

Aus dem Zentrum für Augenheilkunde der Universität zu Köln  
Klinik und Poliklinik für Allgemeine Augenheilkunde  
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. C. Cursiefen

# **Die Verwendung von optischer Kohärenztomographie-Angiographie zur Detektion makulärer Neovaskularisationen**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität zu Köln

vorgelegt von  
Christel Ioana Ursula Schnorr, geb. Spital  
aus Münster

promoviert am 25. September 2023

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln  
2023

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachterin: Professor Dr. med. S. Liakopoulos
2. Gutachterin: Privatdozentin Dr. med. T. Schick

#### Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Frau Prof. Dr. Sandra Liakopoulos  
Herrn Dr. Robert Siggel  
Frau Dr. Anna Lentzsch

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Der dieser Arbeit zugrunde liegenden Datensatz wurde ohne Mithilfe weiterer Personen durch mich alleine an der Augenklinik der Uniklinik Köln erhoben.

Die Auswertung dieser Daten fand in Zusammenarbeit mit Frau Prof. Dr. Sandra Liakopoulos und Herrn Dr. Robert Siggel statt.

#### Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 14.03.2023



Unterschrift: .....

## Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meiner Betreuerin Frau Professorin Dr. med. Sandra Liakopoulos für die freundliche Überlassung des Themas, die engagierte Betreuung und die tatkräftige Unterstützung zur Fertigstellung dieser Dissertation.

Außerdem danke ich den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des „Cologne Image Reading Center“, die mich während meiner Zeit als wissenschaftliche Mitarbeiterin begleitet und unterstützt haben. Ganz besonders danke ich auch Dr. Robert Siggel, der sehr intensiv an diesem Projekt mit mir zusammengearbeitet hat und mir mit seiner Erfahrung und seinem Wissen immer beratend zur Seite gestanden hat. Sein Einsatz hat wesentlich zum Erfolg dieser Arbeit beigetragen.

Ein großes Dankeschön richte ich an meine Eltern Simona und Georg, sowie an meinen Patenonkel Johannes. Durch ihre Unterstützung, Korrekturhilfe und Motivation haben sie ebenfalls maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Meine wichtigste Stütze zu jeder Zeit war mein Ehemann Philipp. Er hat mir auch in schwierigen Momenten geholfen durchzuhalten und mir immer mit Rat und Tat zur Seite gestanden, dafür danke ich ihm sehr.

Ich widme diese Arbeit meiner Familie.

# **Inhaltsverzeichnis**

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>6</b>
<b>1. ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>8</b>
<b>2. EINLEITUNG</b>	<b>10</b>
2.1 Makuläre Neovaskularisationen (MNV)	10
2.1.1 Diagnostische Untersuchungen bei Verdacht auf MNV	13
2.1.2 Behandlungsoptionen der MNV	14
2.2. MNV Klassifikation	15
2.3. Optische Kohärenztomographie	18
2.4. Optische Kohärenztomographie-Angiographie	19
2.4.1. Darstellungsformen am Gerät	20
2.4.2. MNV-Detektion mittels OCTA	21
2.5. Fragestellung	21
<b>3. PUBLIKATION FÜR DIE WISSENSCHAFTLICHE DISSERTATION</b>	<b>23</b>
<b>4. DISKUSSION</b>	<b>34</b>
4.1. Einschränkungen und Stärken der Studie	40
<b>5. LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>41</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AMD	Altersbedingte Makuladegeneration
nAMD	Neovaskuläre altersbedingte Makuladegeneration
BlamD	Basal-Laminar-Depot
BLinD	Basal-Linear-Depot
BM	Bruch'sche Membran
CCS	Chorioretinopathia centralis serosa
CNV	Choroidale Neovaskularisation
FA	Fluoreszenzangiographie
ICGA	Indocyaningrün-Angiographie
MCP	Multifokale Choroiditis mit Panuveitis
MNV	Makuläre Neovaskularisation
OCT	Optische Kohärenztomographie
OCTA	Optische Kohärenztomographie-Angiographie
OHS	Okuläres Histoplasmose-Syndrom
PCV	Polypoidale choroidale Vaskulopathie
PDT	Photodynamische Therapie
PED	Pigmentepithelabhebung
PIC	Punktförmige innere Chorioretinopathie
RAP	Retinale angiomatöse Proliferation
RPE	Retinales Pigmentepithel
SDD	Subretinale Drusenablagerungen
SD-OCT	Spectral-Domain-OCT

SRHM Subretinales hyperreflektives Material

SS-OCT Swept-Source OCT

VEGF Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor

## 1. Zusammenfassung

In der Identifikation von makulären Neovaskularisationen (MNV) sind heute moderne Bildgebungsverfahren wie die hochauflösende optische Kohärenztomographie (OCT) fester Bestandteil des klinischen Alltags. Als schnelles und nicht-invasiv durchführbares Diagnosetool unterstützt es den Arzt bei der Diagnosestellung und Therapieplanung in Ergänzung zur Fluoreszenzangiographie (FA). Durch die darauf basierende optische Kohärenztomographie-Angiographie-Technologie (OCTA) ist es nun möglich geworden, die Durchblutung von Netz- und Aderhaut schnell, nicht-invasiv und detailreich dreidimensional darzustellen und somit gibt es eine zielgerichtete Erweiterung des Spektrums diagnostischer Bildgebungsverfahren.

In unserer Studie konnten wir zeigen, dass die OCTA als vielversprechende Alternative zur FA in der Identifikation von MNV unterschiedlicher Genese geeignet ist und konnten dies durch weitgehende Übereinstimmung mit den Ergebnissen aus der FA untermauern.

Es konnte gezeigt werden, dass der Nachweis einer MNV bereits durch die alleinige Analyse von OCTA-En-Face-Bildern mit hoher Sensitivität und Spezifität bei einer Vielzahl von chorioretinalen Erkrankungen gelingt. Entscheidend ist hierbei, dass entsprechendes MNV-verdächtiges Korrelat (z.B. subretinales hyperreflektives Material oder Pigmentepithelabhebung) zwischen den Segmentierungslinien erfasst wird und somit zur Abbildung im En-Face-Bild kommt. Eine einfache manuelle Änderung der Position der automatisch eingestellten Segmentierungslinien, wie in unserer Studie postuliert, kann die Sensitivität im Vergleich zu den automatisch bereitgestellten Slabs bereits deutlich verbessern. Jedoch hat die OCTA auch Grenzen und kann daher zum jetzigen Zeitpunkt nicht als Standardmethode alleine in Betracht gezogen werden. Aus Segmentierungsfehlern, die unter anderem durch starke Bewegung des Patienten, fehlerhafte Bildprozessierung oder verschiedene zugrundeliegende Erkrankungen entstehen können, resultieren Artefakte, die wiederum zu falschen Schlüssen in der Interpretation führen können. Zudem kann eine zu geringe Blutflussgeschwindigkeit dazu führen, dass entsprechende Gefäße nicht abgebildet werden. In der klinischen Routine empfehlen wir zur möglichst sicheren MNV-Detektion daher, die Befunde in Zusammenschau aller vorliegenden bildgebenden Verfahren, wie OCTA, FA, Indocyaningrün-Angiographie (ICGA) und Struktur-OCT, zu betrachten, um Fehler in der Interpretation zu vermeiden. Zudem sollten die Segmentierungslinien vor der Analyse des OCTA-En-Face Bildes überprüft werden, um sie gegebenenfalls zu modifizieren.

Abschließend lässt sich sagen, dass die OCTA-Aufnahmen unverzichtbare Erkenntnisse zur Morphologie und Detektion von MNV liefern, jedoch erfordert wie jede neue Technologie auch die OCTA eine gewissen Lernkurve in der Beurteilung dieser Aufnahmen. Bei guter Kenntnis möglicher Artefakte und Segmentierungsfehler kann mit entsprechender kritischer

Datenanalyse eine korrekte Bewertung der OCTA-Aufnahmen erfolgen und eine korrekte klinische MNV-Diagnose gestellt werden.

## 2. Einleitung

### 2.1. Makuläre Neovaskularisationen (MNV)

MNV beschreiben die Neubildung pathologischer Gefäße in der Makula, die viele verschiedene Ursachen haben können. Es handelt sich dabei um das Wachstum neuer abnormer Blutgefäße, welche von den retinalen Gefäßen oder den Aderhautgefäßen ausgehend in den subretinalen Raum und / oder unterhalb des retinalen Pigmentepithels wachsen und sich dort ausbreiten. Dies kann zur Exsudation von Blut oder Flüssigkeit in oder unter die Netzhaut, sowie zur Bildung fibrovaskulärer Narben im Spätstadium führen, mit der Folge einer dauerhaften Einschränkung der Makulafunktion und des Sehvermögens<sup>1 2,3</sup>. Der ursprüngliche Begriff der choroidalen Neovaskularisation (CNV), der bisher nur Neovaskularisationen ausgehend von der Aderhaut eingeschlossen hat, wurde Ende 2019 durch ein internationales Expertengremium, der sogenannten CONAN (Consensus on Neovascular AMD Nomenclature) – Gruppe<sup>4</sup>, im Rahmen eines neuen Nomenklatorsystems für die neovaskuläre altersbedingte Neovaskularisation (nAMD), durch die Bezeichnung „MNV“ ersetzt. In der vorliegenden Arbeit wird daher bereits die neue Terminologie verwendet, auch wenn die beigefügte Veröffentlichung noch von der alten Bezeichnung „CNV“ ausgeht.

Die genaue Pathogenese der MNV ist noch unzureichend verstanden und die einzelnen Schritte in der Abfolge bis zur Entstehung sind noch nicht vollständig identifiziert. Der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor (VEGF) ist der wichtigste bekannte pro-angiogene Faktor der neovaskulären Genese und induziert unter anderem die Ausbildung fibrovaskulärer Gefäßmembranen<sup>5-7</sup>. Er stellt seither erfolgreich einen der Hauptangriffspunkte in der Therapie von MNV dar. Die verstärkte Expression von VEGF bei MNV konnte in histologischen Untersuchungen nach operativer MNV-Extraktion gezeigt werden und durch verschiedene tierexperimentelle Untersuchungen ebenfalls bestätigt werden<sup>7,8</sup>. VEGF ist vornehmlich Hypoxie-getriggert und stimuliert das vaskuläre Endothel zur Teilung, Migration und Proliferation. Die gleichzeitig erhöhte Aktivität von Plasminogen-Aktivatoren und Metallproteinasen führt zur Aufweichung der extrazellulären Matrix und erhöhter Gefäßpermeabilität, wodurch die Angiogenese unterstützt wird und die Ausbildung der Neovaskularisation gefördert wird<sup>8-11</sup>.

Am häufigsten wird eine MNV durch die altersbedingte Makuladegeneration (AMD) bedingt, Gass stellte hierbei als erster den Bezug zwischen der AMD und der Entstehung von MNV her<sup>12</sup>. Die AMD ist weltweit die dritthäufigste Ursache für Erblindung und in der westlichen Welt die häufigste Ursache für Sehkraftverlust<sup>13</sup>.

Es handelt sich dabei um eine degenerative Erkrankung, die typischerweise jenseits des 50. Lebensjahres klinisch sichtbar wird, und den zentralen Teil der Netzhaut betrifft. Klinisch wird die AMD in Früh- und Spätstadien unterteilt. Die Frühstadien zeichnen sich durch die Ablagerung extrazellulären Materials im Bereich der Makula, sog. Drusen, aus<sup>14</sup>. Ursächlich für die Entstehung dieser Drusen ist eine Stoffwechselstörung der Fotorezeptoren und des retinalen Pigmentepithels (RPE), wodurch sich amorphes eiweiß- und lipidhaltiges Material zwischen Bruch'scher Membran (BM) und RPE ablagert und somit die funktionelle Einheit zerstört und zu Defekten in der BM führen kann<sup>15</sup>.

Dank moderner hochauflösender Histologie konnten diese extrazellulären Läsionen neu beschrieben und besser definiert werden. Subretinale drusenoid Ablagerungen (SDD), auch Pseudodrusen genannt, befinden sich zwischen dem RPE und den Fotorezeptoren und stehen im Zusammenhang mit der Progression von einer intermediären AMD zu einer geographischen Atrophie oder einer Typ-3-Neovaskularisation (angiomatöse Proliferation der Netzhaut)<sup>16-19</sup>. Sogenannte Basal-Laminar-Deposits (BlamD) beschreiben ein verdicktes Basalmembranmaterial zwischen RPE und seiner nativen Basallamina und gilt als diagnostisch für eine AMD, sofern es kontinuierlich unterhalb der Fovea auftritt<sup>19-21</sup>. Soft-Drusen und Basal-Linear-Deposits (BLinD) stellen ebenfalls AMD-spezifisches lipidreiches Material dar, welches sich in Klumpen- und Schichtform zwischen der RPE-Basallamina und der inneren kollagenen Schicht der Bruch'schen-Membran befindet<sup>22,23</sup>. Die Ablagerungen sind dynamisch und zeigen Phasen des Wachstums, der Regression und der Persistenz<sup>19,21,24</sup>.

Die geographische Atrophie ist eine Spätform der AMD, die mit dem Verlust der äußeren Netzhautschichten und des RPE einhergeht, sowie durch damit einhergehende Veränderungen der Bruch-Membran und der inneren Choroidea charakterisiert ist<sup>25</sup>. Die Frühstadien der AMD werden oft gemeinsam mit der geographischen Atrophie als „trockene AMD“ bezeichnet, allerdings sollte nach Ferris et al.<sup>26</sup> dieser Begriff nur noch für die geographische Atrophie verwendet werden. Von der exsudativen AMD, die ebenfalls als Spätform der AMD klassifiziert wird, spricht man, wenn es im Rahmen der o.g. Veränderungen zu makulären Neovaskularisationen kommt, die wiederum zu Exsudationen und ggf. Blutungen und RPE-Abhebungen führen<sup>11,27,28</sup>.

Den häufigsten Grund für die Entstehung von MNV bei jüngeren Patienten stellt die pathologische Myopie dar<sup>29</sup>. Die pathologische Myopie definiert sich durch eine besonders starke Kurzsichtigkeit von mindestens -6,0 Dioptrien oder eine zu lange Bulbusachsenlänge von mindestens 26,5 mm. Durch dieses Missverhältnis kommt es zur Dehnung des Augapfels am hinteren Augenpol und es entstehen degenerative Veränderungen der Retina, der Choroidea und des Pigmentepithels<sup>30</sup>. In Folge dessen kommt es zu Lacksprüngen, die als

Risse in der BM und Defekt des RPE zu betrachten sind, außerdem kommt es zur Ausdünnung der Aderhaut. Diese Veränderungen stellen die Prädilektionsstelle für den Durchtritt und die Entstehung choroidaler Neovaskularisationen dar. Oft proliferieren diese Neovaskularisationen in den subretinalen Raum und gehen mit Blutungen einher<sup>31</sup>.

Eine weitere Ursache für MNV-Entstehung liegt in traumatischen Rupturen der BM. Diese können durch direkte signifikante Krafteinwirkung auf das Auge entstehen, zum Beispiel durch den Aufprall eines Tennisballs oder eines Faustschlags. Dieser induzierte Stress am hinteren Augenpol kann zu Rissen in der BM führen und, aufgrund der anatomischen Nähe zu Gefäßen der Choroidea, auch deren Ruptur hervorrufen. Durch den physiologisch beginnenden Heilungsprozess kommt es zur Fibroblasteninvasion, RPE-Hyperplasie und zu Neovaskularisationen. Im normalen Verlauf würden sich diese neugebildeten Gefäße im letzten Stadium der Wundheilung mit der Narbenbildung zurückentwickeln. In einigen Fällen geschieht diese Rückbildung aber nicht und die sekundäre MNV führt zu weiteren Gewebsschäden, Exsudation und übertriebener Vernarbung. Als Grund dafür werden verstärkte inflammatorische Aktivitäten, eine zu ausgeprägte Wundheilungsantwort und eine erhöhte Präsenz an Zytokinen gesehen<sup>32-34</sup>.

MNV Entwicklung kann auch auf inflammatorische oder post-entzündliche Ereignisse des hinteren Augenpols zurückgehen. Hierzu zählen zum Beispiel eine posteriore Uveitis<sup>35</sup>, multifokale Choroiditis mit Panuveitis (MCP)<sup>36</sup>, Toxoplasmose<sup>37</sup>, punktförmige innere Chorioretinopathie (PIC)<sup>38</sup>, okuläres Histoplasmose-Syndrom (OHS) und verschiedene weitere Entitäten<sup>29</sup>.

Bei inflammatorischen Geschehen ist eine physikalische Störung der Schichten, unter anderem der BM, nicht zwingend Grundvoraussetzung für die Entstehung von MNV. Die aktivierten Mediatoren und Faktoren der Angiogenese, so zum Beispiel die Metallproteinase, führen zu Umbau und Veränderung des umliegenden Gewebes und ebnen den Weg für das Einwachsen von Gefäßen<sup>39</sup>. Die neovaskulären Gefäße können unter diesen Umständen ihren eigenen Weg durch die verschiedenen Schichten in den subretinalen Raum finden. In dieser Situation stellt die gleichzeitig bestehende Entzündung den entscheidenden Einfluss für die Neovaskularisation dar.

