

Aus der Augenklinik und Poliklinik der  
Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Anselm Kampik

Die Anwendung des Heidelberg Retina Tomograph II unter Verwendung des  
Retina-Moduls zur Ermittlung von Normalwerten an gesunden Augen und zur  
Diagnostik ödematöser Netzhauterkrankungen des Menschen

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Florian Mayer  
aus  
Ellwangen/Jagst

2005

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Th. A. Berninger

Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. Künzle

Priv. Doz. Dr. K. Radon

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: \_\_\_\_\_

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 20.10.2005

## Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung .....	1
1.1.	Ziel der Untersuchung .....	5
2.	Der Heidelberg Retina Tomograph II (HRT II) .....	6
2.1.	Gerätekomponenten .....	6
2.2.	Funktionsprinzip .....	7
2.3.	Anwendungsprogramm "Heidelberg Eye Explorer" .....	10
2.4.	Klinische Anwendungsgebiete .....	10
3.	Das Retina-Modul .....	11
3.1.	Theoretische Grundlagen .....	11
3.2.	Ödemindex .....	16
4.	Praktische Anwendung des Retina-Moduls des Heidelberg Retina Tomograph II .....	17
4.1.	Auswertung .....	18
5.	Probandenauswahl und Methodik .....	27
5.1.	Kollektiv gesunder Probanden .....	28
5.2.	Bildauswahl .....	29
5.3.	Normalwerte für den Ödemindex .....	30
6.	Anwendung bei klinisch definierten Krankheitsbildern .....	37
6.1.	Chorioretinopathia centralis serosa .....	37
6.2.	Diabetische Makulopathie .....	45
6.3.	Zystoides Makulaödem .....	52
6.4.	Altersbezogene Makuladegeneration (exsudative Form) .....	59
6.5.	Verlaufskontrolle eines Makulaödems .....	66
7.	Diskussion .....	69
8.	Zusammenfassung .....	79
9.	Literaturverzeichnis .....	80
10.	Danksagung .....	84
11.	Lebenslauf .....	85

## 1. Einleitung

In der augenärztlichen Praxis spielt die Diagnostik und Therapie von Netzhauterkrankungen eine zentrale Rolle. Bei der statistischen Häufigkeitsverteilung der Erblindungsursachen steht in den Industrieländern an erster Stelle die Altersbezogene Makuladegeneration mit 35%, gefolgt von der Diabetischen Retinopathie mit 15%. Weitere Erblindungsursachen sind das Glaukom (12%), die tapetoretinalen Degenerationen (7%) und die Optikusatrophie (6%) [3, 14, 18].

Bei der Altersbezogenen Makuladegeneration bleibt das Orientierungsvermögen regelmäßig erhalten, die zentrale Sehschärfe sinkt jedoch soweit ab, dass per definitionem die verbleibende Sehschärfe einer Erblindung im Sinne des Gesetzes entspricht. Da die Altersbezogene Makuladegeneration bei Menschen erst jenseits des 50. Lebensjahr manifest wird, trägt zu der hohen Inzidenz die erhöhte Lebenserwartung bei. Lag nach Angaben der WHO die Lebenserwartung um 1900 bei etwa 40 Jahren, betrug sie im Jahr 2000 etwa 80 Jahre. Für die Vereinigten Staaten wurde ermittelt, dass bis zum Jahr 2020 mit einer Verdreifachung der Anzahl der Personen zu rechnen ist, die älter als 85 Jahre alt sind. Von diesen Menschen werden etwa 30% Zeichen einer Altersbezogenen Makuladegeneration aufweisen [9].

Der Diabetes mellitus ist die häufigste Erblindungsursache bei Menschen im erwerbsfähigen Alter zwischen 30 und 60 Jahren. Diabetiker haben ein bis zu 20fach erhöhtes Risiko einer Erblindung gegenüber Nichtdiabetikern [28]. Die Hälfte aller erblindeten Diabetiker versterben innerhalb von 4 Jahren nach der Erblindung. Die zunehmende Erblindungstendenz beruht in erster Linie auf der höheren Lebenserwartung der Patienten auf Grund der besseren medizinischen Versorgung, der Therapie und der häufigeren Vererbung der Erkrankung [10].

Netzhauterkrankungen mit Beteiligung der Stelle des schärfsten Sehens, der Makula, verursachen bereits in frühen Krankheitsstadien subjektive Sehstörungen, wie z.B. Verzerrtsehen (Metamorphopsien). Ohne entsprechende Behandlung können Makulaerkrankungen bereits nach kurzer Krankheitsdauer zur hochgradigen Sehminderung führen. Verantwortlich dafür ist meist eine ödematöse Schwellung der

zentralen Netzhaut. Ursächlich für ein Makulaödem ist ein Zusammenbruch der Blut-Netzhaut-Schranke. Beim diabetischen Makulaödem führt eine länger dauernde Hyperglykämie zu einer Schädigung der Blut-Netzhaut-Schranke mit der Zunahme der Permeabilität des Gefäßendothels durch Verdickung der Basalmembran, dem Verlust von Perizyten und der Steigerung des transzellulären Transports durch die Endothelzellschicht [24]. Dadurch resultiert ein anhaltender fokaler oder diffuser Übertritt von Flüssigkeit in den extrazellulären Raum der Netzhaut (Leckage). Diese Flüssigkeit verursacht klinisch in frühen Krankheitsphasen ein diffuses Makulaödem, später auch ein zystoides Makulaödem oder auch eine seröse Abhebung des retinalen Pigmentepithels [22, 36].

Makulaödeme können bei diskreter Ausdehnung klinisch nur sehr schwierig diagnostiziert werden. Sie sind bei stärkerer Ausbildung als sog. signifikantes Makulaödem definiert [8]. Für die Diagnostik ödematöser Netzhauterkrankungen im Makulagebiet stehen dem Augenarzt verschiedene Methoden zur Verfügung. Neben der direkten bzw. indirekten Spiegelung des Augenhintergrundes (Ophthalmoskopie) mittels Lichtquelle und Lupe und der Anwendung von Amsler-Karten, können auch apparative Techniken im rotfreien Licht, mit Echographie sowie mit der Fluoreszein-Angiographie die Diagnosestellung ermöglichen. Nachteile dieser Verfahren liegen entweder im hohen technischen Aufwand, in der fehlenden Möglichkeit zur stereoskopischen Beurteilung oder im Fehlen einer Beurteilung der dynamischen Prozesse [11]. Lediglich die Fluoreszein-Angiographie erlaubt mittels Speicherung der Bilder auf Filmstreifen oder auf digitalem Medium eine objektive Verlaufsdokumentation. Dabei ist die reproduzierbare Verlaufsdokumentation entscheidend, um Veränderungen des Makulaödems über die Zeit zu registrieren bzw. einen Therapieerfolg zu kontrollieren. Die Fluoreszein-Angiographie ist ein invasives Verfahren, bei dem dem Untersuchten ein wasserlöslicher Farbstoff mit dem Risiko einer Bolusinjektion und der Gefahr einer allergischen Reaktion bis hin zum anaphylaktischen Schock injiziert wird.

