wahl, Focke Ziemssen; Single shot widefield swept-source OCTA imaging with 90° add-on lens. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2023;64(9):PB0073.

Lukas Rothmann, Homayoun Bagherinia, Warren Lewis, Zahra Nafar, Fritz Soecknick, Katharina Breher, Siegfried Wahl, Focke Ziemssen; Widefield OCTA vasculature visualization in SS-OCT. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2023;64(9):PB0076.

Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Focke Ziemssen für die Überlassung des interessanten Dissertationsthemas und die Unterstützung bei der Umsetzung der Studie.

Zu besonderem Dank verpflichtet bin ich meiner Betreuerin Frau Dr. Katharina Breher für Ihre unermüdliche Hilfsbereitschaft in allen Belangen.

Ebenso danke ich meiner Familie und Partnerin für ihre beständige Unterstützung.