Inflammatorische Neovaskularisationen können aber auch durch die Bildung von post-entzündlichen Narben entstehen, einhergehend mit entsprechenden physikalischen Veränderungen der Architektur in der funktionellen Einheit RPE, Netzhaut und Aderhaut, als Prädilektionsstelle für die Entstehung von MNV<sup>40</sup>.

Auch die Chorioretinopathia centralis serosa (CCS) kann zu MNV-Entwicklung führen<sup>41</sup>. Sie stellt eine ein- oder beidseitig auftretende Erkrankung der Makula dar, die initial mit einer Verdickung der Aderhaut und einer Ansammlung von subretinaler Flüssigkeit einhergeht. Die CCS tritt am häufigsten zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr auf, betrifft mehr Männer als Frauen und ist nach der AMD, der diabetischen Retinopathie und den retinalen Gefäßverschlüssen die häufigste Ursache für irreversible Schäden der Makula<sup>42,43</sup>. Der CCS liegt eine multifaktorielle Pathogenese zugrunde, basierend auf einer komplexen Interaktion von Umwelteinflüssen und genetischen Risikofaktoren, wobei eine Hyperpermeabilität der Aderhautgefäße mit konsekutiver Veränderung des RPE als zentraler pathogenetischer Faktor angenommen wird<sup>42,43</sup>. Meist ist das Krankheitsbild selbstlimitierend innerhalb von 4 bis 6 Monaten, kann aber auch in eine chronische Form über diesen Zeitraum hinaus übergehen und ist dann häufig mit RPE-Atrophie, Pigmentveränderungen, zystischer Degeneration des Neuroepithels und weiteren Veränderungen gekoppelt. In diesen Fällen kann die diffuse Dekompensation des RPE in Kombination mit Defekten in der BM zur Ausbildung sekundärer MNV führen<sup>44</sup>.

### **2.1.1. Diagnostische Untersuchungen bei Verdacht auf MNV**

Bei klinischem Verdacht auf eine MNV kommen verschiedene diagnostische Verfahren zum Einsatz.

#### **Visus**

Bei symptomatischen Patienten ist meist eine Visusverschlechterung, die verschiedener Ausprägung sein kann, festzustellen. Hierbei stellt die Untersuchung der Sehschärfe in der Ferne anhand von EinzeLOPTOTYPEN eine der wichtigsten funktionellen Prüfungen beim Vorhandensein einer Makulopathie dar. Neben dem Fernvisus können auch die Pelly-Robson-Charts herangezogen werden, um den Verlauf und Unterschiede im Visus vor und nach Therapie im Kontrast-Sehvermögen zu ermitteln<sup>45</sup>. Einen einfachen Funktionstest zur Selbsttestung stellt das sogenannte Amsler-Gitter dar, ein quadratisches Rastergitter zur Ermittlung zentraler Gesichtsfelddefekte oder Metamorphopsien (Wellensehen)<sup>46</sup>.

#### **Fundusuntersuchung**

Ein weiteres wichtiges diagnostisches Element stellt die binokulare stereoskopische Fundusuntersuchung mittels Spaltlampe, indirekter Ophthalmoskopie oder entsprechender Lupensysteme dar<sup>47</sup>. Hierdurch lässt sich ein dreidimensionales Bild von der Ausdehnung der exsudativen Makulopathie machen und ein Makulaödem feststellen. Auch eventuelle weitere Anzeichen einer MNV, wie eine gräuliche Verdickung, Pigmentepithelabhebungen, Blutungen

und Exsudate oder Auffälligkeiten der Grunderkrankung, wie beispielsweise Drusen bei AMD, können durch sie erkannt werden.

### **Fluoreszenzangiographie (FA)**

Sie stellte jahrelang den Goldstandard bei der Ermittlung und Diagnostik von MNV dar <sup>48,49</sup>. Die Darstellung der okulären Gefäße wird über einen fluoreszierenden Farbstoff erreicht (Natriumflourescein), der intravenös appliziert wird, sich im Gefäßsystem verteilt und als emittierendes Licht mittels eines speziellen Filters und einer speziellen Funduskamera aufgezeichnet wird. Auf diesem Wege kann man das Netzhaut- und das Aderhautgefäßsystem entsprechend ihrer Füllung im zeitlichen Ablauf erkennbar machen und Störungen in dessen Ablauf, wie zum Beispiel Leckagen (Flüssigkeitsaustritte), oder Blockaden im Verlauf sichtbar machen <sup>50</sup>.

### **Indocyaningrün-Angiographie (ICGA)**

Die ICGA wird als ergänzende Untersuchungsmethode zur FA verwendet. Die Vorgehensweise ähnelt der FA, es wird jedoch ein anderer Farbstoff (Indocyaningrün) verwendet, der zur Exzitation und Emission im Infrarotbereich führt, wodurch die reflektorische Blockade durch das RPE fehlt und die ICGA als besonders geeignet erscheint für die Darstellung choroidaler Gefäße. Dadurch ergibt sich eine höhere Empfindlichkeit für den Nachweis einer MNV, wenn z.B. bei Blutungen eine Darstellung derselben in der FA verhindert ist. Eine weitere Indikation zur Durchführung einer ICGA ist die Differenzierung spezieller Subtypen der neovaskulären AMD, insbesondere der polypoidalen choroidalen Vaskulopathie (PCV) und der retinalen angiomatösen Proliferation (RAP). Zudem eignet sich die ICGA zum Ausschluss einer CCS oder entzündlicher Prozesse der Aderhaut, sowie zur Differenzialdiagnostik bei amelanotischen flachen Fundustumoren <sup>51,52</sup>.

Die Diagnostik mittels OCT und OCTA wird aufgrund ihres Stellenwerts für diese Arbeit in Abschnitt 2.3 und 2.4. genauer beschrieben und erläutert.

### **2.1.2. Behandlungsoptionen der MNV**

Die derzeitige Therapie der Wahl stellt die Behandlung mit VEGF-Hemmern dar, die zu einer deutlichen Verbesserung der Visusprognose führt <sup>25</sup>. Maßgeblich verwendete Medikamente mit guter Effizienz sind hierbei: Aflibercept, Ranibizumab, Bevacizumab, Brolucizumab, Faricimab und nur noch selten Pegaptanid <sup>53</sup>. Appliziert werden die Medikamente mittels intravitrealer Injektion. Alle Formen der MNV sprechen auf die Therapie mit VEGF-Hemmern an, profitieren jedoch nur, wenn eine aktive Erkrankung besteht. Bei fortgeschrittener

Narbenbildung oder einer stark reduzierten Sehschärfe von unter 5% ist die Therapie mittels VEGF-Hemmer nicht mehr indiziert <sup>54</sup>.

Die photodynamische Therapie (PDT) stellt ein Standardverfahren in der Augenheilkunde dar, bei dem ein lichtempfindlicher Farbstoff (Verteporfin) intravenös appliziert wird und sich anschließend im neovaskulären Endothel anreichert <sup>55</sup>. Fünf Minuten nach der Infusion wird der Farbstoff mittels eines nichtthermischen Lasers für kurze Zeit aktiviert, wodurch eine photochemische Reaktion entsteht, die zum Verschluss der krankhaften Gefäße führt. Früher wurde die PDT hauptsächlich für die Behandlung subfovealer, überwiegend klassischer Neovaskularisationen angewendet, ist seit der Einführung der VEGF-Hemmer jedoch zweitrangig geworden. Heutzutage wird die PDT noch im Rahmen von Kombinationstherapien, zur Behandlung von PCV oder bei Therapieversagen der VEGF-Hemmer eingesetzt <sup>56</sup>.

Die thermische Laserkoagulation mit Argon- oder Diodenlaser wird heute nur noch selten eingesetzt. Sie induziert Nekrosen im Bereich der Neovaskularisation und wird noch in Ausnahmefällen zur Behandlung von klassischen extrafovealen Membranen mit großem Abstand zum Makulazentrum, oder in einigen Fällen von PCV oder RAP, verwendet <sup>57,58</sup>.

## **2.2. MNV Klassifikation**

Die ursprüngliche Einteilung der MNV geht auf die Macular Photocoagulation Study zurück und beruht auf der zur damaligen Zeit einzig verfügbaren bildgebenden Technik zur Darstellung von MNV, der FA <sup>57-59</sup>. Die fluoreszeinbasierte Klassifizierung wurde angewandt, um festzustellen, welche Patienten von einer thermischen Laserphotokoagulation profitieren würden. Die Einteilung erfolgt anhand des Fluoreszenzmusters in der FAG in die gut abgrenzbare „klassische“ CNV und die diffusere, inhomogene „okkulte“ CNV, die sich ihrerseits wiederum in zwei weitere Untergruppen unterteilt: die fibrovaskuläre Pigmentepithelabhebung (PED) und die späte Leckage unbestimmter Herkunft.

Im Laufe der Zeit hat sich der Erkenntnisstand im Bezug auf Therapie, Pathophysiologie und Umgang mit neovaskulärer AMD allerdings erweitert und es sind neue bildgebende Verfahren hinzugekommen, wie ICGA, Fundus-Autofluoreszenz- Fotografie, OCT und zuletzt auch OCTA <sup>4</sup>. Im Zuge dessen, und weil die bisherige Einteilung und Terminologie Erkenntnisse aus den neuen bildgebenden Verfahren nicht mit einbezieht, hat die zu Beginn bereits erwähnte CONAN-Gruppe Ende 2019 eine standardisierte Arbeitsdefinition für neovaskuläre AMD veröffentlicht. In diesem Konsens-Komitee wurden Komponenten der neovaskulären AMD neu definiert und OCT-basiert klassifiziert. Zudem empfiehlt die CONAN-Gruppe im Rahmen von AMD nicht mehr von einer CNV zu sprechen, sondern in Zukunft von einer makulären Neovaskularisation (MNV), da eine Neovaskularisation ihren Ursprung auch im retinalen Bereich haben kann und die Terminologie „choroidale“ Neovaskularisation daher irreführend wäre. Der folgende Teil bezieht sich auf diese neue Klassifikation <sup>4</sup>.

## **TYP 1-MNV**

Bei Typ 1 der neovaskulären Läsionen kommt es zum Durchbruch von choroidalen Gefäßen durch die Bruch-Membran unter das retinale Pigmentepithel<sup>60,61</sup>. Es handelt sich hierbei um den häufigsten Typ der neovaskulären AMD, der in der FA als „okkulte“ MNV definiert wird<sup>62</sup>. Die FA-Klassifizierung unterscheidet bezüglich der okkulten MNV, wie bereits erwähnt, zwischen zwei Typen. Ein Typ ist die fibrovaskuläre Pigmentepithelabhebung als häufigere Variante mit Elevation des RPE, die sich durch eine inhomogene, irregulär zunehmende Hyperfluoreszenz in den ersten Minuten auszeichnet („stippled HF“) und im Verlauf weiter zunimmt. Der zweite Typ ist eine späte Leckage unbekannter Herkunft und wird wesentlich seltener beschrieben und verzeichnet, es kommt hierbei nicht zu einer RPE-Abhebung<sup>57</sup>.

Das Pendant zum Typ 1 MNV in der ICGA stellt der ‚Plaque‘ dar, eine fokal gut abgrenzbare Hyperfluoreszenz in der Spätphase, oftmals größer als die Papillenfläche<sup>4</sup>.

Im SD-OCT ist das Neovaskuläre Gewebe durch die Bruch-Membran als untere Grenze und durch die RPE-Bande als obere Markung begrenzt. Die Dicke des neovaskulären Gewebes korreliert mit der definierten Größe des Plaques aus der ICG<sup>63,64</sup>. In der OCTA sieht man neovaskuläre Gefäßstrukturen unterhalb des RPE<sup>4</sup>.

Der Typ 1 tritt vornehmlich bei AMD und ähnlichen Entitäten mit diffusen RPE/Bruch-Veränderungen auf<sup>65</sup>. Häufig bleiben Augenerkrankungen mit diesem MNV-Typen jahrelang unerkannt, da sich keine klinisch erkennbare Exsudation manifestiert. Sie werden oft erst symptomatisch, wenn sich die Typ 1-Gefäße weiter entwickeln und beginnen exsudativ zu werden, wobei subretinale Flüssigkeit die häufigste Form von Exsudation darstellt<sup>62</sup>.

## **Polypoidale choroidale Vaskulopathie (PCV)**

Die PCV kann als Variante der Typ 1-MNV betrachtet werden und ist deutlich häufiger in der asiatischen Population zu sehen als in der weißen Bevölkerung. Sie ist beschrieben als ein Subtyp der AMD, charakterisiert durch ein neovaskuläres Gefäßnetzwerk, das in polypoidalen Läsionen endet und sich hauptsächlich im subretinalen Pigmentepithelraum verzweigt<sup>66,67</sup>. Dabei wird der Begriff „polypoidal“ kontrovers diskutiert und in einer neuen, im Jahr 2020 veröffentlichten Konsens-Nomenklatur einer PVC-Expertengruppe (der Asia Pacific Ocular Imagine Society) empfohlen, den Begriff „Polyp“ zu vermeiden, da OCT und histologische Analysen eindeutig belegen, dass es sich bei diesen Läsionen nicht um fleischige, feste Läsionen handelt<sup>68</sup>.

Die morphologischen Merkmale der vaskulären Läsionen lassen sich am besten mit der ICGA und der OCTA abbilden. In der ersten Phase der ICGA füllt sich zunächst das verzweigte Gefäßnetz und im Anschluss werden die Dilatationen abgebildet. Mit der Zeit entfernt sich der

Farbstoff aus dem Kreislauf und es kommt zu einer späten Farbstoffanreicherung in das umliegende Gewebe der Dilatationen. Die PCV breitet sich im Laufe der Zeit langsam im Sub-RPE-Raum aus und kann eine beträchtliche Größe erreichen, bevor sie das Sehvermögen wesentlich beeinträchtigt. Die Polypen können pulsieren und sind besonders anfällig für Blutungen. Bei der OCTA-Bildgebung wird die aneurysmatische Erweiterung möglicherweise nicht abgebildet, was darauf hindeutet, dass der Fluss in diesen Läsionen unterhalb der Nachweisgrenze für diese Bildgebungsmethode liegt. Das verzweigte Gefäßnetzwerk wird ansonsten jedoch abgebildet und präsentiert sich typischerweise unterhalb des RPE.<sup>4,62</sup>

### **Typ 2-MNV**

Bei der Typ 2-MNV penetriert das neovaskuläre Gewebe den RPE/Bruch-Membran-Komplex und die Gefäße proliferieren in den subretinalen Bereich oberhalb des RPE's<sup>61</sup>.

In der FA wird dieser Typ als „klassische“ MNV bezeichnet, die sich durch eine in der Frühphase gut sichtbare und gut abgrenzbare Hyperfluoreszenz mit zunehmender Leckage in der Spätphase auszeichnet. In der ICG sind diese Typ 2-Neovaskularisationen dagegen nur schwer zu detektieren, da sie oberhalb des hyperfluoreszenten Hintergrundes der choroidalen Gefäße liegen und somit kaum abgrenzbar erscheinen<sup>69</sup>.

Im SD-OCT bilden sich die neovaskulären Elemente zwischen der RPE-Bande und der äußeren Photorezeptorschicht ab. Mittels OCTA lassen sich die neovaskulären Gefäße oberhalb des RPE zudem oftmals gut visuell darstellen<sup>62</sup>.

Das Krankheitsbild der Typ 2-Neovaskularisation kommt bei Patienten mit AMD typischerweise in Kombination mit Typ 1-Gefäßen vor, als Folge des proliferierenden Krankheitsprozesses<sup>1</sup>.

Den Hauptanteil an Typ 2-Neovaskularisationen bilden Krankheitsbilder, die eine weniger diffuse Störung des RPE/Bruch-Komplexes hervorrufen. Hierzu zählen die maligne Myopie, die punktförmige innere Choroidopathie (PIC), inflammatorische Geschehen wie die multifokale Choroiditis und die Panuveitis, idiopathische MNVs, Rupturen im Bereich der Choroidea und der Bruchmembran und verschiedene Entitäten mit Ablagerung von Material oberhalb der RPE wie zum Beispiel vitelliforme Makula-Dystrophien<sup>62</sup>.

### **Typ 3-MNV**

Den dritten Typ stellt eine Neovaskularisation dar, die ihren Ursprung in der retinalen Zirkulation hat, typischerweise dem tiefen kapillären Plexus, und in Richtung äußere Retinaschichten wächst<sup>70</sup>. Der Begriff einer choroidalen Neovaskularisation wäre an dieser Stelle also nicht zutreffend. Der zunehmende Blutfluss innerhalb der angiomatösen Proliferation wird von den retinalen Gefäßen gespeist, die sich im Laufe der Zeit anscheinend umbauen, um den Flussanforderungen gerecht zu werden. Es kommen verstreute intraretinale

Fleckblutungen (immer außerhalb der fovealen, avaskulären Zone) und zystoide Räume vor, die bereits vor der Manifestation einer Neovaskularisation auftreten können. Die Typ 3-MNV kann zu Blutungen, subretinaler Flüssigkeit, Exsudation, einer Absenkung der Netzhaut und der Entwicklung von PED führen <sup>4</sup>.