Bis vor wenigen Jahren waren die Therapiemöglichkeiten der Netzhauterkrankungen sehr eingeschränkt. Heute stehen neue Techniken wie die Photodynamische Therapie (PDT) oder die intraokulare Steroidapplikation (Triamcinolon-Injektion) zur Verfügung. Aufgrund dieser neuen therapeutischen Ansatzpunkte kommt der Früherkennung der ödematösen Netzhauterkrankungen eine besondere Bedeutung zu.

Neuere EDV-gestützte Untersuchungstechniken verbessern die biomorphologische Untersuchung der Netzhaut. Hierzu stehen als optische tomographische Techniken die optische Kohärenztomographie (OCT) und Scanning-Laser-Verfahren wie die Heidelberg Retina Tomographie (HRT) zur Verfügung. Mit beiden Techniken können krankhafte Veränderungen der Netzhaut und der Makula quantitativ und zweidimensional (OCT) bzw. dreidimensional (HRT) erfasst werden. Die Auswertung der unmittelbar zur Verfügung stehenden Daten erlaubt eine objektive Verlaufsbeurteilung des Krankheitsbildes [12].

Gerade bei langsam fortschreitenden Krankheitsbildern der Netzhaut sind die Verlaufsbeurteilungen für den Augenarzt besonders wichtig, um die sich über mehrere Jahre erstreckenden Veränderungen frühzeitig erkennen zu können. Auch um den Erfolg einer eingeleiteten Therapie qualitativ und quantitativ beurteilen zu können, sind Verlaufskontrollen mittels EDV-gestützten Methoden unerlässlich.

Der Heidelberg Retina Tomograph II ist ein konfokales Scanning-Laser-Mikroskop, das bisher ausschließlich für die biomorphologische Untersuchung des Sehnervenkopfes (Papilla nervi optici, Papille) verwendet wurde. Vor allem im Rahmen der modernen Diagnostik des Glaukoms wird neben der Messung des Augeninnendruckes (Tonometrie), der Gesichtsfelduntersuchung (Perimetrie), der Untersuchung des Kammerwinkels (Gonioskopie) und der ophthalmoskopischen Beurteilung des Sehnervenkopfes in zunehmendem Maße die reproduzierbare Vermessung der Papillenmorphologie mit dem Heidelberg Retina Tomograph II durchgeführt. Beim Einsatz des Heidelberg Retina Tomograph II ermöglicht das Glaukom-Modul mit dem Anwendungsprogramm "Heidelberg Eye Explorer" eine

dreidimensionale Darstellung des Sehnervenkopfes, die Flächenbestimmung von Papillengröße und Aushöhlung (Exkavation) des Nervenfasertrichters, die Aufdeckung von Nervenfaserverletzungen in mehreren Segmenten und eine Vielzahl von Relationen morphometrischer Ergebnisse. Die Ergebnisse können individuell, aber auch im Vergleich zu Altersbezogenen Vergleichsgruppen bewertet werden.

Durch die Vielseitigkeit seiner Messmöglichkeiten und durch seine einfache Handhabung hat sich der Heidelberg Retina Tomograph II zur klinischen Routinediagnostik für die Papillenmorphologie und zur Verlaufskontrolle glaukomatöser Veränderungen am Sehnerv etabliert [2].

Dem Heidelberg Retina Tomograph II wurde kürzlich ein Retina-Modul zur verbesserten Darstellung und Objektivierung klinisch auffälliger Netzhautveränderungen angefügt. Bisher fehlen jedoch Berichte über die klinische Relevanz des Retina-Moduls bei der Diagnostik ödematöser Netzhauterkrankungen.

## 1.1. Ziel der Untersuchung

Für die Diagnostik und somit für die Früherkennung von ödematösen Netzhauterkrankungen steht mit dem Heidelberg Retina Tomograph II eine neue Untersuchungsmethode zur Verfügung, die sich bereits bei anderen Fragestellungen, speziell der Glaukomvorsorge, als Standard etabliert hat. Die Früherkennung ist von besonders großer Bedeutung, da meist nur in einem frühen Stadium dank neuer therapeutischer Möglichkeiten ein Fortschreiten der Netzhauterkrankungen verhindert werden kann.

Mit der vorliegenden Untersuchung werden mit Hilfe des neuen Retina-Moduls des Heidelberg Retina Tomograph II gesunde Probanden und Patienten mit Netzhauterkrankungen und einem Makulaödem untersucht. Für die Beurteilung der Ausprägung eines Makulaödems wurde als Messgröße im Anwendungsprogramm der so genannte Ödemindex eingeführt. Bisher erfolgte noch keine Normierung dieses Ödemindex. Dies ist aber Voraussetzung, um ermittelte Werte bei Netzhauterkrankungen mit Ödem bewerten zu können. In einem ersten Schritt wurden deshalb die Normalwerte des Ödemindex der Makularegion an einem Kollektiv augengesunder Probanden ermittelt.

In einem zweiten Schritt wurden die Ödemindizes von mehreren Kollektiven mit unterschiedlichen Netzhauterkrankungen, die durch ein Ödem charakterisiert sind, gewonnen. Die Ergebnisse wurden mit den Normalwerten der augengesunden Probanden verglichen, um Hinweise auf die Sensitivität und Spezifität der Untersuchungsmethode zu erhalten.

## 2. Der Heidelberg Retina Tomograph II (HRT II)

Der Heidelberg Retina Tomograph II ist ein konfokales Laser-Scanning-System zur Aufnahme und Auswertung dreidimensionaler Bilddaten des hinteren Augenabschnittes.

### 2.1. Gerätekomponenten

Der Heidelberg Retina Tomograph II besteht aus den folgenden Komponenten (Abb. 1):

1. Laser-Scanning-Kamera
2. Kamerahalterung mit integrierter Kinnstütze
3. Netzteil zur Stromversorgung der Kamera
4. Computer und Monitor
5. Anwendungsprogramm



Abb. 1: Komponenten des Heidelberg Retina Tomograph II bestehend aus Laser-Scanning-Kamera mit Kamerahalterung und integrierter Kinnstütze, Computer mit Anwendungsprogramm und Monitor.

Die Laser-Scanning-Kamera des Heidelberg Retina Tomograph II enthält die Laserquelle, das dreidimensionale Abtastungssystem, den lichtempfindlichen Detektor und die Steuerungselektronik. Bei der Laserquelle handelt es sich um einen Diodenlaser mit einer Wellenlänge von 670 nm. Der Laserstrahl tritt aus dem Objektiv an der Kameravorderseite aus. Die Laser-Scanning Kamera wird auf einer speziellen Halterung befestigt, die zusammen mit einer ergonomisch geformten Kinnstütze eine ermüdungsfreie Untersuchung der Patienten erlaubt. Der Heidelberg Retina Tomograph II ist mit einem PC/AT kompatiblen Computer verbunden, der die von der Kamera stammenden Bilddaten aufzeichnet und die Bildanalyse durchführt. Hierfür müssen spezielle Hardwarekomponenten (Steckkarten), sowie das Anwendungsprogramm für den Heidelberg Retina Tomograph II installiert sein.

Das Anwendungsprogramm fordert den Benutzer zur Eingabe epidemiologischer Daten auf, überprüft den Aufnahmeprozess und dessen Qualität, speichert, analysiert und dokumentiert die aufgenommenen Bilddaten [16].