In der FA zeigt sich eine intraretinale Leckage mit fokaler Hyperfluoreszenz, die zudem mit einem zystoiden Makulaödem unterschiedlichster Ausprägung einhergehen kann. Die ICGA zeigt eine kleine hyperfluoreszierende Läsion, die wahrscheinlich, aus axialer Betrachtung, die absteigenden Gefäße zeigt <sup>4</sup>.

Im SD-OCT zeigt sich das assoziierte intraretinale Ödem der Typ 3-MNV und in der OCTA kann man die Proliferation der Gefäße in den tieferen Bereichen der Netzhaut darstellen, ggf. sogar das Herunterwachsen der Gefäße in Richtung RPE, in einigen Fällen mit einer Penetration des RPE. <sup>4</sup>.

Frühere Beschreibungen dieser Form der Neovaskularisation variieren im Inhalt und in den verwendeten Begriffen wie „retinale vaskuläre anomale Komplexe“, „retinale angiomatöse Proliferation (RAP)“ und „okkulte retinale choroidale Anastomose“.

### **Gemischte Läsionen**

In den meisten Fällen treten die oben beschriebenen Typen (wie bereits erwähnt) als gemischte Neovaskularisationen auf <sup>4</sup>.

In der FA werden in diesem Zusammenhang die Begriffe vorwiegend klassisch und minimal klassisch verwendet, wobei der Anteil an einer klassischen MNV (hier als Typ 2 klassifiziert) jeweils über oder unter 50% liegt <sup>62</sup>.

## **2.3. Optische Kohärenztomographie**

Mit der OCT hielt ein technologisches Novum Einzug in die Medizin, das es erstmals ermöglichte, anatomische Strukturen, wie zum Beispiel der Netzhaut, als Schnittbildtechnik in vivo und nicht invasiv darzustellen. Diese Schnittbilder beruhen auf einer Anordnung unterschiedlicher reflektiver Strukturen im Körpergewebe und finden neben der Augenheilkunde auch Anwendung in der Kardiologie, Dermatologie und Gastroenterologie <sup>71</sup>. Durch die neuen Möglichkeiten der OCT wurden das Erkennen und Verstehen von Pathogenesen sowie das Management verschiedener ophthalmologischer Erkrankungen revolutioniert und maßgeblich verbessert. Den ersten Meilenstein zur Einführung und klinischen Verbreitung der optischen Kohärenztomographie in der Ophthalmologie setzten 1991 Huang et al. <sup>72</sup> mit ihrer Publikation in der „Science“.

Während die anfänglichen Time-Domain-Geräte geprägt waren von niedrigen Scan-Raten und schlechter Auflösung, wurde die Technik bis zu den heute gängigen Generationen der Spectral-Domain- und Swept-Source-OCT-Geräte weiter optimiert.

SD-OCT-Geräte bieten eine hohe Scan-Rate und sind fähig, Details der Retina auf nahezu histologischer Ebene mit einer Auflösung von unter 10 µm darzustellen. Durch dieses neue Level an Tiefe ist es möglich geworden, schon kleine strukturelle Veränderungen in der Morphologie der einzelnen Netzhautschichten zu detektieren und dadurch Charakteristiken von neovaskulären Läsionen besser zu verstehen und zu erfassen<sup>62</sup>. Swept-Source Geräte können darüber hinaus durch einen optimierten schnellen Laser und längeres Wellenscanlicht (1050 nm) die tiefen Augenschichten noch besser durchdringen und dadurch das Informationspotential bis unterhalb der RPE erweitern<sup>73</sup>.

Neben diesen qualitativen Erkenntnissen zu den Netzhautschichten erlaubt die OCT auch die quantitative Analyse der Netzhautdicke<sup>61</sup>.

SD-OCT Geräte nutzen alle die gleiche Technologie der Michelson-Interferometrie, bei der eingestrahktes Licht einen Kontrast im Gewebe erzeugt und dessen zurückgestreutes Licht über ein Interferometer erkannt wird. Erzeugt wird der Kontrast durch Streuprozesse am Übergang von Strukturen mit unterschiedlichem optischen Brechungsindex, z. B. Gewebeflüssigkeit zu Zellmembran. Durch diese Technik können allerdings keine Blutflussinformationen ermittelt werden, was als limitierenden Faktor zur Folge hat, dass vaskuläres Gewebe nicht eindeutig von umgebendem Gewebe unterschieden werden kann. Es handelt sich um rein statische Momentaufnahmen, ohne direkte Korrelation mit dem Funktionsstatus. Über eine präzise Lokalisation und genaue Beschreibung der Aktivität von Neovaskularisationen kann somit keine zuverlässige Aussage getroffen werden<sup>72,74</sup>.

## **2.4. Optische Kohärenztomographie-Angiographie**

Mit der Erfindung der optischen Kohärenztomographie Angiographie ist es möglich geworden, die Durchblutung von Netzhaut und Aderhaut ohne Kontrastmittelinjektion nichtinvasiv zu erfassen, vaskuläre Veränderungen zu differenzieren und Neovaskularisationen direkt nachzuweisen<sup>75</sup>. Die Funktionsweise der verschiedenen OCTA-Tools beruht trotz einiger Unterschiede in Hardware-Einstellungen und Kontrast-Algorithmen immer auf dem gleichen Prinzip. Es basiert auf Kontrastunterschieden, die an derselben Stelle aufgenommen werden und hauptsächlich erzeugt werden durch das Weiterbewegen von Erythrozyten durch das Gefäßsystem. Um diese Signale durch den Blutfluss erfassen zu können, werden wiederholt B-Scans an der gleichen Stelle generiert und anschließend mithilfe von Algorithmen vergleichend ausgewertet. Es ergeben sich Bereiche, die keine Signalveränderungen im Verlauf verzeichnen und sich dadurch als umliegendes Gewebe darstellen. Stellen mit einem ermittelten zeitlichen Kontrastunterschied werden dagegen einem Blutfluss, d.h. einem perfundierten Gefäß, zugeordnet. Daraus resultiert ein großer Volumenscan, der die Lage der Blutgefäße in allen retinalen Schichten, bis unterhalb des RPE reichend, dreidimensional sichtbar macht und die Beurteilung der Gefäßverläufe ermöglicht. Diese neue Technologie

bietet hochaufgelöste Bilder mit einer detaillierten Darstellung feiner Kapillargefäße und einer Segmentierung und Visualisierung aller vier histologisch relevanten Gefäßnetzwerke des Augenhintergrundes. Durch die Verwendung von Live-Eye-Tracking-Einstellungen - wenn auch mit unterschiedlichen zugrundeliegenden Algorithmen, je nach Hersteller – werden Bewegungsartefakte größtenteils vermieden und die Bildqualität verbessert. Demnach birgt diese neue Bildgebungsmethode großes Potential hinsichtlich Diagnose und Verlaufskontrolle verschiedener retinaler Erkrankungen, wie z. B. der AMD, retinaler Gefäßverschlüsse, diabetischer Retinopathie oder Glaukomerkrankungen, was bereits in diversen Arbeiten belegt wurde <sup>75,76</sup>. Mikrovaskuläre Veränderungen, wie beispielsweise die Neovaskularisationen, aber auch mikrovaskuläre Anomalien, Mikroaneurysmata oder Veränderungen in der fovealen avaskulären Zone, können durch diese Methode zuverlässig dargestellt werden <sup>74-79</sup>.

#### **2.4.1. Darstellungsformen am Gerät**

Das dreidimensional dargestellte Mikrogefäßsystem von Netzhaut und Aderhaut innerhalb eines Volumenscans wird durch eine automatische Segmentierung schichtweise in mehreren Projektionsdarstellungen, den sogenannten ‚En-Face‘ – Bildern, visualisiert. Basierend auf dem gesamten Datensatz des Volumenscans werden hierfür softwaregesteuert automatisch spezifische Schichten der Netzhaut bzw. Aderhaut ausgewählt. Welche Schicht in einem bestimmten En-Face-Bild dargestellt wird, zeigen die jeweiligen Segmentierungslinien im korrespondierenden OCT B-Scan an. Die einzelnen Schichten werden ‚Slab‘ genannt und erfassen nur die Signale und somit Gefäßdarstellungen innerhalb dieses klar begrenzten Bereichs. Dem Benutzer werden verschiedene automatisch voreingestellte Slabs zur Verfügung gestellt, die sich je nach Hersteller unterscheiden können. Da in meiner Arbeit das Swept-Source OCTA-Gerät „Plex Elite 9000“ der Firma Zeiss verwendet wurde, beziehe ich mich im Folgenden auf die Geräteeinstellungen dieses Typs. Hierbei werden dem Benutzer Slabs der vitreoretinalen Grenzschicht, der gesamten neurosensorischen Netzhaut, der Choriokapillaris und der Aderhaut zur Verfügung gestellt. Zur detaillierten Darstellung der retinalen Gefäße dienen zudem Slabs der neurosensorischen Netzhaut mit Abbildung des oberflächlichen Gefäßplexus, des tiefen Gefäßplexus und der avaskulären Retina.

Da es bei der automatischen Segmentierung jedoch zu Artefakten mit daraus resultierender fehlerhafter Darstellung der Schichten kommen kann, bietet sich zudem die Möglichkeit der manuellen Korrektur der Segmentierungslinien. Eine Möglichkeit ist es, anhand der anatomisch korrekten Strukturen die Segmentierungslinien in den einzelnen B-Scans manuell nachzuzeichnen. In eine weniger zeitaufwändige Variante können die automatisch generierten Segmentierungslinien in Gänze anterior und posterior der einzugrenzenden Pathologie verschoben werden, wie in der beigefügten Veröffentlichung beschrieben.

### **2.4.2. MNV-Detektion mittels OCTA**

Für die Erkennung und Charakterisierung von MNV ist die OCTA prädestiniert. So wiesen unter anderem Jia Y et al.<sup>74</sup> in ersten Fallserien mit AMD Patienten schon gute Ergebnisse hinsichtlich einer Übereinstimmung von FA und OCTA bei der Erkennung von MNV nach. Außerdem konnte gezeigt werden, dass eine hochaufgelöste und genaue Darstellung der neovaskulären Gefäße bei AMD möglich ist, bis hin zu deren fächerförmigen ‚Feeder-Vessel‘-Darstellung, was in der FA bisher nicht möglich war. Ein weiterer großer Vorteil der OCTA besteht darin, dass die MNV-Gefäße in ihrer Lage im Bezug auf Bruch-Membran und RPE genau bestimmt werden können und somit auch die Klassifizierung der MNV erleichtern. Aber nicht nur bei der neovaskulären AMD konnten gute Ergebnisse bei der MNV-Detektion gezeigt werden. Auch bei der CCS mit makulären Teleangiektasien Typ 2, die ein fortgeschrittenes Stadium der Netzhauterkrankung mit Gefäßveränderungen und Neovaskularisationen darstellt, konnten ähnlich überzeugende Übereinstimmungen von FA und OCTA in der Erkennung und Beurteilung der MNV ermittelt werden<sup>80,81</sup>.

Zwei der gängigen OCTA-Geräte, die zur Detektion von MNV verwendet werden, sind das Spectral-Domain- und das Swept-Source-Gerät<sup>82</sup>. Die Verschiedenheit der Instrumente ergibt sich auch hier durch Unterschiede in der Detektoren- und Lasertechnik. Während SD-OCTA-Geräte eine zentrale Wellenlänge von ca. 840 nm aufweisen, arbeiten SS-OCTA-Geräte mit einer zentralen Wellenlänge von etwa 1050 nm. Durch diese erweiterte zentrale Wellenlänge ist ein tieferes Eindringen des Lichts in die Aderhaut möglich, da weniger Streuung und Absorption durch den RPE-Komplex zustande kommt. Bei SD-Geräten wird das Licht dagegen durch die kürzere Wellenlänge im Bereich des RPE-Komplexes stark gestreut und absorbiert, wodurch eine MNV unterhalb des RPE weniger gut sichtbar gemacht werden kann. Ein weiterer Vorteil der Swept-Source- gegenüber der Spectral-Domain-Technik besteht in seiner erhöhten Scan-Geschwindigkeit, die ein dichteres Scanmuster bei gleichzeitig größerem Scanbereich pro Bilderfassung ermöglicht. Diese Unterschiede in den Techniken legen den Schluss nahe, dass zur Detektion von MNV die SS-OCTA im Vorteil ist. Novais et al.<sup>77</sup> haben dies im Vergleich der beiden Techniken bei nAMD bestätigt und auch Miller et al.<sup>78</sup> haben im Vergleich SS-OCTA gegenüber SD-OCTA bei MNV einen Vorteil der Swept-Source-Geräte konkludiert.

### **2.5. Fragestellung**

Die Vorteile der OCTA-Technologie liegen auf der Hand, doch kann es auch zu Segmentierungsfehlern bei den automatisch generierten Slabs kommen, wenn das Gerät z.B. typische reflektive Schichten, die es zur Orientierung braucht, nicht oder nur fehlerhaft erkennt. MNV-verdächtige Bereiche in Form von subretinalem hyperreflektivem Material (SHRM) und

Pigmentepithelabhebungen (PED) können durch fehlerhafte automatische Detektion der Netzhautschichten ganz oder zumindest anteilig abgeschnitten werden, wodurch es zu falschen Darstellungen in den OCTA-En-Face-Bildern kommt. Eine korrekte manuelle Nachkorrektur anhand der anatomischen Linien in jedem einzelnen B-Scan wäre extrem zeitintensiv und im klinischen Alltag kaum umsetzbar. Ziel dieser Studie war es, eine vereinfachte, klinisch umsetzbare Form der manuellen Positionierung von Segmentierungslinien einzuführen und anschließend Sensitivität und Spezifität für die Detektion einer MNV in OCTA-En-Face-Bildern zwischen den automatisch generierten Segmentierungslinien versus den manuell positionierten zu vergleichen. Hierbei wurde die FA als Goldstandard im Vergleich herangezogen.

### **3. Publikation für die wissenschaftliche Dissertation**

# Comparison of Automated versus Manually Modified OCT Angiography En Face Slabs for Detection of Choroidal Neovascularization

Robert Siggel, MD,<sup>1,2</sup> Christel Spital, MD,<sup>1</sup> Anna Lentzsch, MD,<sup>1</sup> Sandra Liakopoulos, MD<sup>1</sup>

**Purpose:** To evaluate the sensitivity and specificity for the detection of choroidal neovascularization (CNV) using automatically generated versus manually modified swept-source OCT angiography (SS-OCTA) en face images.

**Design:** Prospective cohort study.

**Participants:** Consecutive patients with various chorioretinal diseases and subretinal hyperreflective material (SHRM) or pigment epithelial detachments (PEDs) on OCT possibly corresponding to CNV in at least 1 eye.

**Methods:** A total of 102 eyes of 63 patients were included in this study. Fluorescein angiography (FA) and SS-OCTA imaging (PLEX Elite 9000, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA) were performed at the same day. OCTA en face images were generated using the “retina,” “avascular,” “choriocapillaris,” and “outer retina to choriocapillaris (ORCC)” slabs automatically provided by the software. In addition, a custom slab was created by manual modification of the automatically provided boundary “retinal pigment epithelium fit” positioned at the level of Bruch’s membrane and anterior to any SHRM or PED to ensure that a possible CNV was captured in its entirety. Two graders independently evaluated OCTA en face images for the presence of CNV masked to all other images of the patient.

**Main Outcome Measures:** Sensitivity and specificity for detection of CNV using FA as the reference.

**Results:** In 40% of cases (41/102), a CNV was detected on FA. Automatically provided OCTA en face slabs revealed the highest sensitivity for the “ORCC” slab (46.3%), followed by the “retina” slab (22.0%), “avascular” slab (17.1%), and “choriocapillaris” slab (14.6%). Specificity ranged between 93.4% for “ORCC” and 100% for the “retina” and “avascular” slabs. Sensitivity could be increased to 78.1% using the custom slab with a specificity of 88.5%. Concordance between FA and OCTA en face slabs was moderate for the “ORCC” slab ( $\kappa = 0.43$ ; range, 0.41–0.60) and substantial for the custom slab ( $\kappa = 0.67$ ; range, 0.61–0.80).

**Conclusions:** Segmentation artifacts and incomplete coverage of CNV on SS-OCTA en face images may impede identification of CNV. Manual modification of the position of automatically generated segmentation lines anterior and posterior to any suspected CNV (SHRM or PED) increases the sensitivity of CNV detection compared with automatically generated slabs. *Ophthalmology Retina* 2020;4:471-480 © 2019 by the American Academy of Ophthalmology

Choroidal neovascularization (CNV) is a severe complication of a variety of chorioretinal diseases, such as neovascular age-related macular degeneration (AMD),<sup>1</sup> inflammatory disorders, pathological myopia,<sup>2</sup> central serous chorioretinopathy,<sup>3</sup> and traumatic rupture of Bruch’s membrane.<sup>4</sup> For decades, dye-based fluorescein angiography (FA) has been the gold standard for CNV detection and classification. These days, OCT is preferably used to detect and monitor CNV activity in patients undergoing anti-vascular endothelial growth factor therapy.<sup>5-7</sup>

OCT angiography (OCTA) allows noninvasive visualization of retinal and choroidal vessels and is increasingly used to detect CNV lesions.<sup>8-16</sup> OCTA provides 3-dimensional flow information by analyzing signal changes between repeated OCT B-scans at the same location, presumed to correspond to erythrocyte movements within

vessels.<sup>11,12</sup> Commercially available OCTA systems provide 2 different options for displaying flow information: the en face view and the cross-sectional view. The en face view is generated by detection of flow information between 2 segmentation layers.<sup>11</sup> It allows visualization of blood flow similar to FA as top view mode and enables the separation of depth-related flow information, for example, the inner and outer retinal vascular plexus, the choriocapillaris, and the choroid. Of note, proper segmentation is crucial to avoid image artifacts. Although incorrect layer segmentation principally affects quantitative measurements on structural OCT B-scans, it strongly impinges quantitative and qualitative evaluation of OCTA en face images.<sup>17</sup>

The cross-sectional view provides flow information displayed over a structural OCT B-scan allowing detailed

correlation of flow signals with structural OCT findings such as pigment epithelium detachments (PEDs) or subretinal hyperreflective material (SHRM). Of note, this view is not affected by segmentation errors.

A variety of OCTA en face slabs are automatically provided by the OCTA software. To evaluate whether or not CNV is present, the user needs to choose a slab with high sensitivity and specificity for CNV detection. To avoid misinterpretation caused by artifacts, ideally, the position of segmentation lines needs to be checked for each slab. Because of the large number of OCT B-scans required to create an OCTA volume scan, evaluation of the correct position of all segmentation lines for each of the available slabs and, if required, manual correction may be time consuming. In contrast, modification of the position of an automatically provided boundary is less time consuming because it automatically affects all OCTA B-scans at once, and thus this approach is more feasible in daily routine.

The aim of this study was to analyze the sensitivity and specificity of automatically generated and manually modified OCTA en face images for the detection of CNV secondary to various diseases using automated and manually modified position of segmentation lines.

## Methods

For this prospective cohort study, 102 eyes of 63 consecutive patients with SHRM or PED on OCT possibly corresponding to CNV secondary to any chorioretinal disease in at least 1 eye for which FA was performed at the same day in clinical routine were recruited at the Department of Ophthalmology, University of Cologne, Germany, from March to October 2017. Fellow eyes with or without SHRM or PEDs were included if the patients agreed.

Patients underwent swept-source OCTA imaging with the PLEX Elite 9000 (Version 1.5.0.15909; Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA) for both eyes. The swept-source OCTA device has a scanning rate of 100 000 A-scans per second, a central wavelength of 1060 nm, and a bandwidth of 100 nm. The full-width at half-maximum axial resolution is approximately 5  $\mu\text{m}$  in tissue, and the lateral resolution at the retinal surface is approximately 14  $\mu\text{m}$ . We used a 3  $\times$  3 mm scan raster, which is repeated 4 times at each position and consists of 300 B-scans resulting in a distance between section images of 10  $\mu\text{m}$ . The OCTA scan was centered on the fovea. In case the area suspicious for CNV was extrafoveal and not captured, an additional scan was performed displaying the suspected CNV lesion, and this scan was used for analysis. The projection artifact removal function was turned off.

Patient data including age, gender, medical history, and previous anti-vascular endothelial growth factor treatments were collected. A complete ophthalmic examination was performed including slit-lamp and dilated fundus examination, and best-corrected visual acuity was assessed.

Color fundus photography (Canon CX-1 digital retinal camera, Canon, Tokyo, Japan), spectral-domain OCT, and FA images (HRA2, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) were conducted at the same day. The underlying disease, presence of CNV, and CNV subtypes were evaluated on the basis of multimodal imaging using FA, fundus photography, and spectral domain OCT B-scans masked to OCTA information. Choroidal neovascularization was only considered present if it was definitely detected on FA. Grading was performed independently by 2

graders of the Cologne Image Reading Center (CS, RS). Discrepancies between graders were solved by open adjudication or discussed with the Reading Center director (SL).

## OCTA En Face Image Export and Grading

Four automatically generated slabs ("retina," "avascular," "choriocapillaris," and "outer retinal to choriocapillaris" [ORCC]) and a custom slab generated using manually modified segmentation lines were evaluated for the presence of CNV (Fig 1). The "custom slab" was created as follows: the automatically provided "retinal pigment epithelium (RPE)-fit" layer was selected as the inner boundary, and the position of this layer was manually shifted anterior to any possible CNV (SHRM or PED). The "RPE-fit" layer was also used as the outer boundary; however, now it was manually shifted posterior to any possible CNV (thus reaching the level of Bruch's membrane or, in case the automatically generated layer did not run parallel to Bruch's, posterior to Bruch's membrane). The aim was to ensure that all areas of possible CNV were captured and included for the generation of the OCTA en face image (Table 1, Fig 2).

All 5 en face slabs were exported from the viewing software and stored in separate binders to ensure masking of graders to all other slabs and imaging modalities. Grading options included "yes" if the graders were  $\geq 90\%$  certain that CNV is present, "questionable" if certainty ranged between 50% and 90%, and "no" in case graders were less than 50% certain. If severe artifacts were present precluding evaluation of CNV, images were graded as "cannot grade." For statistical analysis, cases grades as "questionable," "no," and "cannot grade" were combined.

Choroidal neovascularization was defined on OCTA en face as a flow signal that represents a closed vascular network with capillary branching or a flow signal with vascular pattern within the expected foveal avascular zone not corresponding to the physiologic retinal or choroidal vascularization.

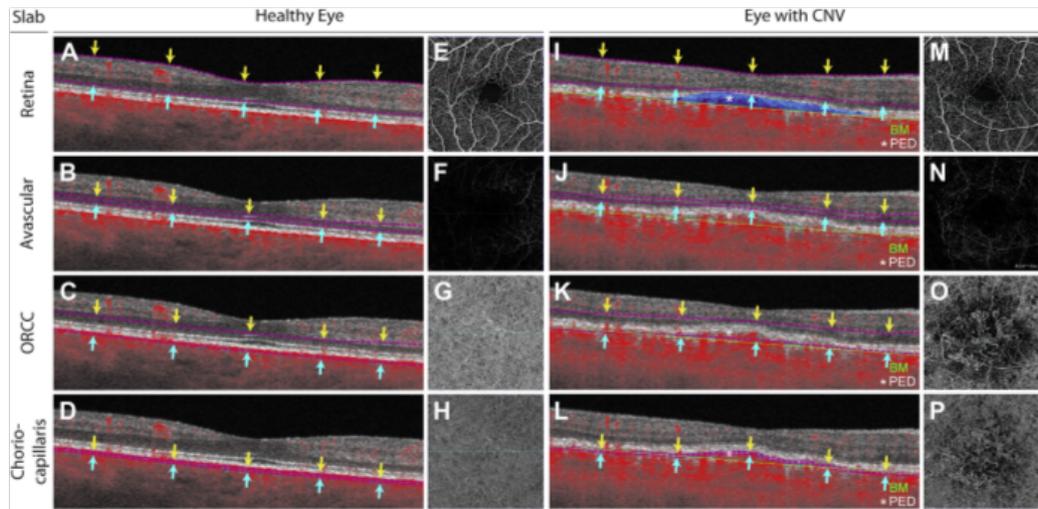
## Evaluation of Segmentation Errors on OCT Angiography

Presence of segmentation errors on automatically provided slabs was evaluated for all cases. A clinically relevant segmentation error was considered present if the automated segmentation of a slab failed in at least 12 adjacent OCT B-scans (corresponding to  $\sim 120 \mu\text{m}$ ) (Table 2). In these eyes, segmentation errors possibly affect the visualization of CNV flow information on the corresponding OCTA en face slab, resulting in false-positive or false-negative evaluation of CNV or in segmentation artifacts precluding evaluation of CNV. Segmentation lines were considered correct if they followed the structure targeted by the software.

The study was approved by the local Institutional Review Board and is in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki. All patients signed an informed consent form.

## Statistics

Data were analyzed with IBM SPSS Statistics for Mac, Version 25.0 (IBM Corporation, Armonk, NY). Sensitivity and specificity for CNV detection on OCTA were calculated using FA as the reference. Cases graded as "questionable" or "cannot grade" were grouped with "no" for the statistical analysis. Kappa statistics were used to calculate the concordance between FA and OCTA and were classified according to the classification of Landis and Koch.<sup>18</sup>



**Figure 1.** OCT angiography (OCTA) en face images (E–H, M–P) generated with correct position of the segmentation lines (dashed lines on corresponding B-scans with flow information (A–D, I–L) in a healthy eye and a case with choroidal neovascularization (CNV). Bruch’s membrane (green line) and pigment epithelial detachment (PED) (white asterisk) are accentuated in cross-sections of the CNV case. The term “choriocapillaris” slab may be misleading. Although it suggests that only the choriocapillaris is included in the en face image, the Zeiss PlexElite (Dublin, CA) instrument uses a segmentation line positioned parallel to the retinal pigment epithelium (RPE) with an offset of +29  $\mu\text{m}$  as the inner boundary (called “RPE + 29  $\mu\text{m}$ ”) and a parallel line with an offset of +49  $\mu\text{m}$  as the outer boundary (called “RPE + 49  $\mu\text{m}$ ”). Therefore, the “choriocapillaris” slab displays PED content (and thus possibly CNV) in eyes with PEDs rather than the choriocapillaris alone. ORCC = outer retina to choriocapillaris.

## Results

### Patient Demographics

Sixty-three patients with SHRM or PED possibly indicating CNV in at least 1 eye were included in our study. OCTA images for the fellow eye were available in 39 patients, resulting in a total of 102 eyes available for analysis. A total of 80 eyes (78.4%) demonstrated SHRM or PED on OCT, and CNV was detected on FA in 41 cases (40.2%). Demographic data and clinical characteristics of the study population are provided in Table 3.

### Identification of Choroidal Neovascularization on OCT Angiography En Face Slabs

Evaluation of the automatically provided OCTA en face slabs revealed the highest sensitivity for CNV detection for the “ORCC” slab with 46.3%, followed by the “retina” slab with 22%, the “avascular” slabs with 17.1%, and the “choriocapillaris” slab with 14.6% (Table 4). Specificity ranged between 93.4% for “ORCC” and 100% for the “retina” and “avascular” slabs. By using the manually modified custom slab, sensitivity could be increased to 78.1% with a specificity of 88.5%.

Concordance between FA and OCTA en face slabs was moderate for the “ORCC” slab and poor to fair for the other automatically provided slabs. Concordance between FA and the manually modified custom slab was substantial (Table 4).

### Evaluation of Segmentation Errors

Clinically relevant segmentation errors (according to the described definition) were detected in 58% of cases (n = 59) in both the “retina” and the “avascular” slab and in 41% of eyes (n = 42) in the “choriocapillaris” slab. The lowest percentage of eyes with segmentation errors was detected for the “ORCC” slab with 38% (n = 39).

## Discussion

Choroidal neovascularization is a severe complication of various chorioretinal diseases; however, identification of CNV may be challenging. Although FA still represents the gold standard for CNV detection, noninvasive OCTA recently gained importance in visualization of CNV lesions with increasing experience with this relatively new technique.<sup>11</sup> OCTA allows the vascular network of CNV membranes to be visualized, characterized, monitored, and quantified.<sup>10,11,13,19</sup>

Various OCTA manufacturers offer en face images that are generated using automated segmentation algorithms for the detection of CNV lesions. Detection of CNV on OCTA images is impeded in eyes with imaging artifacts caused by various factors such as low signal strength due to media opacities, incorrect position of segmentation lines, projection artifacts, or the presence of overlying shadowing structures.<sup>11,17</sup> In addition, detection of CNV vessels depends on blood flow velocity; therefore, scarred CNV vessels visible

Table 1. OCT Angiography En Face Slabs and Position of Corresponding Inner and Outer Segmentation Lines

En Face Slab	Inner Segmentation Line		Outer Segmentation Line	
	Name	Position	Name	Position
Automatically by the Software-Provided Slabs				
Retina	ILM	ILM	RPE-fit* 70 μm	70 μm anterior to the presumed original position of the RPE band
Avascular	OPL surface	The most posterior position of 1. 110 μm anterior the RPE-fit* 2. 30 μm anterior to the RPE band 3. 200 μm posterior to the ILM	RPE-fit* 70 μm	70 μm anterior to the presumed original position of the RPE band
Choriocapillaris	RPE + 29 μm	29 μm posterior to the RPE band (presumed position of Bruch's membrane)	RPE + 49 μm	49 μm posterior to the RPE band
ORCC	OPL surface	The most posterior position of 1. 110 μm anterior to the RPE-fit* 2. 30 μm anterior to the RPE band 3. 200 μm posterior to the ILM	RPE-fit* + 37 μm	37 μm posterior to the presumed original position of the RPE band
Manually Created Slab				
Custom	RPE-fit*	Automatically created RPE-fit* segmentation line manually positioned anterior to any present SHRM or PED on all B-scans	RPE-fit*	Automatically created RPE-fit* segmentation line manually positioned at the level of or posterior to Bruch's membrane on all B-scans

ILM = internal limiting membrane; OPL = outer plexiform layer; ORCC = outer retina to choriocapillaris; PED = retinal pigment epithelial detachment; RPE = retinal pigment epithelium; SHRM = subretinal hyperreflective material.  
 The ILM and the RPE are automatically detected and segmented by the software. Based on this, all other layers are calculated or estimated by the software. “-” indicates an inwards offset, and “+” indicates an outwards offset of the segmentation layer (e.g., RPE + 29 μm).  
 \*The “RPE-fit” segmentation line is automatically positioned by the software at the presumed original position of the RPE. The RPE band is detected by the software, and in areas with PEDs, the original position of the RPE is estimated on the basis of surrounding healthy RPE. Bruch's membrane is calculated to be positioned 29 μm posterior to the “RPE-fit” line. (manufacturer's information).

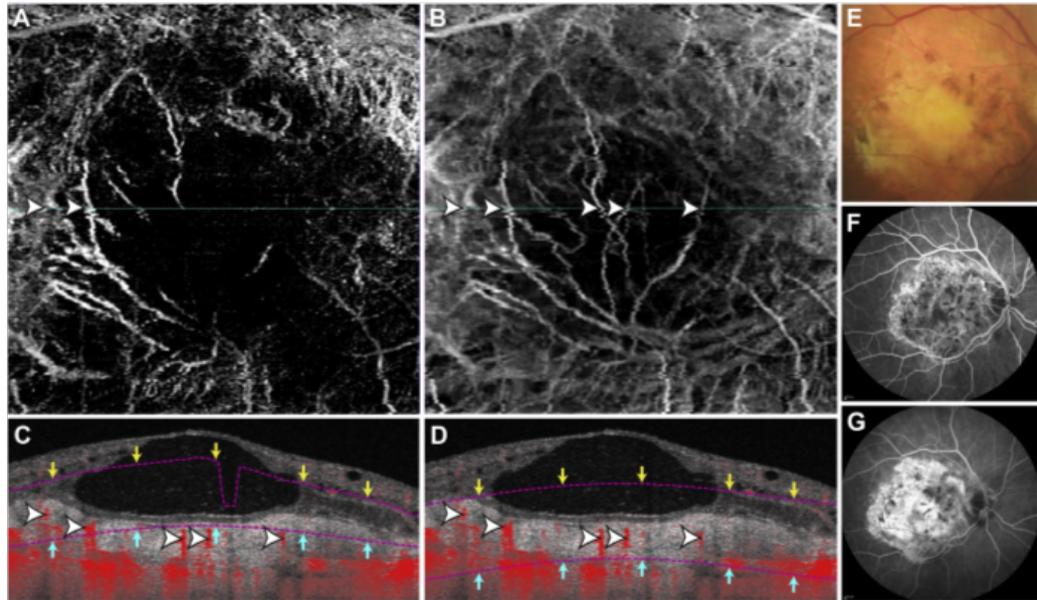
on FA as staining scars may not be visualized using OCTA imaging. Detection of CNV on OCTA has been compared with FA by various authors, reporting sensitivity values between 50% and 100%.<sup>14,20-24</sup> These studies differed regarding the underlying disease, CNV subtypes, OCTA instruments, evaluated automatically provided slabs, approach of manual modification of slabs (if performed), and masking to other imaging modalities.

Our study aims to evaluate the sensitivity of CNV detection on OCTA en face images without information from structural OCT B-scans or other imaging modalities in consecutive patients of a retina clinic with various chorioretinal diseases and to compare the automatically provided slabs with a custom slab. Unlike other authors performing a fully manual correction of segmentation lines, we have chosen a less time-consuming approach that is feasible in clinical routine by modifying the automatically provided segmentation lines.