## 2.2 Funktionsprinzip

Bei konfokalen Laser-Scanning-Systemen erfolgt die Bildaufnahme durch einen fokussierten Laserstrahl, der mit Hilfe zweier schnell oszillierender Spiegel einen rechteckigen, zweidimensionalen Bereich des Augenhintergrundes abtastet (Abb. 2).

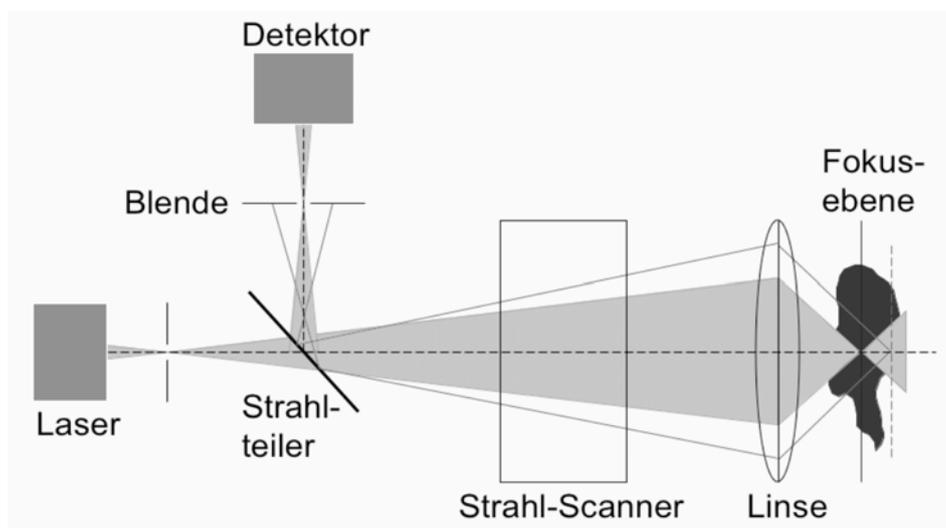


Abb. 2: Komponenten eines konfokalen Laser-Scanning-Systems mit Strahlengang.

Das von jedem abgetasteten Punkt reflektierte Licht wird von einem empfindlichen Detektor gemessen. Aufgrund des konfokalen optischen Aufbaus kann nur Licht aus einem engen Tiefenbereich um die eingestellte Fokalebene den Detektor erreichen. Licht, das von außerhalb dieses Bereiches reflektiert wird, wird weitgehend unterdrückt. Daher kann ein zweidimensionales, konfokales Bild als optischer Schnitt durch das Objekt in Höhe der Fokalebene betrachtet werden. Werden mehrere Bilder aus unterschiedlichen Fokalebene aufgenommen, dann bildet ihre Überlagerung ein schichtweise dreidimensionales Bild des untersuchten Objektes (Abb. 3). Diese Aufnahmetechnik wird als "Laser-Scanning-Tomographie" bezeichnet [35].

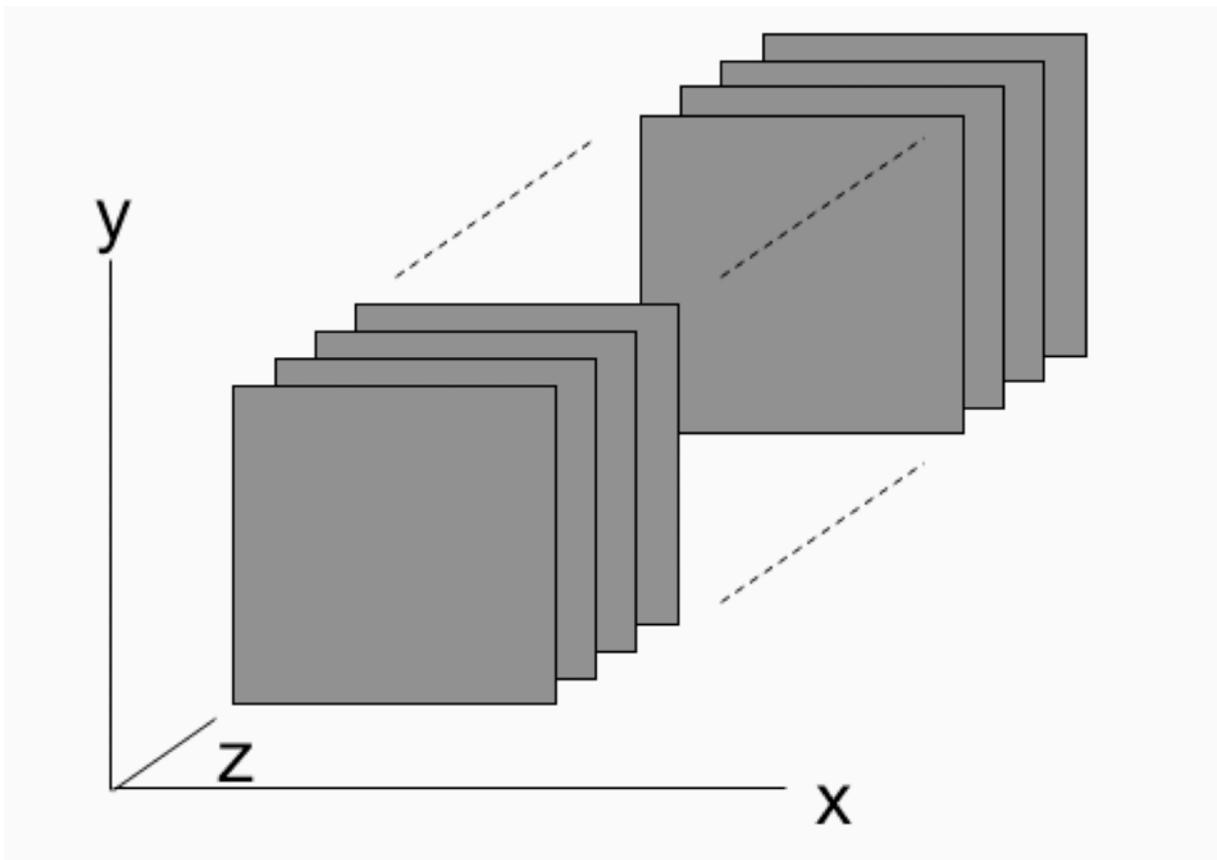


Abb. 3: Mehrere Abbildungen in unterschiedlichen Fokalebene erlauben durch ihre Überlagerung die Berechnung eines dreidimensionalen Bildes, abhängig vom Abstand der Fokalebene zueinander ("Laser-Scanning-Tomographie").

Dieses Funktionsprinzip wurde bereits früher zur Untersuchung des Augenhintergrundes am Menschen angewandt [30]. Aus der Helligkeitsverteilung des reflektierten Lichtes entlang der optischen Achse kann die Position der Oberfläche der Netzhaut für jeden beliebigen Punkt berechnet und in seiner Höhenlokalisierung als so genanntes "topographisches Bild" dargestellt werden. Das topographische Bild enthält die vollständige Information über die räumliche Form der lichtreflektierenden Oberfläche und ist damit auch zur quantitativen Auswertung dieser Form geeignet. Beim Heidelberg Retina Tomograph II wird das dreidimensionale Bild aus 16 bis 64 einzelnen konfokalen Bildern zusammengesetzt, wobei der Abstand zwischen zwei benachbarten Bildern  $1/16$  mm (= 0,06 mm) beträgt. Jedes einzelne Bild besteht aus  $384 \times 384$  Bildpunkten. Der Bildausschnitt beträgt  $15 \times 15$  Grad. Die berechnete Oberflächenstruktur (Topographie) errechnet sich aus  $384 \times 384$  voneinander unabhängigen Höhenmessungen, die unter Berücksichtigung der optischen Eigenschaften des untersuchten Auges absolut skaliert werden. Die Genauigkeit der Höhenmessung an jedem Punkt beträgt hierbei etwa  $20 \mu\text{m}$  (0,02 mm) [16]. Als klinisches Beispiel dient die Darstellung der zentralen Netzhaut eines menschlichen Auges (macula lutea) mit 24 konfokalen Bildern und einem Tiefenabstand der Bilder von je 0,06 mm (Abb. 4).

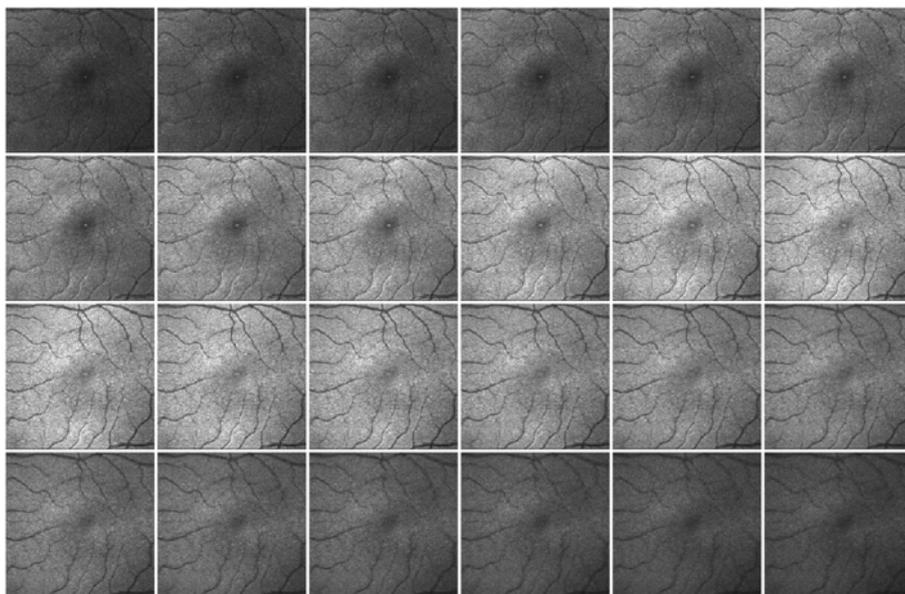


Abb. 4: Klinisches Beispiel einer konfokalen Darstellung der normalen Makula eines menschlichen Auges mit 24 Abbildungen unterschiedlicher Abtasthöhe.

### 2.3. Anwendungsprogramm "Heidelberg Eye Explorer"

Das Anwendungsprogramm "Heidelberg Eye Explorer" stellt alle grundlegenden Funktionen wie Datenbank, Verwaltung und Archivierung zur Verfügung. Die einzelnen Komponenten für den Heidelberg Retina Tomograph II können als Module in das Anwendungsprogramm "Heidelberg Eye Explorer" integriert werden. Sie werden benötigt zur Aufnahme, Betrachtung und Auswertung der dreidimensionalen Aufnahmen. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt stehen 2 Module zur Verfügung:

1. Glaukom-Modul (Version 1.7.0) zur quantitativen Messung, Bewertung und Verlaufskontrolle der dreidimensionalen Form des Sehnervenkopfes
2. Retina-Modul (Version 1.2.0) zur Diagnostik und Verlaufskontrolle von Ödemen der Netzhaut.

### 2.4. Klinische Anwendungsgebiete

Wichtigstes klinisches Anwendungsgebiet des Heidelberg Retina Tomograph II ist die Diagnostik und Verlaufskontrolle von Schädigungen des Sehnervenkopfes. Aus epidemiologischen Gründen steht die Verlaufsbeurteilung einer Schädigung durch den Grünen Star (Glaukom) ganz im Vordergrund. So zeigen Regressionsanalysen für das Verhältnis von Papillenfläche zur Exkavation (Cup/Disc-Ratio) mit hoher Sensitivität und Spezifität glaukomatöse Veränderungen im Frühstadium [37]. Daneben sind Veränderungen am Sehnervenkopf bei Durchblutungsstörungen, nach Verletzungen oder erhöhtem Hirndruck zuverlässig darstellbar.

### 3. Retina-Modul

#### 3.1. Theoretische Grundlagen

Mit dem Retina-Modul als zusätzliches Modul für das Anwendungsprogramm "Heidelberg Eye Explorer" wird eine Verbesserung der Diagnostik und Verlaufskontrolle bei ödematösen Netzhautveränderungen angestrebt. Das Retina-Modul ermöglicht die Aufnahme und Analyse dreidimensionaler Bilder des hinteren Augenpols mit einer Ausdehnung von 15 x 15 Grad. Das entspricht einem Quadrat mit einer Seitenlänge von etwa 4,6 mm und einer Fläche von etwa 21 mm<sup>2</sup>. Aus den gewonnenen Bildern wird eine so genannte Ödemkarte berechnet, die zur Diagnostik und Verlaufskontrolle von Netzhautödemen herangezogen werden kann.

Die Bildaufnahme mittels Retina-Modul beruht auf dem konfokalen Laser-Scanning-Prinzip. Dabei werden Serien von optischen Schnittbildern in unterschiedlich tiefen Bildebenen erzeugt. Auf die Netzhaut des menschlichen Auges übertragen ergibt eine derartige Serie ein schichtweise dreidimensionales Bild der Netzhautoberfläche im Sinne eines Reliefs. Ein solches Relief enthält an jedem Punkt (x,y) in den Bildebenen die Verteilung der reflektierten Lichtintensität entlang der z-Achse, das so genannte konfokale Intensitätsprofil (Abb. 5).

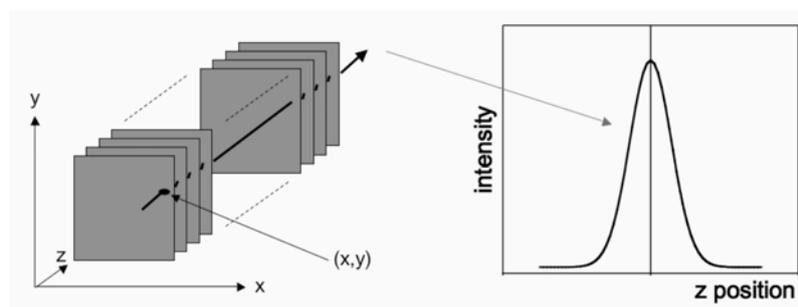


Abb. 5: Durch schichtweises Abtasten und Messung der jeweiligen reflektierten Lichtintensität kann am Maximum des konfokalen Intensitätsprofils die Höhe einer untersuchten Oberfläche ermittelt werden. Das Intensitätsprofil (rechts) entsteht durch Messung der Intensitäten an jedem Punkt (x,y) entlang der z-Achse.