In our dataset, the automatically provided “ORCC” slab showed the highest sensitivity for CNV detection out of all evaluated automated slabs, with only moderate agreement with FA and a sensitivity of only 46% when using FA as the ground truth. One reason for the rather low sensitivity compared with other studies may be that graders in our study were masked to all other imaging modalities including OCT B-scans. Thus, information about the presence of SHRM or PED as possible correlates for CNV and their position within the scan were not available for the graders while analyzing the OCTA en face images. Also, flow

information provided on cross-sectional images was not available during grading. In 38% of eyes, clinically relevant segmentation errors have been identified resulting in truncation of SHRM or PEDs and thus incomplete presentation of CNV on the corresponding en face images (Fig 2) or in truncation of the choroid in the area surrounding the CNV leading to unexpected flow patterns on an “ORCC” en face slab. Misinterpretation of flow information from CNV as flow caused by segmentation errors may cause false-negative evaluation of OCTA en face images when multimodal imaging is not available. For the “ORCC” slab, presence of CNV was graded as “questionable” in 5% of eyes, and “cannot grade” was chosen in 20%, indicating that the image quality was affected by image artifacts in many cases.

By using our manually modified custom slab, an increase in sensitivity to 78% and substantial agreement with FA could be achieved. The number of cases graded as “questionable” and “cannot grade” decreased. A further sub-analysis revealed differences in the sensitivity of CNV detection for individual CNV subtypes. The OCTA en face custom slab showed a sensitivity of 88.9% for angiographically predominantly or minimal classic lesions (n = 18), 63.6% for occult CNV (n = 11) and 75% for staining scars (n = 12). This is in accordance with other reports.<sup>21</sup> One reason for the higher sensitivity in classic compared with occult CNV lesions may be the location of CNV anterior to the RPE (type 2 CNV on OCT) in angiographically classic CNV.



**Figure 2.** Example case demonstrating improvement of CNV visualization on OCTA en face images using the manually modified custom slab (B) compared with the automatically provided “ORCC” slab (A). Corresponding OCTA cross-sectional images demonstrate flow information (red pixel) of the CNV (white arrows) displayed over the OCTA B-scan (C, D); the inner segmentation lines (magenta dashed line) are highlighted by yellow arrows. The outer segmentation line for the ORCC slab (magenta dashed line highlighted by light blue arrows in C); thus, the CNV is only partially displayed on the OCTA en face image (A). When the automatically provided outer segmentation line is manually positioned posterior to the SHRM and pigment epithelium detachment (PED) (light blue arrows in D), the entire CNV is captured between segmentation lines (magenta dashed lines) and included in the OCTA en face image (B). Corresponding fundus photography (E) shows fibrosis. Fluorescein angiography (FA) shows a staining scar (F mid phase, G late phase). ORCC = outer retina to choriocapillaris.

Our custom slab was created by a simple adjustment of the position of the inner and outer segmentation lines so that the entire CNV suspicious lesion (any SHRM or PED) was included in the slab. Our approach is time saving and thus feasible in clinical routine, whereas time-consuming fully manual tracing of segmentation lines was not required.

Our results are in contrast with the findings of de Carlo et al.<sup>22</sup> who found a sensitivity of only 50% and a specificity of 91% using a similar custom approach in 72 eyes. However, it should be noted that de Carlo et al used a different OCTA system (Optovue AngioVue; Fremont, CA).

Table 2. Grading Criteria Used for Evaluation of Clinically Relevant Segmentation Errors

OCTA En Face Slab	Correct Position of Segmentation Lines According to Custom Software	Definition of Clinically Significant Segmentation Error
Retina and avascular	Inner and outer segmentation lines positioned anterior to any SHRM, PED, choroid, and choriocapillaris	SHRM, PED, choroid, and choriocapillaris at least partially truncated and thus included in slab
Choriocapillaris	Inner boundary is positioned posterior to the RPE, outer boundary anterior to the choroid*	Layers anterior to the RPE or choroid or layers posterior to the choriocapillaris at least partly included in slab
ORCC	Any present SHRM or PED completely captured between segmentation lines, retinal layers anterior to the OPL and the choroid are excluded from slab	SHRM or PED at least partially truncated or choroid at least partially included in slab

OCTA = OCT angiography; OPL = outer plexiform layer; ORCC = outer retina to choriocapillaris; PED = retinal pigment epithelial detachment; RPE = retinal pigment epithelium; SRHM = subretinal hyper-reflective material. Segmentation lines were considered correct if they followed the structures targeted by the software. A clinically relevant segmentation error was considered present if the automated segmentation of a slab failed in at least 12 adjacent OCT B-scans (corresponding to ~120 μm), possibly resulting in truncation of CNV or artificial inclusion of choriocapillaris. \*In eyes with a PED, the choriocapillaris slab may display PED content and thus possibly CNV if segmentation lines are positioned correct with regard to the target structure of the software.

Table 3. Demographic Data and Patients' Characteristics

Total eyes, n	102	
No. of patients, n	63	
Male, n (%)	33	(52.4%)
Female, n (%)	30	(47.6%)
Age, mean ± SD, yrs (range)	62.2±18.9	(19–91)
Presence of CNV suspicious lesions on SD-OCT, n (%)		
PED or SHRM	80	(78.4%)
PED	76	(74.5%)
SHRM	44	(43.1%)
Presence of CNV on FA, n (%)	41	(40.2%)
CNV subtype		
Predominantly classic CNV, n (%)	15	(36.6%)
Minimal classic CNV, n (%)	3	(7.3%)
Occult without RAP, n (%)	9	(21.9%)
Occult with RAP, n (%)	2	(4.9%)
Staining scar, n (%)	12	(29.3%)
Diagnosis on multimodal imaging, n (%)		
AMD	43	(42.2%)
Chorioretinitis	11	(10.8%)
CSCR	10	(9.8%)
High myopia	7	(6.9%)
Pattern dystrophy	5	(4.9%)
Pseudovitelliform lesion	3	(2.9%)
Other chorioretinal disease	17	(16.7%)
Healthy	6	(5.9%)

AMD = age-related macular degeneration; CNV = choroidal neovascularization; CSCR = central serous chorioretinopathy; FA = fluorescein angiography; PED = pigment epithelial detachment; RAP = retinal angiomatous proliferation; SD = standard deviation; SHRM = subretinal hyperreflective material; SD-OCT = spectral domain OCT.

Inoue et al<sup>20</sup> calculated the sensitivity of en face OCTA alone and a combination of OCTA with structural OCT in eyes with type 1 CNV using the AngioVue OCTA System (Optovue). In case automated techniques failed, segmentation lines were manually adjusted. Using an unmasked evaluation of structural OCT in combination with FA as the reference, they reported a sensitivity of 67% using OCTA en face images alone and 86% when OCTA en face images were used in combination with structural OCTs, highlighting the relevance of cross-sectional image information for the detection of CNVs on OCTA en face images.<sup>20</sup> Compared with our results, sensitivity for CNV detection using manually modified en

face slabs alone was lower, which may be explained by a more difficult evaluation of type 1 CNV compared with type 2 CNV on OCTA.<sup>20</sup>

Gong et al<sup>14</sup> found a sensitivity of 68% and a specificity of 87% in an AMD cohort of 86 eyes after manual fine-tuning of 2 automated segmentation lines referencing to the outer retina to be located at the outer aspect of the inner nuclear layer and the level of Bruch's membrane, including the entire CNV suspicious material.<sup>14</sup> In this study, the AngioVue OCTA System (Optovue) was used, and graders were not masked to cross-sectional image information when performing OCTA evaluation. In our study, we could achieve higher sensitivity values without the use of cross-sectional B-scan information.

Our results are comparable to those of Souedan et al,<sup>23</sup> who manually corrected all segmentations in a small heterogeneous group of diseases in 16 eyes. They presented an overall sensitivity of 86% and specificity of 82% in varying expertise levels using a rather time-consuming segmentation correction. In our study, we could demonstrate similar results with a less time-consuming approach.

Nikolopoulou et al<sup>21</sup> revealed better results in patients with active neovascular AMD and registered a sensitivity of 88%, a specificity of 90%, and a good concordance with 0.91. In contrast to our study, their readers were able to use not only the en face view but also the OCTA cross-sectional images.<sup>21</sup> In addition, only eyes with active neovascular AMD were included. In our study, in contrast, eyes with a variety of diseases and eyes with inactive CNV were collected. Staining scars were evaluated as "CNV present" on FA; however, in those cases, flow information may be missing on OCTA en face images, thus explaining a discrepancy between gradings of CNV presence on FA and OCTA.

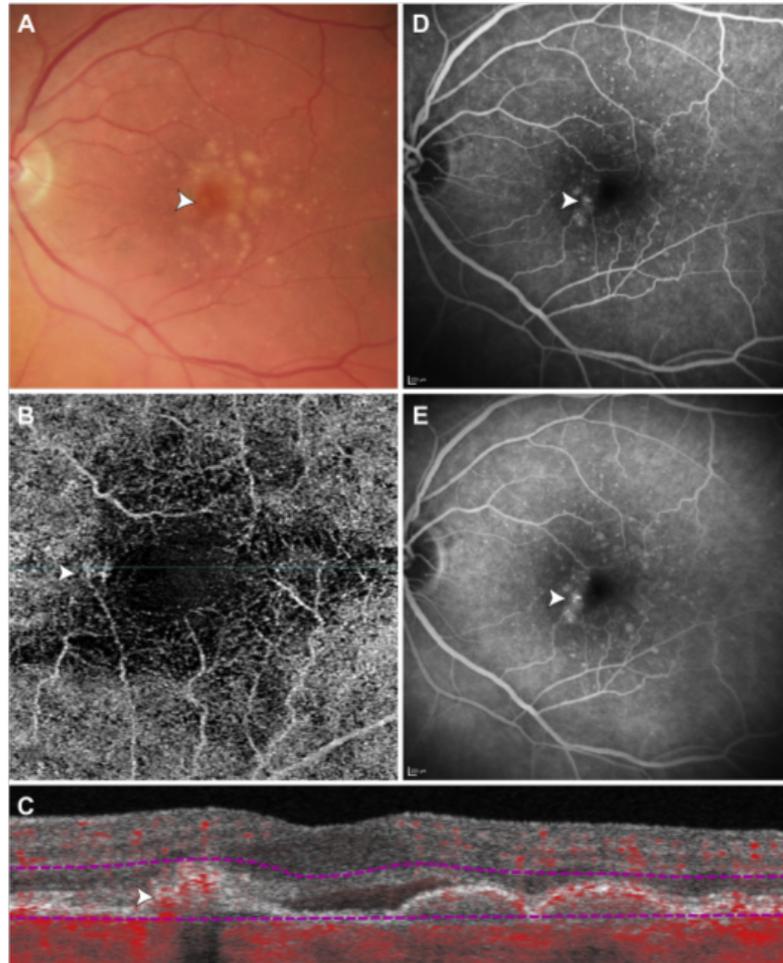
Comparison between various automatically provided OCTA en face slabs in our study revealed a low sensitivity for CNV detection using the "retina" and "avascular" slabs. Those terms suggest that only neurosensory retina is captured between segmentation lines and thus displayed on the corresponding OCTA en face slabs. Therefore, no flow information from CNV would be expected on these slabs. However, those slabs are created by the PLEX Elite instrument using the so-called "RPE-fit" segmentation line positioned at the level of Bruch's membrane with an offset

Table 4. Evaluation of Choroidal Neovascularization on OCT Angiography En Face Images Using Fluorescein Angiography as the Reference

OCTA En Face Slab	Sensitivity	Specificity	Concordance*	CNV Questionable	CNV Cannot Grade
Retina	22.0%	100.0%	$\kappa = 0.25$ (fair)	7.8%	2.0%
Avascular	17.1%	100.0 %	$\kappa = 0.20$ (slight)	11.8%	0.0%
Choriocapillaris	14.6%	96.7%	$\kappa = 0.13$ (slight)	11.8%	6.9%
ORCC	46.3%	93.4%	$\kappa = 0.43$ (moderate)	19.6%	4.9%
Custom slab	78.1%	88.5%	$\kappa = 0.67$ (substantial)	10.8%	0.0%

CNV = choroidal neovascularization; OCTA = OCT angiography; ORCC = outer retina to choriocapillaris.

\*Criteria according to Landis and Koch:<sup>18</sup> poor ( $\kappa < 0.00$ ), slight (0.00–0.20), fair (0.21–0.40), moderate (0.41–0.60), substantial (0.61–0.80), almost perfect (0.81–1.00).

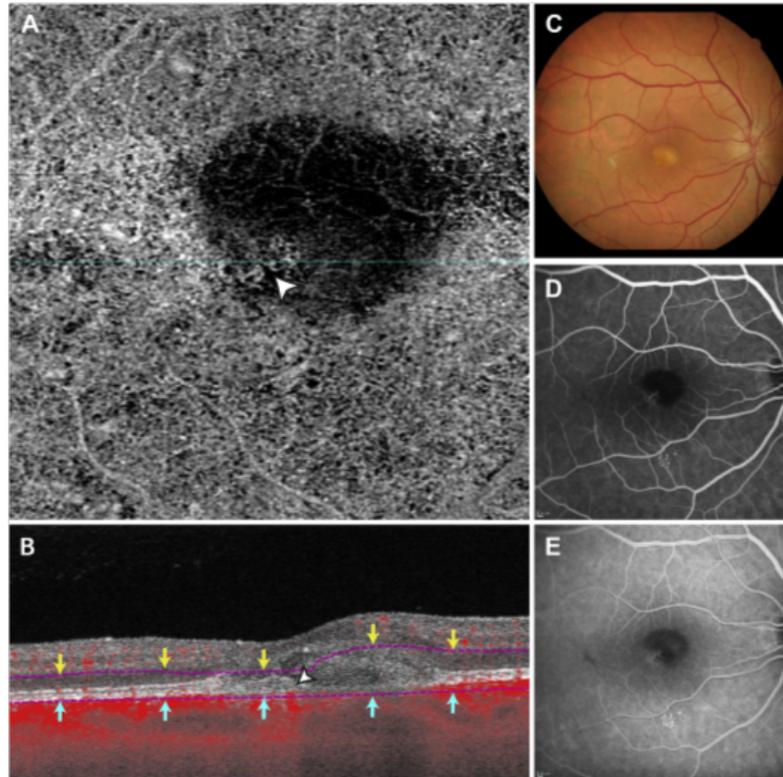


**Figure 3.** Example case for false-negative evaluation of a small extrafoveal choroidal neovascularization (CNV) on OCTA en face despite adequate position of segmentation lines. On fluorescence angiography, a small extrafoveal occult CNV (white arrow) is seen in an eye with neovascular age-related macular degeneration (AMD) (D mid phase, E late phase). A, The corresponding color fundus photography. OCTA en face imaging (B, automatically provided “ORCC” slab) demonstrates projection artifacts of retinal vessels, impeding the detection of the small CNV lesion (white arrow) when evaluated without the use of multimodal imaging. Cross-sectional OCT B-scans clearly demonstrate flow information (C). ORCC = outer retina to choriocapillaris.

of  $-70\ \mu\text{m}$  as the outer boundary. Although in healthy eyes, only neurosensory retina is captured, in eyes with CNV, larger amounts of SHRM or PEDs may be truncated, and thus CNV flow information may be included in the OCTA en face image. In our study, CNV was detected on these slabs in 22% (“retina”) and 18% (“avascular”).

Likewise, the term of the “choriocapillaris” slab may be misleading. Although it suggests that only the choriocapillaris is included in the en face image, the PLEX Elite instrument uses the so-called “RPE” segmentation line positioned at the level of the RPE with an offset of  $+29\ \mu\text{m}$

as the inner boundary and a parallel line with an offset of  $+49\ \mu\text{m}$  as the outer boundary. Therefore, the “choriocapillaris” slab will display PED content (and thus possibly CNV) in eyes with PEDs rather than the choriocapillaris alone if the segmentation lines are positioned correctly with regard to the target structure of the software. Even in eyes with type 2 CNV only and correct segmentation including only the choriocapillaris between segmentation lines, CNV flow information may be visible on the corresponding OCTA en face image because of projection artifacts of overlying CNV vessels. In some cases, detection of CNV



**Figure 4.** Example case of a false-positive choroidal neovascularization (CNV) evaluation on OCTA en face. On the basis of OCTA en face images alone blinded to all other imaging modalities, graders interpreted the flow signal (white arrow in A) as a sign of CNV. The corresponding OCTA cross-sectional image (B, area of interest highlighted by a blue box) shows that the outer segmentation line (magenta dashed line highlighted by light blue arrows) lies slightly below the choriocapillaris, creating a segmentation artifact (B, white arrow). The inner segmentation line is highlighted by yellow arrows. Color fundus photography reveals a yellowish subretinal lesion (C). Fluorescein angiography shows blocked fluorescence in the area of the vitelliform material (D and E).

using its projection artifacts at the level of the choriocapillaris may even be easier than with the “ORCC” slab.

The “ORCC” slab aims to include a possible CNV entirely in that the inner segmentation line is positioned at the OPL surface and the outer segmentation line at the level of Bruch’s membrane. However, CNV flow information may be overlooked even in eyes with correct segmentation. This may happen in eyes with small extrafoveal CNVs surrounded by projection artifacts of retinal vessels. Many manufacturers provide projection artifact removal functions aiming to enhance image interpretation. However, projection artifact removal modifies raw data information, possibly leading to missing “real” flow information on the modified images. Another approach to lower the risk of missing small extrafoveal CNV lesions may be to use OCT B-scan information about the location of SHRM or PEDs as possible correlates for CNV.