Definitionsgemäß wird die Breite des Intensitätsprofils ( $w$ ) (Abb. 7) stets in der halben Profilhöhe gemessen. Aufgrund der begrenzten numerischen Apertur beträgt die mittlere Breite des konfokalen Intensitätsprofils am normalen menschlichen Auge etwa  $300\ \mu\text{m}$ . Die höchste Reflexion eines eingestrahlichten punktförmigen Laserlichtes entsteht an der Grenzfläche des Glaskörpers zur Netzhautoberfläche. Anatomisch entspricht dieser Reflexionszone die Membrana limitans interna (ILM, Abb. 6) [29]. Der ansteigende Schenkel des Intensitätsprofils repräsentiert das Streulicht des einfallenden Laserstrahls vor der Fokalebene, die der Lage der Membrana limitans interna (ILM) entspricht. Die Position des Maximums des konfokalen Intensitätsprofils definiert die Höhenlage der Netzhautoberfläche. Im Falle einer normalen Netzhaut ist das konfokale Intensitätsprofil leicht asymmetrisch, mit einer etwas längeren abfallenden Flanke innerhalb der Nervenfaserschicht der Netzhaut. Der Grund dafür ist Streulicht aus tieferen Schichten der Netzhaut, das sich zu dem hohen Reflex der Membrana limitans interna addiert (Abb. 7).

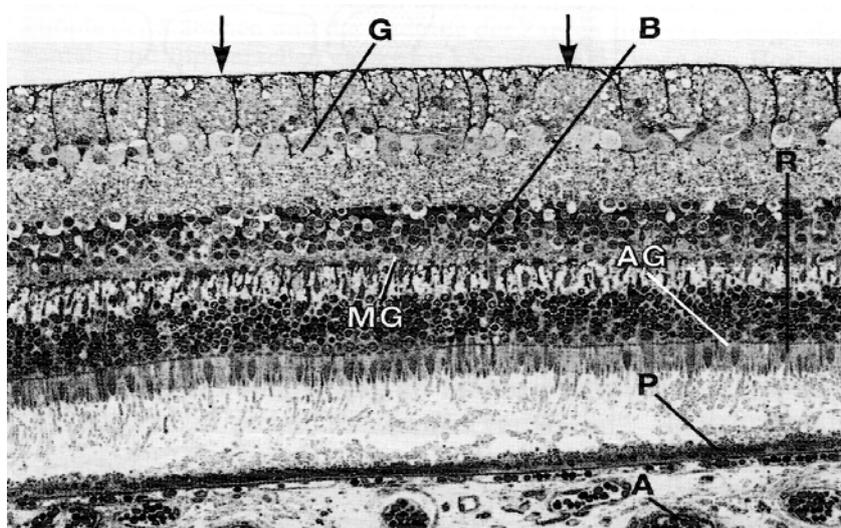


Abb. 6: Histologischer Schnitt durch die normale menschliche Netzhaut. Membrana limitans interna (Pfeile); Ganglienzellschicht (G); bipolare Schicht (B); mittlere (MG) und äußere Grenzmembran (AG); Kerne der retinalen Rezeptoren in der äußeren Körnerschicht (R); retinales Pigmentepithel (P); Aderhaut (A).

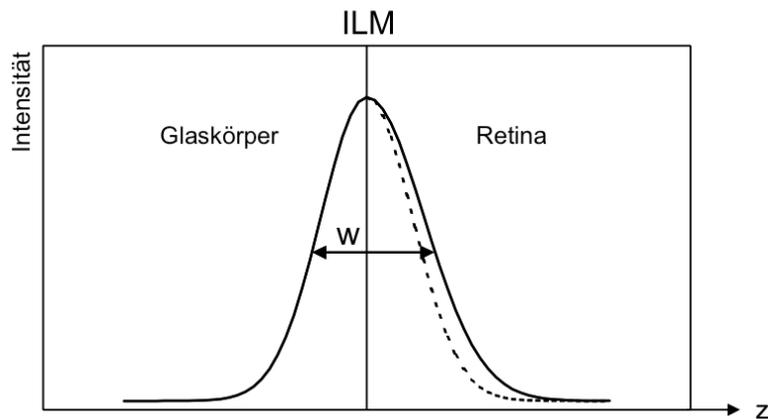


Abb. 7: Intensitätsverteilung des reflektierten Laserstrahls von der Netzhautoberfläche mit breiterem abfallenden Schenkel aufgrund des Streulichtes aus den tieferen Netzhautschichten.

Im Falle eines Ödems wird sehr viel mehr Licht aus tieferen Strukturen der Netzhaut gestreut. Die Flanke des konfokalen Intensitätsprofils in tieferen Schichten wird dadurch deutlich länger, das Profil wird asymmetrisch und breiter. Gleichzeitig führt eine Änderung des Brechungsindex an der Netzhautoberfläche zu einer Abnahme der Reflektivität an der Membrana limitans interna (Abb. 8).

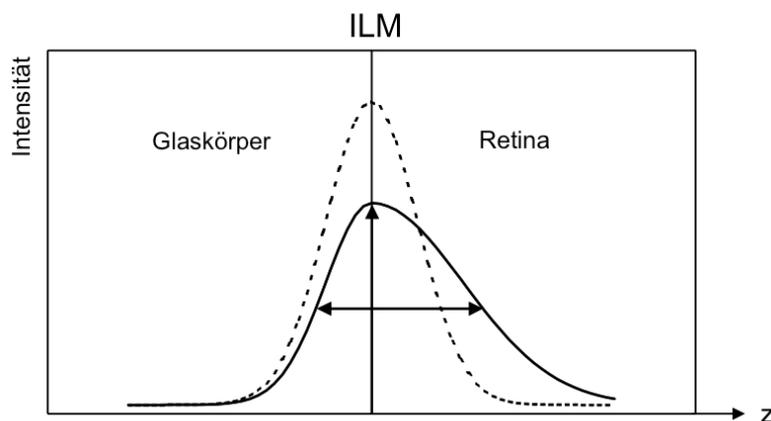


Abb. 8: Intensitätsverteilung bei ödematöser Netzhaut mit noch breiterer Flanke in der Tiefe.

Durch Messung des Maximums des konfokalen Intensitätsprofils an beliebig vielen Punkten (x,y) in verschiedenen Fokalebene ergibt sich das topographische Bild der Netzhautoberfläche. Unterschiedliche Maxima können farbkodiert werden und zeigen dadurch leicht erkennbar Höhenunterschiede der Netzhautoberfläche. Dabei repräsentieren helle Farben Einsenkungen im Relief der Netzhautoberfläche, während dunkle Farben Erhebungen im Relief wiedergeben (Abb. 9).

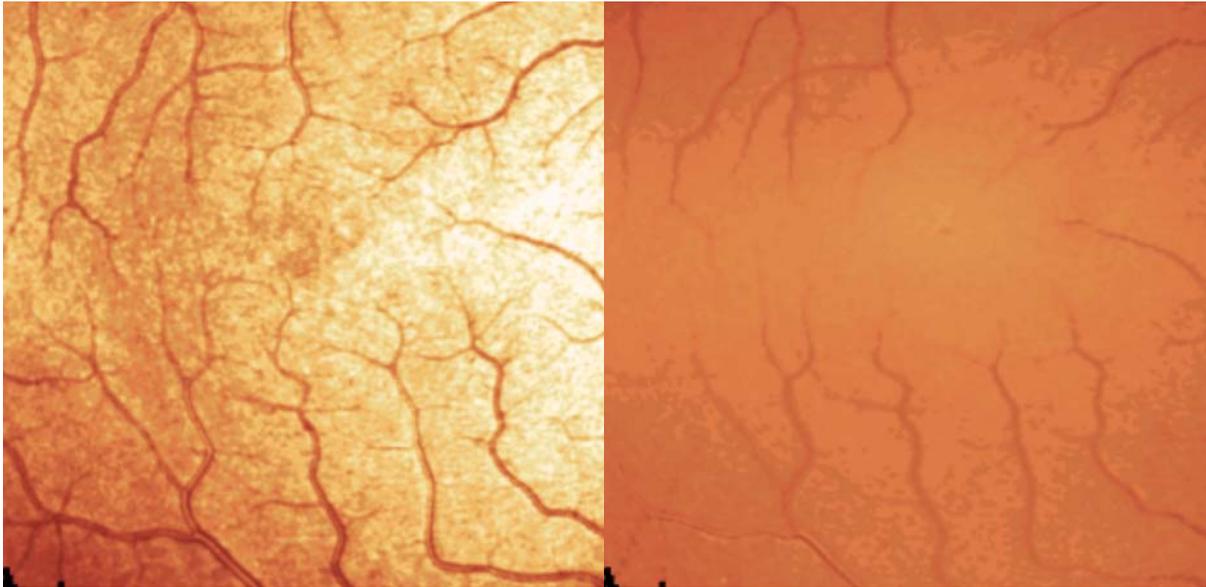


Abb. 9: Vergleich des Reflektionsbildes (links) mit dem Topographiebild (rechts) des hinteren Augenpols mit einem Durchmesser von etwa 15 Grad mit dem Heidelberg Retina Tomograph II. Das Reflektionsbild entspricht einer optischen Darstellung des Augenhintergrundes in Falschfarben, während das Topographiebild einer berechneten Darstellung aus den Profiltiefen entspricht. Die unterschiedlichen Höhen des Netzhautoberflächenreliefs sind durch Falschfarbkodierung hervorgehoben. Die Blutgefäße (Präkapillaren, Lumenweite etwa  $20 \mu\text{m}$ ) sind dunkel dargestellt, die Netzhautoberfläche erscheint homogen hell. Im Reflektionsbild treten Netzhautstrukturen durch ihre unterschiedliche Reflektivität deutlicher und schärfer hervor. Beim Topographiebild wird das Netzhautreliefs aus mathematisch berechneten Werten dargestellt.

Die Messung der Breite des konfokalen Intensitätsprofils an jedem Punkt (x,y) in den Bildebenen führt zu einer Matrix aus 384 x 384 Punkten, das entspricht 147.456 lokalen Profilbreite-Messungen. Diese Matrix von Profilbreiten wird als farbkodierte Karte der Profilbreite dargestellt.

Dabei repräsentieren dunkle Farben ein schmales Profil und helle Farben ein breites Profil. In einem normalen Auge ist die Profilbreite im Zentrum der Makula (Fovea centralis) am kleinsten. Beim Makulaödem ist dagegen die Netzhaut verdickt, und die Profilbreitenkarte zeigt größere Profilbreiten (hellere Farben) an der Stelle des Ödems.

Es wurde gezeigt, dass die Breite des konfokalen Intensitätsprofils eng mit der tatsächlichen Dicke der Netzhaut korreliert [19].

### 3.2. Ödemindex

Um das Ausmaß eines Ödems zu standardisieren, wurde ein Ödemindex (e) eingeführt. Dieser Ödemindex wird als Quotient aus lokaler Profilbreite und lokaler Reflektivität angegeben:

$$e(x,y) = \frac{w(x,y)}{r(x,y)}$$

$e(x,y) =$	Ödemindex
$w(x,y) =$	Profilbreite
$r(x,y) =$	normierte Reflektivität

Das Retina-Modul analysiert die Feinstruktur der konfokalen Intensitätsprofile, berechnet Profilbreiten- und Ödemindex-Karten und ermöglicht so die Erkennung und die Verlaufskontrolle von Ödemen der Netzhaut [17].

#### 4. Praktische Anwendung des Retina-Moduls des HRT II

Die Untersuchung mit dem Heidelberg Retina Tomograph II erfordert keine speziellen Vorbereitungen der Patienten. Die Untersuchung kann ohne medikamentöse Pupillenerweiterung durchgeführt werden, außer bei verminderter Lichtdurchlässigkeit zum Beispiel bei einer Linsentrübung (Katarakt). Die Aufnahme erfolgt ohne Brille. Brechkraftanomalien bis  $\pm 12$  Dioptrien müssen mit Hilfe des verstellbaren Objektivs an der Kamera ausgeglichen werden. Da die Messung des Augeninnendruckes Hornhautirritationen verursachen kann, sollte die Untersuchung mit dem Heidelberg Retina Tomograph II generell vor einer Druckmessung durchgeführt werden. Ein guter Tränenfilm verbessert die Bildqualität. Bei trockenen Augen und Kontaktlinsenträgern empfiehlt sich kurz vor der Untersuchung die Verwendung einer Benetzungsflüssigkeit [16].

Nachdem der Heidelberg Retina Tomograph II mit dem Anwendungsprogramm "Heidelberg Eye Explorer" gestartet wurde, werden folgende Patientendaten erfasst: Name, Vorname, Geschlecht und Geburtsdatum des Untersuchten. Weitere Daten können fakultativ gespeichert werden. Bei einer Folgeuntersuchung kann der bereits erfasste Patient aus der Datenbank aufgerufen werden.

Jetzt wird im Anwendungsprogramm wahlweise das Glaukom-Modul oder das Retina-Modul ausgewählt. Zunächst wird der Wert der individuellen Hornhautkrümmung (C-Curve) eingegeben oder fakultativ der im Anwendungsprogramm vorgegebene Standardwert 7,7 mm akzeptiert. Die Aufnahme erfolgt in der Regel ohne Brille, da Brechkraftanomalien bis  $\pm 12$  Dioptrien mit Hilfe des verstellbaren Objektivs an der Kamera kompensiert werden können. Bei Patienten mit höheren Brechkraftanomalien muss die eigene Brille oder Kontaktlinse während der Aufnahme getragen werden. Gleichzeitig muss in diesem Falle der Brechkraftwert der getragenen Korrektur im Anwendungsprogramm eingesetzt werden. Bei Patienten mit einer Stabsichtigkeit (Astigmatismus)  $> 1$  Dioptrie muss vor der Bildaufnahme der Astigmatismus mit Hilfe der mitgelieferten Astigmatismuskorrekturlinsen ausgeglichen werden. Entsprechend dem vorhandenen Astigmatismus wird die passende Korrekturlinse gewählt und in der entsprechenden

Zylinderachse am Objektiv der Kamera angebracht. Der Brechkraftausgleich mittels verstellbarem Objektiv wird automatisch vom Anwendungsprogramm registriert, während der Astigmatismusausgleich manuell im Anwendungsprogramm eingestellt werden muss. Nach Bestätigung aller Parameter wechselt die Kamera in den Aufnahmemodus.