There were some difficulties in the evaluation of flow-containing areas that did not show clearly vascular

structures because of small size or diffuse flow pattern and therefore did not fit our CNV criteria. This resulted in some false-negative findings in OCTA en face (Fig 3). Moreover, our definitions of CNV were based on FA and include staining scars as CNV reference. In view of the more or less fibrotic lesions, no flow information is to be expected in the OCTA in some cases. This can lead to a false-negative CNV diagnosis using OCTA (custom slab: 3/12 staining scar cases were false-negative).

Specificity for CNV detection was high for all slabs in our cohort. Possible explanations for false-positive evaluation of CNV on OCTA en face images include projection artifacts of overlying retinal vessels on hyperreflective structures, such as SHRM or the RPE, as well as a misinterpretation of choroidal vessels as CNV, for example, in areas with geographic atrophy or in eyes with segmentation errors (Fig 4).<sup>11</sup> To avoid this misinterpretation, it is recommended to visually compare the retinal vasculature and the choroidal flow pattern with the suspected area of CNV by scrolling

through the entire OCTA volume scan en face images scans. In some cases, CNV may remain undetected by FA; for example, in eyes with silent type 1 CNV detectable on OCTA. However, because FA was set as the reference in our study, these cases have been considered “false-positive” and thus caused decreased specificity values.

### Study Limitations

Limitations of our study include the small sample size and the use of en face OCTA images without the projection artifact removal function. However, our study has several strengths, including the use of consecutive patients with a variety of chorioretinal diseases, the use of custom OCTA en face slabs created in a time-saving approach feasible in clinical routine, the evaluation of OCTA en face images alone masked to all other images including OCT B-scans, and the evaluation of images by Reading Center graders.

### Conclusions

Our study demonstrates that OCTA en face imaging alone allows detection of CNV with high sensitivity and specificity in a variety of chorioretinal diseases if any SHRM or PED possibly corresponding to CNV is captured between segmentation lines. Simple manual modification of the position of the automatically provided segmentation lines can improve sensitivity compared with automatically provided slabs. In daily routine, it is recommended to check the position of segmentation lines before analysis of OCTA en face images. However, because different information is provided by FA, OCT, and OCTA en face and cross-sectional imaging, multimodal imaging may be the best way to detect and evaluate CNV lesions.

### References

- Friedman E. Choroidal neovascularization and age related macular degeneration. *Ophthalmology*. 1999;106:647.
- Avila MP, Weiter JJ, Jalkh AE, et al. Natural history of choroidal neovascularization in degenerative myopia. *Ophthalmology*. 1984;91:1573–1581.
- Bonini Filho MA, de Carlo TE, Ferrara D, et al. Association of choroidal neovascularization and central serous chorioretinopathy with optical coherence tomography angiography. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133:899–906.
- Liang F, Puche N, Soubrane G, Souied EH. Intravitreal ranibizumab for choroidal neovascularization related to traumatic Bruch's membrane rupture. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009;247:1285–1288.
- Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, et al. A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PRONTO Study. *Am J Ophthalmol*. 2009;148:43–58.
- Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group, Maguire MG, Martin DF, et al. Five-year outcomes with anti-vascular endothelial growth factor treatment of neovascular age-related macular degeneration: the Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials. *Ophthalmology*. 2016;123:1751–1761.
- Silva R, Berta A, Larsen M, et al. Treat-and-extend versus monthly regimen in neovascular age-related macular degeneration results with ranibizumab from the TREND Study. *Ophthalmology*. 2018;125:57–65.
- Faridi A, Jia Y, Gao SS, et al. Sensitivity and specificity of OCT angiography to detect choroidal neovascularization. *Ophthalmol Retina*. 2017;1:294–303.
- Kuehlewein L, Bansal M, Lenis TL, et al. Optical coherence tomography angiography of type 1 neovascularization in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2015;160:739–748.
- Coscas GJ, Lupidi M, Coscas F, et al. Optical coherence tomography angiography versus traditional multimodal imaging in assessing the activity of exudative age-related macular degeneration a new diagnostic challenge. *Retina*. 2015;35:2219–2228.
- Spaide RF, Fujimoto JG, Waheed NK, et al. Optical coherence tomography angiography. *Prog Retin Eye Res*. 2018;64:1–55.
- Huang Y, Zhang Q, Thorell MR, et al. Swept-source OCT angiography of the retinal vasculature using intensity differentiation-based optical microangiography algorithms. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2014;45:382–389.
- Zheng F, Zhang Q, Motulsky EH, et al. Comparison of neovascular lesion area measurements from different swept-source OCT angiographic scan patterns in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58:5098–5104.
- Gong J, Yu S, Gong Y, et al. The diagnostic accuracy of optical coherence tomography angiography for neovascular age-related macular degeneration: a comparison with fundus fluorescein angiography. *J Ophthalmol*. 2016;2016:7521478.
- Lindner M, Fang PP, Steinberg JS, et al. OCT angiography-based detection and quantification of the neovascular network in exudative AMD. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57:6342–6348.
- Cohen SY, Miere A, Nghiem-Buffer S, et al. Clinical applications of optical coherence tomography angiography: what we have learnt in the first 3 years. *Eur J Ophthalmol*. 2018;28:491–502.
- Spaide RF, Fujimoto JG, Waheed NK. Image artifacts in optical coherence tomography angiography. *Retina*. 2015;35:2163–2180.
- Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977;33:159–174.
- Xu D, Dávila JP, Rahimi M, et al. Long-term progression of type 1 neovascularization in age-related macular degeneration using optical coherence tomography angiography. *Am J Ophthalmol*. 2017;187:10–20.
- Inoue M, Jung JJ, Balaratnasingam C, et al. A comparison between optical coherence tomography angiography and fluorescein angiography for the imaging of type 1 neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57:OCT314–OCT323.
- Nikolopoulou E, Lorusso M, Micelli Ferrari L, et al. Optical coherence tomography angiography versus dye angiography in age-related macular degeneration: sensitivity and specificity analysis. *Biomed Res Int*. 2018;2018:6724818.
- de Carlo TE, Bonini Filho MA, Chin AT, et al. Spectral-domain optical coherence tomography angiography of choroidal neovascularization. *Ophthalmology*. 2015;122:1228–1238.
- Souedan V, Souied EH, Caillaux V, et al. Sensitivity and specificity of optical coherence tomography angiography (OCT-A) for detection of choroidal neovascularization in real-life practice and varying retinal expertise level. *Int Ophthalmol*. 2018;38:1051–1060.
- Soomro T, Talks J; Medscape. The use of optical coherence tomography angiography for detecting choroidal neovascularization, compared to standard multimodal imaging. *Eye (Lond)*. 2018;32:661–672.

## Footnotes and Financial Disclosures

---

Originally received: March 11, 2019.

Final revision: November 15, 2019.

Accepted: November 22, 2019.

Available online: November 30, 2019. Manuscript no. ORET\_2019\_127.

<sup>1</sup> Cologne Image Reading Center, Department of Ophthalmology, University of Cologne, Cologne, Germany.

<sup>2</sup> Department of Ophthalmology, Helios University Hospital Wuppertal, University of Witten-Herdecke, Germany.

### Financial Disclosure(s):

The author(s) have made the following disclosure(s): S.L.: Personal fees – Carl Zeiss Meditec, Heidelberg Engineering; Nonfinancial support – Carl Zeiss Meditec, Heidelberg Engineering.

Results have been presented at: EURETINA, September 20–23, 2018, Vienna, Austria; and the German Society of Ophthalmology Congress, September 27–30, 2018, Bonn, Germany.

RS and CS contributed equally to this study.

**HUMAN SUBJECTS:** Human subjects were included in this study. The human ethics committees at the University Hospital Cologne approved the study. All research adhered to the tenets of the Declaration of Helsinki. All participants provided informed consent.

No animal subjects were used in this study.

### Author Contributions:

Conception and design: Siggel, Spital, Liakopoulos

Data collection: Siggel, Spital, Liakopoulos

Analysis and interpretation: Siggel, Spital, Liakopoulos

Obtained funding: N/A

Overall responsibility: Siggel, Spital, Lentzsch, Liakopoulos

### Abbreviations and Acronyms:

**AMD** = age-related macular degeneration; **CNV** = choroidal neovascularization; **FA** = fluorescein angiography; **OCTA** = OCT angiography; **ORCC** = outer retinal to choriocapillaris; **PED** = pigment epithelium detachment; **RPE** = retinal pigment epithelium; **SHRM** = subretinal hyperreflective material; **SS-OCTA** = swept-source OCT angiography.

### Correspondence:

Robert Siggel, MD, Cologne Image Reading Center and Laboratory, Department of Ophthalmology, University of Cologne, Kerpener Strasse 62, 50924 Cologne, Germany. E-mail: siggetrobert@gmail.com.

## 4. Diskussion

Makuläre Neovaskularisationen sind eine schwerwiegende und visusbedrohende Komplikation bei verschiedenen retinalen Grunderkrankungen, deren sichere und schnelle Identifikation wichtig für das therapeutische Vorgehen ist<sup>83</sup>. Während im klinischen Alltag nach wie vor die FA den Goldstandard für die Diagnosesicherung und Therapieindikation einer MNV darstellt, ist durch die Einführung der OCTA ein neues diagnostisches Werkzeug auf den Markt gekommen, das als nichtinvasive Methode an Wichtigkeit für die MNV-Detektion gewonnen hat<sup>4</sup>. Durch die OCTA ist es möglich geworden, ohne das Einbringen eines Farbstoffes, bei gleichzeitig schneller Durchführbarkeit, die vaskulären Strukturen der Netzhaut darzustellen und Neovaskularisationen sichtbar zu machen, zu charakterisieren und zu quantifizieren.

Im klinischen Alltag bringt die erleichterte Umsetzung dank sekundenschneller Bilderstellung und geringem personellen Aufwand den Vorteil, dieses diagnostische Mittel häufiger einsetzen zu können und auch regelmäßig erforderliche Verlaufskontrollen bei Patienten mit Erkrankungen des chorioretinalen Systems engmaschiger und einfacher durchzuführen. Dem Patienten wird eine angenehmere, nebenwirkungsfreie Untersuchungsmethode geboten, von der auch Patientengruppen mit erhöhtem Risikoprofil (z. B. Schwangere) profitieren können, für die eine Kontrastmittelinjektion und somit eine FA nicht in Frage gekommen wäre.

Die Darstellungsform einer dreidimensionalen Ansicht bringt eine neue Tiefeninformation mit sich, die bei der FA bisher so nicht möglich war, da hierbei Bildinformationen nur in einer Ebene zusammengefasst werden. Mittels OCTA lässt sich das Mikrogefäßsystem der Netzhaut und Aderhaut hochaufgelöst und tiefenselektiv darstellen, wodurch sich wesentliche Erkenntnisse sowohl zum Perfusionsstatus als auch zur Morphologie vaskulärer Erkrankungen des hinteren Augenabschnittes gewinnen lassen. Durch die detailreiche dreidimensionale Darstellung des Mikrogefäßsystems von Netz- und Aderhaut können mikrovaskuläre Veränderungen verschiedener Erkrankungen, wie zum Beispiel intraretinale mikrovaskuläre Anomalien, Veränderungen der foveal-avaskulären Zone und Neovaskularisationen detektiert werden<sup>75,84</sup>.

Allerdings hat die OCTA auch Grenzen. Ein zu langsamer Blutfluss schafft zum Beispiel keine ausreichende zeitliche Kontrastveränderung und ist somit nicht darstellbar. Daher können unter anderem Anastomosen oder Mikroaneurysmata, in denen eine zu geringe Blutflussgeschwindigkeit herrscht, leicht übersehen werden. Des Weiteren ist eine Unterscheidung zwischen Arterien und Venen in der OCTA nicht sicher möglich, in der FA aufgrund der unterschiedlichen zeitlichen Einströmphasen des Kontrastmittels hingegen schon<sup>84,85</sup>.

Weitere mögliche Fehlerquellen ergeben sich auch aus Bildartefakten, die wie bei jedem bildgebenden Verfahren entstehen können. Zurückzuführen sind sie auf verschiedene mögliche Ursachen, wie z.B. Körperbewegungen des Patienten, zugrundeliegende okuläre

Veränderungen oder auch durch fehlerhafte Bildprozessierung. Problematisch wird es, wenn diese Veränderungen im Bild nicht als Artefakt erkannt werden und so zu falschen Schlüssen in der Beurteilung führen <sup>86</sup>.

Als systemimmanente Artefakte wären die Projektionsartefakte zu nennen, bei denen Gefäßstrukturen oberflächlicher Schichten fälschlicherweise auch in tieferen Schichten dargestellt werden, oder auch die Abschattungseffekte, bei denen dichtere Medien zu Signalverlusten in darunterliegenden Schichten führen. Außerdem noch die Fensterdefekte, bei denen ein Ausfall bestimmter Bereiche (z.B. Atrophie des RPE) zu Signalverstärkung in darunterliegenden Schichten führt (bei RPE-Atrophie wäre die Choroidea verstärkt sichtbar) und zu Verlusten im Scanfocus in bestimmten Netzhautbereichen bei Erkrankungen wie Myopie oder Tumoren <sup>84,86,87</sup>.

Durch fehlerhafte Bildprozessierung können Segmentierungsartefakte entstehen, wenn das Gerät typische reflektive Schichten, die es als Orientierung gebraucht, nicht erkennt (z. B. durch ausgeprägte RPE-Abhebungen, starke Atrophien oder Fibrosierungen) <sup>86,88</sup>. Dadurch entstehen fehlerhafte automatische Segmentierungen und ein scheinbar auffälliges OCTA-Bild entsteht. Es können aber auch Prozessierungsfehler beim Ausgleich von Augenbewegungen durch das Gerät passieren und zu Duplikationen von Gefäßen führen, die im Bild doppelt und unmittelbar nebeneinander versetzt erscheinen.

Selbst in Augen mit korrekter Segmentierung und ausreichender Fließgeschwindigkeit können MNV-Flussinformationen übersehen werden. Dies kann zum Beispiel bei Augen mit kleinen extrafovealen MNV geschehen, die von Projektionsartefakten anderer Netzhautgefäße umgeben sind. Viele Hersteller bieten hierfür Funktionen zur Entfernung von Projektionsartefakten an. Diese Funktion modifiziert jedoch die Rohdateninformationen, wodurch es zu einem Verlust der „echten“ Flussinformationen auf den revidierten Bildern kommen kann. Ein anderer Ansatz, um kleine extrafoveale MNV nicht zu übersehen, würde darin bestehen, die Informationen aus den Struktur-OCT-Bildern über die Lage und das Vorhandensein von SRHM und PED als möglichem MNV-Korrelationsfaktor zu verwenden.

Bewegungen des Patienten werden durch das Gerät nach Möglichkeit durch Eye-tracking Systeme ausgeglichen, dies gelingt allerdings nicht in allen Fällen <sup>84</sup>. Wenn vermehrte Augenbewegungen (z.B. bei Nystagmus) oder häufiges Blinzeln stattfinden, können die unmittelbar aufeinanderfolgenden B-Scans nicht mehr an derselben Position ausgeführt werden und lassen sich nicht mehr überlagern. Dadurch entstehen signalfreie Stellen, die sich als dünne horizontale oder vertikale weiße oder schwarze Streifen präsentieren.

Die verschiedenen Hersteller von OCTA-Geräten bieten OCTA-En-Face-Bilder zur vereinfachten Detektion von MNV an, die durch automatische Algorithmen segmentiert werden und wie oben erläutert anfällig sind für potentielle Fehlerquellen. Durch Segmentierungsfehler können MNV-verdächtige Areale, in Form von SHRM und PED, zumindest teilweise

abgeschnitten werden und eine sichere Identifikation erschweren oder sogar unmöglich machen.

Vor uns haben bereits verschiedene Autoren und Forschungsgruppen die MNV-Identifikation mittels OCTA mit der Goldstandardmethode FA verglichen und ermittelten dabei Sensitivitäten zwischen 50 und 100% <sup>79,89-93</sup>. Im Allgemeinen unterschieden sich die Studien in verschiedenen Punkten im Bezug auf zugrundeliegende Netzhauterkrankung, Einschluss nur eines oder mehrerer MNV-Typen, möglicher manueller Korrektur der Segmentierungslinien (falls diese erfolgt ist) und Maskierung gegenüber anderen bildgebenden Modalitäten.

Unsere Studie hatte zum Ziel die Sensitivität und Spezifität der MNV-Detektion nur anhand von OCTA-En-Face-Bildern zu evaluieren. Als Referenz verwendeten wir ebenfalls den Goldstandard, die FA, und verzichteten auf zusätzliche Informationen aus den strukturellen OCT-B-Scans oder anderer bildgebender Verfahren. Unsere Patienten, die konsekutiv rekrutiert wurden, hatten verschiedenste chorioretinale Grunderkrankungen und es wurden alle MNV-Typen in die Arbeit mit aufgenommen. Wir verglichen dabei die automatisch generierten Slabs des Herstellers mit unserem manuell modifizierten „Custom“-Slab. Wir entschieden uns für eine vereinfachte Variante der manuellen Korrektur, da wir die aufwändige Nachzeichnung der korrekten anatomischen Strukturen für zu zeitintensiv und klinisch nicht umsetzbar hielten. Im klinischen Alltag, in dem oft wenig Zeit für jeden einzelnen Patienten bleibt, wollten wir eine manuell modifizierte Variante schaffen, die einerseits einer Verbesserung der Sensitivität erbringt und das Problem der Segmentierungsfehler etwas ausgleicht, andererseits aber schnell durchführbar und leicht verständlich für alle ist.

In unserem Daten-Set zeigte sich in der Gruppe der automatisch bereitgestellten Slabs der „ORCC“-Slab als überlegen gegenüber den anderen. Dies war zu erwarten, da es sich um den vom Hersteller zur MNV-Identifikation vorgeschlagenen Slab handelt. Er begrenzt sich auf die MNV-relevanten Netzhautschichten, indem er die innere Segmentierungslinie auf die Oberfläche der äußeren plexiformen Schicht (OPL) legt und die äußere Segmentierungslinie auf Höhe der BM ansiedelt. Damit sollen verdächtige Veränderungen wie SHRM und PED möglichst vollständig eingeschlossen werden, um eine potentielle MNV im En-Face-Bild zu erfassen. Trotzdem war es überraschend, dass die Sensitivität des „ORCC“-Slabs nur 46% erreichte und die Konkordanz zwischen „ORCC“-Slab und FA nur moderat war. Einen möglichen Grund für das schlechtere Abschneiden, vor Allem auch gegenüber anderen Studien, die automatisch generierte Slabs verwendeten, sehen wir darin, dass wir gegenüber allen anderen bildgebenden Modalitäten verblindet waren. Dadurch hatten wir keine zusätzlichen Informationen über eine mögliche Präsenz von SHRM und/oder PED als potentielles MNV-Korrelat in den B-Scans und auch keine farbcodierten Flussinformationen, die eine Unterscheidung zwischen umliegendem Gewebe und möglichem MNV-Gewebe hätte erleichtern können. In 5% der Fälle wurde bei der Auswertung des „ORCC“-Slabs die Option

„questionable“ gewählt und in 20% der Fälle „cannot grade“. Dies lässt darauf schließen, dass die Bildqualität durch Segmentierungsfehler beeinflusst worden ist. Wir konnten in 38% der „ORCC“-Slabs klinisch relevante Segmentierungsfehler identifizieren, die zum Abschnitt von SHRM und PED geführt haben und somit zu einer unvollständigen Darstellung der MNV. Es wurden zudem in einigen Fällen Anteile des choriokapillären Plexus angeschnitten, sodass undefinierbare Gefäßanteile auf dem En-Face-Slab zu sehen waren und zu einer „cannot grade“ Einschätzung geführt haben.

Im Vergleich erbrachten die automatisch bereitgestellten „Retina-“ und „Avascular-“ Slabs, wie zu erwarten, ein schlechtes Ergebnis für die Sensitivität in der MNV-Identifikation. Die Begriffe legen bereits nahe, dass die neurosensorische Netzhaut durch die Segmentierungslinien eingeschlossen werden soll, wobei bei dem „Retina- Slab“ schwerpunktmäßig die innere Retina, mit der retinalen Zirkulation im En-Face-Bild, zur Geltung kommen soll, und bei dem „Avascular“-Slab die mittleren Schichten der Netzhaut im Fokus des En-Face-Bildes stehen sollen. Daher würde man in diesen Slabs auch keine Flussinformationen einer MNV erwarten. Trotz dessen konnte bei dem „Retina“ Slab in 22% der Fälle und im „Avascular“-Slab in 18% der Fälle eine MNV detektiert werden. Dies liegt daran, dass diese beiden Slabs bei dem Zeiss PLEX Elite-Gerät dieselbe untere Begrenzungslinie, und zwar die sogenannte „RPE-fit“-Line, -70  $\mu\text{m}$  haben, was bedeutet, dass sie auf Höhe der BM mit einem Offset von 70  $\mu\text{m}$  positioniert worden ist. Während bei gesunden Augen dadurch nur die neurosensorische Netzhaut erfasst wird, können bei Augen mit einer MNV größere Anteile an SHRM und/oder PED angeschnitten werden und so im En-Face-Bild auftauchen.

Ähnlich verhält es sich bei dem „Choriocapillaris“-Slab. Er legt nahe, dass nur die Choriocapillaris im En-Face-Bild enthalten ist, jedoch verwendet das PLEX Elite-Gerät die sogenannte „RPE“-Segmentierungslinie, die auf Ebene des RPE mit einem Offset von +29  $\mu\text{m}$  als innere Grenze, und einem parallelen Offset von +49  $\mu\text{m}$  als äußere Grenze positioniert wird. Es kann daher dazu kommen, dass bei Augen mit einer vorhandenen PED Anteile dieser PED im „Choriocapillaris“-Slab dargestellt werden, und somit potentiell MNV-verdächtig Material im En-Face-Bild erscheint.

Durch die Einführung des manuell modifizierten „Custom“-Slabs konnten wir die Sensitivität auf 78% erhöhen und erzielten eine Konkordanz von beachtlicher Übereinstimmung zwischen OCTA und FA. Die als „cannot grade“ und „questionable“ klassifizierten Slabs waren zudem deutlich seltener. Die einfache Modifikation, bei der wir die bereits bestehende Begrenzungslinie anterior und posterior so verschoben haben, dass MNV-verdächtige Veränderungen vollständig mit eingeschlossen wurden, hat sich als schnell und effektiv herausgestellt. Ein manuelles Nachzeichnen der Segmentierungslinien anhand der anatomischen Strukturen ist nicht nötig gewesen, um eine Verbesserung der Sensitivität zu erzielen.

Im Kontrast zu unseren Ergebnissen stehen dagegen die Resultate von de Carlo et al. <sup>79</sup>, die in ihrer Studie einen ähnlichen benutzerdefinierten Ansatz verfolgte, jedoch nur eine Sensitivität von 50% erreichte. Die Spezifität hingegen war mit 91% deutlich höher. Nach Überprüfung ihrer falsch negativen Ergebnisse wiesen 3 von 4 Fällen eine große subretinale Blutung auf, wodurch de Carlo und Kollegen zu dem Schluss kamen, dass in Fällen einer großen subretinalen Blutung die OCTA eine MNV nicht ausreichend gut erfassen kann. Allerdings wurde ein anderes OCTA-Gerät als bei uns genutzt (Optovue AngioVue), die Kohorte war mit 72 Augen etwas kleiner und die Datenerhebung fand im Jahr 2014 und damit 3 Jahre früher als unsere statt. Hinzu kommt, dass die OCTA-Systeme zwischenzeitlich durch neuere Softwareversionen weiter optimiert worden sind.

Inoue et al. <sup>90</sup> hingegen bestimmten die Sensitivität und Spezifität der Typ 1-MNV-Detektion mittels OCTA einerseits anhand von OCTA-En-Face-Bildern allein und andererseits kombiniert mit Informationen aus dem Struktur-OCT. Es wurde das Optovue AngioVue-OCTA-Gerät verwendet und in Fällen von Segmentierungsfehlern wurde eine vollständige manuelle Korrektur der Segmentierungslinien durchgeführt. Die Referenz für ihre Ergebnisse stellte eine Zusammenschau aus FA und Informationen aus dem Struktur-OCT dar. Es zeigte sich, dass die Sensitivität bei der alleinigen Begutachtung von OCTA-En-Face-Bildern bei 67% lag und in Kombination mit Informationen aus dem Struktur-OCT auf 86% erhöht werden konnte. Dieses Ergebnis verdeutlicht, dass die gemeinsame Begutachtung von Struktur-OCT und En-Face-Bild sinnvoll und notwendig ist und eine nicht-invasive Alternative der Diagnostik und Überwachung von Typ-1-MNV darstellt. Im Vergleich zu unseren Ergebnissen ist die Sensitivität bei der alleinigen Betrachtung von En-Face-Bildern trotz der aufwändigen manuellen Nachsegmentierung von Fehlern geringer. In unsere Studie wurden jedoch alle MNV-Typen mit einbezogen, ein möglicher Grund könnte eine erschwerte Identifikation von Typ 1-MNV im Gegensatz zu Typ 2-MNV in der OCTA sein.

Diese Vermutung deckt sich mit den Ergebnissen von Soomro et al. <sup>93</sup>, deren Studienergebnisse zeigten, dass die OCTA in der Detektion von Typ 1-MNV bei neovaskulärer AMD (nAMD) nur eine Sensitivität von 47% erreichen konnte, bei der Erkennung einer Typ 2-MNV hingegen eine Sensitivität von 100%, somit also der FA in der Diagnostik von Typ 2-MNV sogar überlegen war. Soomro und Kollegen vergleichen in ihrem Daten-Set die Identifikation einer MNV bei nAMD mittels OCTA mit der anhand von multimodaler Bildgebung, bestehend aus FA, ICG und Struktur-OCT. Für die Erstellung der OCTA-En-Face-Bilder wurde das Heidelberg Spectralis OCTA-Gerät verwendet und zudem von einer ähnlichen manuellen Modifikation wie bei uns Gebrauch gemacht, um einen Einschluss MNV-suspekter Bereiche zur erreichen. Anders als bei uns wurden jedoch die OCTB-Scan- Informationen in die Auswertung mit einbezogen. Das Gesamtergebnis Sensitivität/Spezifität bei der OCTA ist ansonsten ungefähr vergleichbar, es wurden jeweils 71% und 81% erreicht. Des Weiteren

konnten Soomro et al. zeigen, dass bei verdächtigen Befunden im Struktur-OCT die Darstellung eines vaskulären Netzwerkes in der OCTA besser war als in der FA.

In der Studie von Gong et al.<sup>89</sup> wurde die diagnostische Genauigkeit der OCTA mit Optovue AngioVue bei nAMD ermittelt und mit der FA verglichen. Eine manuelle Feinjustierung zur kompletten Erfassung des MNV-verdächtigen Gewebes wurde ebenfalls durchgeführt, indem die Segmentierungslinien in den äußeren Bereich der inneren nukleären Schicht (INL) sowie auf die BM gelegt wurden. Unter Einbezug der Informationen aus dem Struktur-OCT konnten eine Sensitivität von 68% und eine Spezifität von 87% ermittelt werden, insgesamt ein schlechteres Ergebnis als bei uns, trotz der zusätzlichen Informationen aus dem Struktur OCT. Vergleichbar gute Ergebnisse konnten Soudean et al.<sup>92</sup> erzielen, die in ihrer Studie ebenfalls auf manuelle Modifikation setzten und dafür eine kleine Gruppe heterogener Grunderkrankungen von 16 Augen betrachteten. Es konnte unter Verwendung des Optovue AngioVue OCTA-Gerätes insgesamt eine Sensitivität von 86% und eine Spezifität von 90% erreicht werden, trotz eines unterschiedlichen Kompetenzniveaus der auswertenden klinischen Prüfärzte. Sie konnten zudem zeigen, dass die OCTA alleine betrachtet sensitiver in der Diagnostik einer MNV war als die FA alleine. Nachteil der hier gewählten manuellen Nachsegmentierungsmethode ist ihr relativ hoher Zeitaufwand, wohingegen wir schneller und mit einfacherer Handhabbarkeit ein ähnlich gutes Ergebnis erzielen konnten.

Noch bessere Ergebnisse legten Nikolopoulou et al.<sup>91</sup> offen, die Patienten mit nAMD in sein Daten-Set einschlossen und eine Sensitivität von 88% und eine Spezifität von 90% erreichten und zudem eine (fast) vollkommene Übereinstimmung in der Konkordanz mit FA darlegen konnte. Für die Erstellung der Daten wurde das Heidelberg Engineering OCTA-Gerät verwendet. Auch in dieser Studie lagen für die Auswertung der Bilder zusätzlich Informationen aus den Querschnitts-OCT-B-Scans vor. Ein weiterer Unterschied zu unserer Studie liegt darin, dass Nikolopoulou et al. ausschließlich AMD Patienten mit aktiver Neovaskularisation in das Daten-Set eingeschlossen haben. In unserer Studie wurden Patienten unterschiedlichster Grunderkrankung und mit aktiven und inaktiven Neovaskularisationen eingeschlossen. Staining Scars wurden bei uns in der FA als „MNV vorhanden“ bewertet, auch wenn diese mehr oder weniger fibrotischen Läsionen bei OCTA-Bildern zu fehlenden Flussinformationen führen können, und damit die Abbildung von MNV Gefäßstruktur im En-Face-Bild verhindert wird. Dies erklärt die Diskrepanz der Ergebnisse zwischen FA und OCTA im Bezug auf die Anwesenheit einer MNV.

Es gab generell einige Schwierigkeiten bei der Bewertung von strömungsführenden Bereichen, die aufgrund ihrer geringen Größe oder ihres diffusen Strömungsmusters keine klaren Gefäßstrukturen aufwiesen und daher zu einigen falsch negativen Befunden in der Bewertung der En-Face-Bilder führten.

Insgesamt war die Spezifität für den MNV-Nachweis bei allen Slabs unserer Kohorte hoch. Eine mögliche Erklärung für eine falsch positive Beurteilung der OCTA-En-Face-Bilder sind Projektionsartefakte von überlagernden Netzhautgefäßen auf hyperreflektierende Strukturen wie SHRM oder dem RPE. Zudem kann es zu einer Fehlinterpretation von Aderhautgefäßen als MNV in Gebieten mit geographischer Atrophie oder in Augen mit Segmentierungsfehlern kommen. Um solche Fehlinterpretationen zu vermeiden, wird empfohlen, das retinale Gefäßsystem sowie das choroidale Flussmuster mit dem Verdachtsbereich der MNV visuell zu vergleichen, indem man durch das gesamte OCTA-Volumenscan-En-Face-Bild scrollt.

#### **4.1 Einschränkungen und Stärken der Studie**

Wir hatten nur eine relativ geringe Stichprobengröße und alle Patienten standen aufgrund von klinischen Einschätzungen und/oder OCT-Bildern unter dem Verdacht einer möglichen MNV. Auch wenn wir zur Erhöhung der Anzahl in der Kontrollgruppe zusätzliche gesunde Partneraugen mit in die Studie aufgenommen haben, führt dies zu einer gewissen Selektionsverzerrung. Zudem waren die zugrundeliegenden Grunderkrankungen der in die Studie eingeschlossenen Patienten sehr heterogen, es wurden alle MNV-Typen mit einbezogen, ohne Berücksichtigung einer möglichen Vorbehandlung. Unterschiedliche MNV-Typen sind mittels OCTA auch verschieden gut zu identifizieren. Wie bereits erwähnt ist eine MNV vom Typ 1 insgesamt schwieriger mittels OCTA zu ermitteln als eine MNV vom Typ 2. Es gab zudem eine gewisse Lernkurve in der Bewertung der Bilder, wobei die Interpretation der Bilder mit der Zeit genauer wurde und sich dies wahrscheinlich auf die Ergebnisse auswirkte. Die Funktion der Entfernung von Projektionsartefakten war ausgeschaltet.

Zu den Stärken gehört, dass wir eine randomisierte, unabhängige und verblindete Einstufung der En-Face-Bilder durchführten, um die Reproduzierbarkeit zwischen den klinischen Prüfärzten hoch zu halten. Die OCTA-En-Face-Bilder wurden außerdem in zeitlichem Abstand zu den FA-Daten beurteilt, um Bestätigungsfehler zu vermeiden.

Gleichzeitig stellt die Heterogenität unserer Kohorte auch eine Stärke unserer Studie dar. Sie bildet den klinischen Alltag realistisch ab, es ist schließlich vorher nicht klar, welcher MNV-Typ zugrunde liegt, wenn es um die generelle Frage nach dem Vorhandensein einer MNV geht. Ein weiterer Vorteil unserer Studie ist die Einführung eines sinnvollen, benutzerdefinierten Ansatzes, der mit einfacher manueller Modifikation auskommt und trotzdem die Sensitivität bei der MNV-Identifikation mittels OCTA deutlich verbessert.