Der Patient wird mit dem Aufnahmevorgang vertraut gemacht. Er fixiert seinen Kopf auf einer Kopf- bzw. Kinnstütze. Kinnstütze und Kamera werden mit Stellschrauben so eingestellt, dass das Licht des Laserstrahls optimal durch das Zentrum der Pupille in das Auge des Patienten fällt. Dabei blickt er geradeaus auf das quadratische rote Abtastfeld der Laserkamera. Das aktuelle Bild des Augenhintergrundes kann auf dem Monitor verfolgt werden. Die Makula liegt jetzt exakt in der Mitte des Bildes. Gegebenenfalls kann mit Hilfe einer externen Lichtquelle vor dem Partnerauge die Fixation verbessert werden. Durch Änderung der Brechkraft am Objektiv um  $\pm 1$  Dioptrie wird die optimale Ausleuchtung und Tiefenschärfe kontrolliert. Bei höchster Bildqualität wird mit Hilfe eines Fußschalters die Aufnahme ausgelöst. Bei dem nun folgenden Scanprozess werden innerhalb von etwa drei Sekunden drei Bildserien mit bis zu 64 einzelnen Bildern der zentralen Netzhaut aufgenommen. Die Sequenz wird sofort am Bildschirm zur Kontrolle wiedergegeben. Die Bildserie kann dann gespeichert oder anderenfalls wiederholt werden. Die Untersuchung des Partnerauges verläuft anschließend in gleicher Weise. Sobald alle Bildserien gespeichert sind, wird der Aufnahmemodus verlassen und die Topographien werden berechnet.

#### 4.1 Auswertung

Im Anwendungsprogramm stehen neben einer dreidimensionalen Ansicht die Darstellung der Aufnahmesequenz und die Möglichkeit zur interaktiven Vermessung der Netzhauttopographie mittels der Menüpunkte "3D-Ansicht", "Zeige Film" und "Interaktive Messung" zur Verfügung:

### "3D-Ansicht"

Das Reflektionsbild der Netzhautoberfläche kann als dreidimensionale Darstellung in Falschfarben gezeigt und frei um alle drei Achsen rotiert werden.

### "Zeige Film"

Dieser Menüpunkt erlaubt die Darstellung einer Dauerschleife der drei Bilderserien, die bei der Aufnahme gewonnen wurden. So lassen sich die zentrale Lage der Makula kontrollieren und Glaskörpertrübungen aufgrund ihrer flottierenden Bewegungen gut erkennen.

### "Interaktive Messung"

Die interaktive Messung ist die wichtigste Möglichkeit zur Auswertung (Abb. 10 a-b). Zunächst wird das Reflektionsbild zur orientierenden Beurteilung dargestellt. Wahlweise kann die Ödemkarte angezeigt werden. Darüber hinaus können zusätzlich die Topographie und die Darstellung der Profiltiefen gezeigt werden. Das Reflektionsbild und die Topographie erscheinen in Falschfarben, wahlweise in Graustufen-Darstellung. Die Ödemkarte und das Profiltiefenbild werden immer in Graustufen dargestellt. In der Ödemkarte zeigen helle Bereiche einen lokal hohen Ödemindex an. Im Profiltiefenbild entsprechen den hellen Bereichen große Profiltiefen, in der Topographie repräsentieren helle Bereiche niedrige Oberflächen und im Reflektionsbild geben helle Bereiche eine hohe Reflektivität an. In allen Darstellungen gilt für dunkle Bereiche die umgekehrte Aussage. Schwarze Pixel zeigen ungültige Messbereiche an. Diese kommen zustande bei Über- oder Unterbelichtung, bei fehlender Überlappung der drei aufgenommenen Bilderserien oder bei fehlender Überlagerung der Messdaten aus Basisuntersuchung und Folgeuntersuchung. Schwarze Pixel werden automatisch von der Berechnung ausgeschlossen.



Mittels Fadenkreuz (Cursor) können horizontal und vertikal entlang des Fadenkreuzes Profile angezeigt werden (Abb. 11 a-b). Bei der Darstellung der Topographie oder des Reflektionsbildes geben die Profile die unterschiedlichen Höhen der Netzhautoberfläche wieder. Werden Ödemkarte oder Profilbreitenbild dargestellt, werden die Ödemindizes bzw. die Profilbreitenwerte entlang der Profile angezeigt. Das Fadenkreuz kann frei auf dem ausgewählten Bild verschoben werden.

Auf dem Bildschirm wird oberhalb des vertikalen Profils die Standardabweichung aller gültigen Pixel im dargestellten Bild angezeigt. Dieser Wert dient der Qualitätskontrolle der Aufnahme und ist ein Maß für die ortsgenaue Reproduzierbarkeit der Bildsequenz. Für das Reflektionsbild der Netzhautoberfläche sollte der Wert der Standardabweichung  $< 30 \mu\text{m}$  sein.

Am Bildrand des horizontalen und vertikalen Profils befindet sich eine Skala. In der Ödemkarte skaliert diese Skala die Ödemindizes. Da Ödemindizes ohne Maßeinheit angegeben werden, ist auch die Skala ohne Maßeinheit. Standardmäßig ist die Skala von 0,0 bis 6,0 eingestellt. Die Skala kann auf 0,0 bis 5,0 bzw. 0,0 bis 4,0 reduziert werden. Dies vergrößert die Darstellung der Profile und erhöht den Kontrast der Ödemkarte. Dadurch können weniger ausgeprägte Veränderungen deutlicher sichtbar gemacht werden.

Die Tabelle links unten auf dem Bildschirm zeigt die horizontale (x) und vertikale (y) Entfernung des Fadenkreuzes zur linken oberen Ecke der dargestellten Karte und den Ödemindex (e) und die Profilbreiten (w) an der Position des Fadenkreuzes.