## 4. Literaturverzeichnis

1. Freund KB, Yannuzzi LA, Sorenson JA. Age-related macular degeneration and choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 1993; **115**(6): 786-91.
2. Grossniklaus HE, Green WR. Choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 2004; **137**(3): 496-503.
3. Bressler NM, Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy Study G. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: two-year results of 2 randomized clinical trials-tap report 2. *Arch Ophthalmol* 2001; **119**(2): 198-207.
4. Spaide RF, Jaffe GJ, Sarraf D, et al. Consensus Nomenclature for Reporting Neovascular Age-Related Macular Degeneration Data: Consensus on Neovascular Age-Related Macular Degeneration Nomenclature Study Group. *Ophthalmology* 2019.
5. Bressler SB. Introduction: Understanding the role of angiogenesis and antiangiogenic agents in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2009; **116**(10 Suppl): S1-7.
6. Kwak N, Okamoto N, Wood JM, Campochiaro PA. VEGF is major stimulator in model of choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; **41**(10): 3158-64.
7. Campochiaro PA. Ocular neovascularization. *J Mol Med (Berl)* 2013; **91**(3): 311-21.
8. Tobe T, Okamoto N, Viores MA, et al. Evolution of neovascularization in mice with overexpression of vascular endothelial growth factor in photoreceptors. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; **39**(1): 180-8.
9. Okamoto N, Tobe T, Hackett SF, et al. Transgenic mice with increased expression of vascular endothelial growth factor in the retina: a new model of intraretinal and subretinal neovascularization. *Am J Pathol* 1997; **151**(1): 281-91.
10. Campochiaro PA, Soloway P, Ryan SJ, Miller JW. The pathogenesis of choroidal neovascularization in patients with age-related macular degeneration. *Mol Vis* 1999; **5**: 34.
11. Ambati J, Ambati BK, Yoo SH, Ianchulev S, Adamis AP. Age-related macular degeneration: etiology, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Surv Ophthalmol* 2003; **48**(3): 257-93.
12. Gass JD. Pathogenesis of disciform detachment of the neuroepithelium. *Am J Ophthalmol* 1967; **63**(3): Suppl:1-139.
13. Yannuzzi LA, Freund KB, Takahashi BS. Review of retinal angiomatous proliferation or type 3 neovascularization. *Retina* 2008; **28**(3): 375-84.
14. Fleckenstein M, Thiele S, Pfau M, Schmitz-Valckenberg S, Holz FG. [Dry Age-Related Macular Degeneration - Epidemiology and Classification]. *Klin Monbl Augenheilkd* 2019; **236**(9): 1068-75.
15. Young RW. Pathophysiology of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 1987; **31**(5): 291-306.
16. Suzuki M, Sato T, Spaide RF. Pseudodrusen subtypes as delineated by multimodal imaging of the fundus. *Am J Ophthalmol* 2014; **157**(5): 1005-12.
17. Curcio CA, Messinger JD, Sloan KR, McGwin G, Medeiros NE, Spaide RF. Subretinal drusenoid deposits in non-neovascular age-related macular degeneration: morphology, prevalence, topography, and biogenesis model. *Retina* 2013; **33**(2): 265-76.
18. Greferath U, Guymer RH, Vessey KA, Brassington K, Fletcher EL. Correlation of Histologic Features with In Vivo Imaging of Reticular Pseudodrusen. *Ophthalmology* 2016; **123**(6): 1320-31.

19. Li M, Dolz-Marco R, Huisingh C, et al. Clinicopathologic Correlation of Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration. *Retina* 2019; **39**(4): 802-16.
20. Curcio CA, Millican CL. Basal linear deposit and large drusen are specific for early age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1999; **117**(3): 329-39.
21. Ooto S, Vongkulsiri S, Sato T, Suzuki M, Curcio CA, Spaide RF. Outer retinal corrugations in age-related macular degeneration. *JAMA Ophthalmol* 2014; **132**(7): 806-13.
22. Balaratnasingam C, Cherepanoff S, Dolz-Marco R, et al. Cuticular Drusen: Clinical Phenotypes and Natural History Defined Using Multimodal Imaging. *Ophthalmology* 2018; **125**(1): 100-18.
23. Spaide RF, Curcio CA. Drusen characterization with multimodal imaging. *Retina* 2010; **30**(9): 1441-54.
24. Balaratnasingam C, Yannuzzi LA, Curcio CA, et al. Associations Between Retinal Pigment Epithelium and Drusen Volume Changes During the Lifecycle of Large Drusenoid Pigment Epithelial Detachments. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016; **57**(13): 5479-89.
25. Mitchell P, Liew G, Gopinath B, Wong TY. Age-related macular degeneration. *Lancet* 2018; **392**(10153): 1147-59.
26. Ferris FL, 3rd, Wilkinson CP, Bird A, et al. Clinical classification of age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2013; **120**(4): 844-51.
27. Pauleikhoff D, Holz FG. [Age-related macular degeneration. 1. Epidemiology, pathogenesis and differential diagnosis]. *Ophthalmologe* 1996; **93**(3): 299-315.
28. Pauleikhoff D, Knebel C, Peuser M, Wessing A. [Focal proliferations of retinal pigment epithelium. Risk factor in senile macular degeneration]. *Ophthalmologe* 1997; **94**(12): 882-8.
29. Cohen SY, Laroche A, Leguen Y, Soubrane G, Coscas GJ. Etiology of choroidal neovascularization in young patients. *Ophthalmology* 1996; **103**(8): 1241-4.
30. Moriyama M, Ohno-Matsui K, Futagami S, et al. Morphology and long-term changes of choroidal vascular structure in highly myopic eyes with and without posterior staphyloma. *Ophthalmology* 2007; **114**(9): 1755-62.
31. Cheung CMG, Arnold JJ, Holz FG, et al. Myopic Choroidal Neovascularization: Review, Guidance, and Consensus Statement on Management. *Ophthalmology* 2017.
32. Aguilar JP, Green WR. Choroidal rupture. A histopathologic study of 47 cases. *Retina* 1984; **4**(4): 269-75.
33. Subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Guidelines for evaluation and treatment in the macular photocoagulation study. Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol* 1991; **109**(9): 1242-57.
34. Gross JG, King LP, de Juan E, Jr., Powers T. Subfoveal neovascular membrane removal in patients with traumatic choroidal rupture. *Ophthalmology* 1996; **103**(4): 579-85.
35. Neri P, Lettieri M, Fortuna C, Manoni M, Giovannini A. Inflammatory choroidal neovascularization. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2009; **16**(4): 245-51.
36. Krill AE, Archer D. Choroidal neovascularization in multifocal (presumed histoplasmin) choroiditis. *Arch Ophthalmol* 1970; **84**(5): 595-604.
37. Fine SL, Owens SL, Haller JA, Knox DL, Patz A. Choroidal neovascularization as a late complication of ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol* 1981; **91**(3): 318-22.
38. Cornish KS, Lim LT, Imrie F. Management of inflammatory choroidal neovascularization (CNV) secondary to punctate inner choroidopathy in a young female of childbearing age with intra-vitreous ranibizumab and half-fluence photodynamic therapy (PDT) - a holistic approach. *Semin Ophthalmol* 2012; **27**(1-2): 29-32.

39. Liu B, Faia L, Hu M, Nussenblatt RB. Pro-angiogenic effect of IFN $\gamma$  is dependent on the PI3K/mTOR/translational pathway in human retinal pigmented epithelial cells. *Mol Vis* 2010; **16**: 184-93.
40. Dhingra N, Kelly S, Majid MA, Bailey CB, Dick AD. Inflammatory choroidal neovascular membrane in posterior uveitis-pathogenesis and treatment. *Indian J Ophthalmol* 2010; **58**(1): 3-10.
41. Weng S, Mao L, Yu S, Gong Y, Cheng L, Chen X. Detection of Choroidal Neovascularization in Central Serous Chorioretinopathy Using Optical Coherence Tomographic Angiography. *Ophthalmologica* 2016; **236**(2): 114-21.
42. Spaide RF, Campeas L, Haas A, et al. Central serous chorioretinopathy in younger and older adults. *Ophthalmology* 1996; **103**(12): 2070-9; discussion 9-80.
43. Daruich A, Matet A, Dirani A, et al. Central serous chorioretinopathy: Recent findings and new physiopathology hypothesis. *Prog Retin Eye Res* 2015; **48**: 82-118.
44. Peiretti E, Caminiti G, Serra R, Querques L, Pertile R, Querques G. Anti-Vegf Therapy Versus Photodynamic Therapy in the Treatment of Choroidal Neovascularization Secondary to Central Serous Chorioretinopathy. *Retina* 2017.
45. Mantyjarvi M, Laitinen T. Normal values for the Pelli-Robson contrast sensitivity test. *J Cataract Refract Surg* 2001; **27**(2): 261-6.
46. Mathew R, Sivaprasad S. Environmental Amsler test as a monitoring tool for retreatment with ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Eye (Lond)* 2012; **26**(3): 389-93.
47. Mansour AM, Mackensen F, Arevalo JF, et al. Intravitreal bevacizumab in inflammatory ocular neovascularization. *Am J Ophthalmol* 2008; **146**(3): 410-6.
48. Do DV. Detection of new-onset choroidal neovascularization. *Curr Opin Ophthalmol* 2013; **24**(3): 244-7.
49. Gess AJ, Fung AE, Rodriguez JG. Imaging in neovascular age-related macular degeneration. *Semin Ophthalmol* 2011; **26**(3): 225-33.
50. Sulzbacher F, Kiss C, Munk M, Deak G, Sacu S, Schmidt-Erfurth U. Diagnostic evaluation of type 2 (classic) choroidal neovascularization: optical coherence tomography, indocyanine green angiography, and fluorescein angiography. *Am J Ophthalmol* 2011; **152**(5): 799-806 e1.
51. Stanga PE, Lim JI, Hamilton P. Indocyanine green angiography in chorioretinal diseases: indications and interpretation: an evidence-based update. *Ophthalmology* 2003; **110**(1): 15-21; quiz 2-3.
52. Guyer DR, Yannuzzi LA, Slakter JS, et al. Classification of choroidal neovascularization by digital indocyanine green videoangiography. *Ophthalmology* 1996; **103**(12): 2054-60.
53. Pozarowska D, Pozarowski P. The era of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs in ophthalmology, VEGF and anti-VEGF therapy. *Cent Eur J Immunol* 2016; **41**(3): 311-6.
54. Lanzetta P, Cruess AF, Cohen SY, et al. Predictors of visual outcomes in patients with neovascular age-related macular degeneration treated with anti-vascular endothelial growth factor therapy: post hoc analysis of the VIEW studies. *Acta Ophthalmol* 2018; **96**(8): e911-e8.
55. Schmidt-Erfurth U. [Photodynamic therapy. Minimally invasive treatment of choroidal neovascularization]. *Ophthalmologe* 1998; **95**(10): 725-31.
56. Chen Y, Sharma T, Li X, et al. RANIBIZUMAB VERSUS VERTEPORFIN PHOTODYNAMIC THERAPY IN ASIAN PATIENTS WITH MYOPIC CHOROIDAL NEOVASCULARIZATION: BRILLIANCE, a 12-Month, Randomized, Double-Masked Study. *Retina* 2019; **39**(10): 1985-94.

57. Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Results of a randomized clinical trial. Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol* 1991; **109**(9): 1220-31.
58. Laser photocoagulation for juxtafoveal choroidal neovascularization. Five-year results from randomized clinical trials. Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol* 1994; **112**(4): 500-9.
59. Occult choroidal neovascularization. Influence on visual outcome in patients with age-related macular degeneration. Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol* 1996; **114**(4): 400-12.
60. Gass JD. Biomicroscopic and histopathologic considerations regarding the feasibility of surgical excision of subfoveal neovascular membranes. *Am J Ophthalmol* 1994; **118**(3): 285-98.
61. Grossniklaus HE, Gass JD. Clinicopathologic correlations of surgically excised type 1 and type 2 submacular choroidal neovascular membranes. *Am J Ophthalmol* 1998; **126**(1): 59-69.
62. Freund KB, Zweifel SA, Engelbert M. Do we need a new classification for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration? *Retina* 2010; **30**(9): 1333-49.
63. Chang TS, Freund KB, de la Cruz Z, Yannuzzi LA, Green WR. Clinicopathologic correlation of choroidal neovascularization demonstrated by indocyanine green angiography in a patient with retention of good vision for almost four years. *Retina* 1994; **14**(2): 114-24.
64. Gelissen F, Inhoffen W, Schneider U, Stroman GA, Kreissig I. Indocyanine green videoangiography of occult choroidal neovascularization: a comparison of scanning laser ophthalmoscope with high-resolution digital fundus camera. *Retina* 1998; **18**(1): 37-43.
65. Booij JC, Baas DC, Beisekeeva J, Gorgels TG, Bergen AA. The dynamic nature of Bruch's membrane. *Prog Retin Eye Res* 2010; **29**(1): 1-18.
66. Yannuzzi LA, Sorenson J, Spaide RF, Lipson B. Idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy (IPCV). *Retina* 1990; **10**(1): 1-8.
67. Cheung CM, Laude A, Wong W, et al. Improved Specificity of Polypoidal Choroidal Vasculopathy Diagnosis Using a Modified Everest Criteria. *Retina* 2015; **35**(7): 1375-80.
68. Cheung CMG, Lai TYY, Teo K, et al. Polypoidal Choroidal Vasculopathy: Consensus Nomenclature and Non-Indocyanine Green Angiograph Diagnostic Criteria from the Asia-Pacific Ocular Imaging Society PCV Workgroup. *Ophthalmology* 2021; **128**(3): 443-52.
69. Gelissen F, Inhoffen W, Schneider U, Stroman G, Kreissig I. Indocyanine green angiography in classic choroidal neovascularization. *Jpn J Ophthalmol* 1998; **42**(4): 300-3.
70. Yannuzzi LA, Negrao S, Iida T, et al. Retinal angiomatous proliferation in age-related macular degeneration. *Retina* 2001; **21**(5): 416-34.
71. Fercher AF. Optical coherence tomography - development, principles, applications. *Z Med Phys* 2010; **20**(4): 251-76.
72. Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. *Science* 1991; **254**(5035): 1178-81.
73. de Bruin DM, Burnes DL, Loewenstein J, et al. In vivo three-dimensional imaging of neovascular age-related macular degeneration using optical frequency domain imaging at 1050 nm. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; **49**(10): 4545-52.
74. Jia Y, Bailey ST, Wilson DJ, et al. Quantitative optical coherence tomography angiography of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2014; **121**(7): 1435-44.

75. de Carlo TE, Romano A, Waheed NK, Duker JS. A review of optical coherence tomography angiography (OCTA). *Int J Retina Vitreous* 2015; **1**: 5.
76. Yu S, Lu J, Cao D, et al. The role of optical coherence tomography angiography in fundus vascular abnormalities. *BMC Ophthalmol* 2016; **16**: 107.
77. Novais EA, Adhi M, Moulton EM, et al. Choroidal Neovascularization Analyzed on Ultrahigh-Speed Swept-Source Optical Coherence Tomography Angiography Compared to Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Angiography. *Am J Ophthalmol* 2016; **164**: 80-8.
78. Miller AR, Roisman L, Zhang Q, et al. Comparison Between Spectral-Domain and Swept-Source Optical Coherence Tomography Angiographic Imaging of Choroidal Neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017; **58**(3): 1499-505.
79. de Carlo TE, Bonini Filho MA, Chin AT, et al. Spectral-domain optical coherence tomography angiography of choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 2015; **122**(6): 1228-38.
80. Costanzo E, Cohen SY, Miere A, et al. Optical Coherence Tomography Angiography in Central Serous Chorioretinopathy. *J Ophthalmol* 2015; **2015**: 134783.
81. Bonini Filho MA, de Carlo TE, Ferrara D, et al. Association of Choroidal Neovascularization and Central Serous Chorioretinopathy With Optical Coherence Tomography Angiography. *JAMA Ophthalmol* 2015; **133**(8): 899-906.
82. Roisman L, Zhang Q, Wang RK, et al. Optical Coherence Tomography Angiography of Asymptomatic Neovascularization in Intermediate Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 2016; **123**(6): 1309-19.
83. Campochiaro PA. Retinal and choroidal neovascularization. *J Cell Physiol* 2000; **184**(3): 301-10.
84. Spaide RF, Fujimoto JG, Waheed NK. Image Artifacts in Optical Coherence Tomography Angiography. *Retina* 2015; **35**(11): 2163-80.
85. Chen FK, Viljoen RD, Bukowska DM. Classification of image artefacts in optical coherence tomography angiography of the choroid in macular diseases. *Clin Exp Ophthalmol* 2016; **44**(5): 388-99.
86. Lang GE, Enders C, Loidl M, Lang GK, Werner JU. [Accurate OCT-angiography Interpretation - Detection and Exclusion of Artifacts]. *Klin Monbl Augenheilkd* 2017; **234**(9): 1109-18.
87. Coscas G, Lupidi M, Coscas F. Image Analysis of Optical Coherence Tomography Angiography. *Dev Ophthalmol* 2016; **56**: 30-6.
88. Say EAT, Ferenczy S, Magrath GN, Samara WA, Khoo CTL, Shields CL. IMAGE QUALITY AND ARTIFACTS ON OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY: Comparison of Pathologic and Paired Fellow Eyes in 65 Patients With Unilateral Choroidal Melanoma Treated With Plaque Radiotherapy. *Retina* 2017; **37**(9): 1660-73.
89. Gong J, Yu S, Gong Y, Wang F, Sun X. The Diagnostic Accuracy of Optical Coherence Tomography Angiography for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Comparison with Fundus Fluorescein Angiography. *J Ophthalmol* 2016; **2016**: 7521478.
90. Inoue M, Jung JJ, Balaratnasingam C, et al. A Comparison Between Optical Coherence Tomography Angiography and Fluorescein Angiography for the Imaging of Type 1 Neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016; **57**(9): OCT314-23.
91. Nikolopoulou E, Lorusso M, Micelli Ferrari L, et al. Optical Coherence Tomography Angiography versus Dye Angiography in Age-Related Macular Degeneration: Sensitivity and Specificity Analysis. *Biomed Res Int* 2018; **2018**: 6724818.

92. 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. *Int Ophthalmol* 2017.
93. Soomro T, Talks J, Medscape. The use of optical coherence tomography angiography for detecting choroidal neovascularization, compared to standard multimodal imaging. *Eye (Lond)* 2018; **32**(4): 661-72.