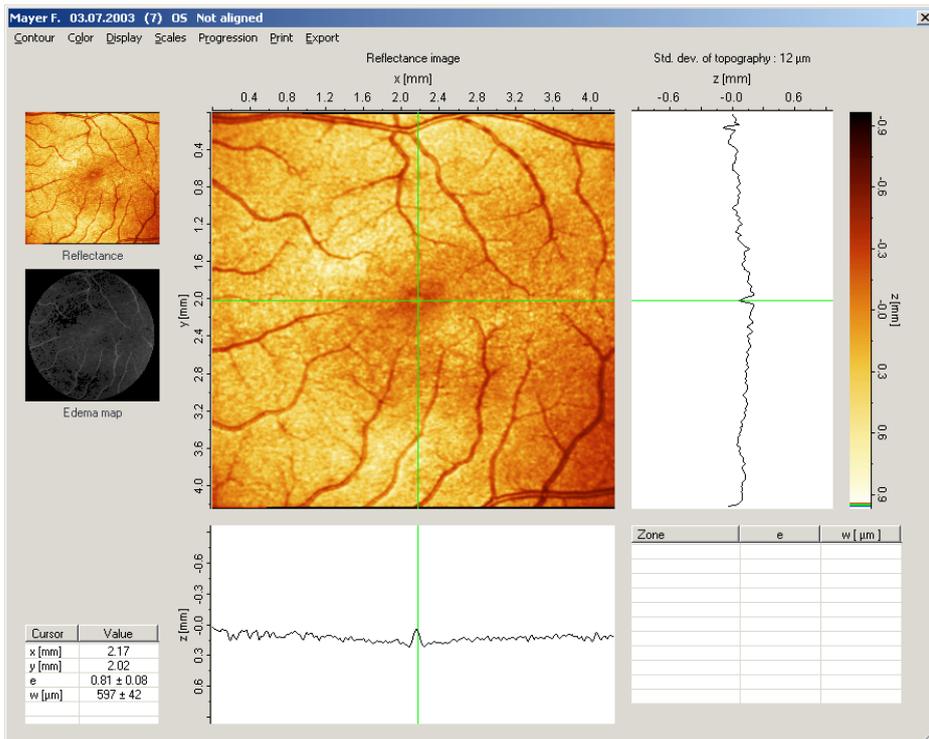


Abb. 11 a

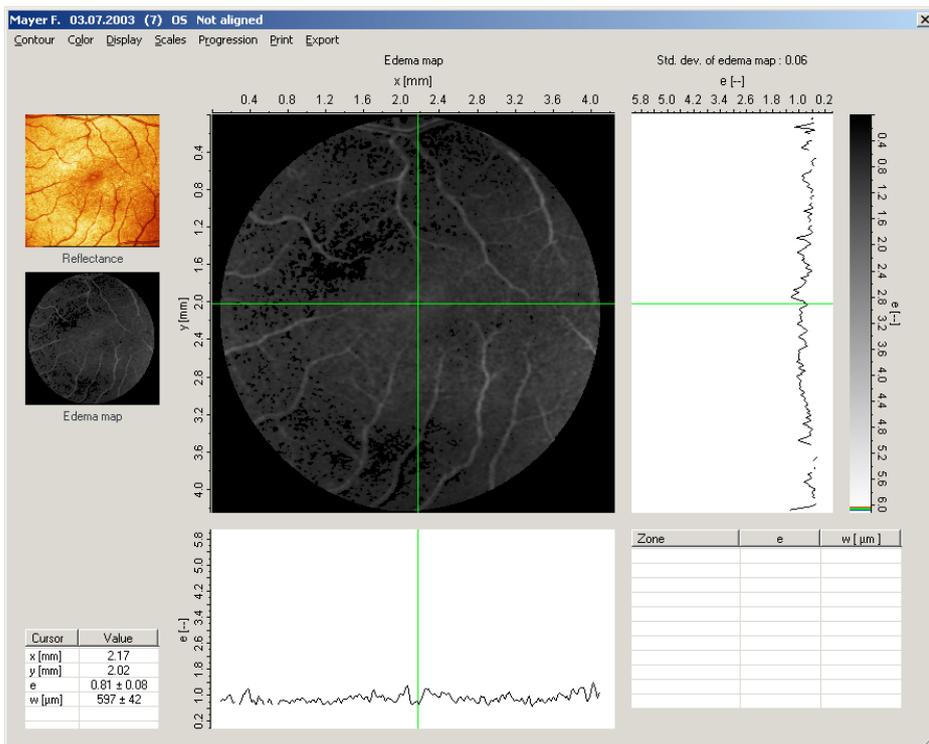


Abb. 11 b

Abb. 11 a-b: Fadenkreuz (Cursor) in der Fovea centralis der Netzhaut. Horizontales und vertikales Profil durch die Netzhautoberfläche bzw. Ödemindizes. Messwerte der Profildbreite  $w = 597 \pm 42 \mu\text{m}$ , Ödemindex  $e = 0,81 \pm 0,08$ .

Für Vermessungen ausgewählter Bezirke (regions of interest) stehen im Menü "Kontur" folgende Konturen zur Verfügung:

#### "Zirkuläre Kontur"

Ein frei positionierbarer Kreis mit einstellbarem Radius (Abb. 12 a-b). Der Kreis kann interaktiv über den interessanten Bereich verschoben und sein Radius angepasst werden. Mit der Auswertung werden automatisch die Koordinaten des Kreismittelpunktes und die Radiusgröße angezeigt.

#### "9-Zonen-Kontur"

Ein Messkreis bestehend aus 9 Zonen (Abb. 13 a-b). Der Radius des inneren Kreises beträgt 0,5 mm, der Radius des mittleren Kreises 1,0 mm und der Radius des äußeren Kreises 1,5 mm. Der mittlere und äußere Kreis sind in jeweils 4 Quadranten unterteilt. Die Kontur wird frei positioniert. Die Größe der Radien ist festgelegt. Mit der Auswertung werden automatisch die Koordinaten des Kreismittelpunktes angezeigt.

#### "Freihand-Kontur"

Diese Kontur kann mittels multipler Punkte in Größe und Form frei gewählt werden. Mit der Auswertung werden automatisch die Koordinaten der mathematisch berechneten Flächenmitte und die Größe der eingeschlossenen Fläche angezeigt.

Nachdem die Kontur definiert und akzeptiert wurde, werden in einer Tabelle rechts unten auf dem Bildschirm die mittleren Ödemindizes und Profilbreiten entsprechend der gewählten Kontur aufgeschlüsselt angezeigt.

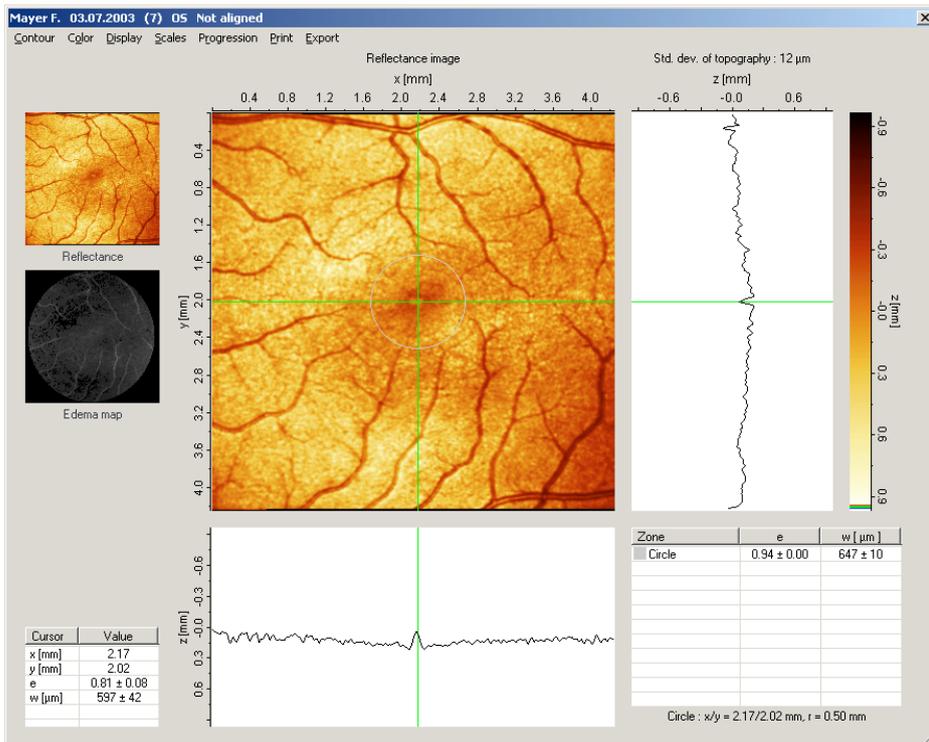


Abb. 12 a

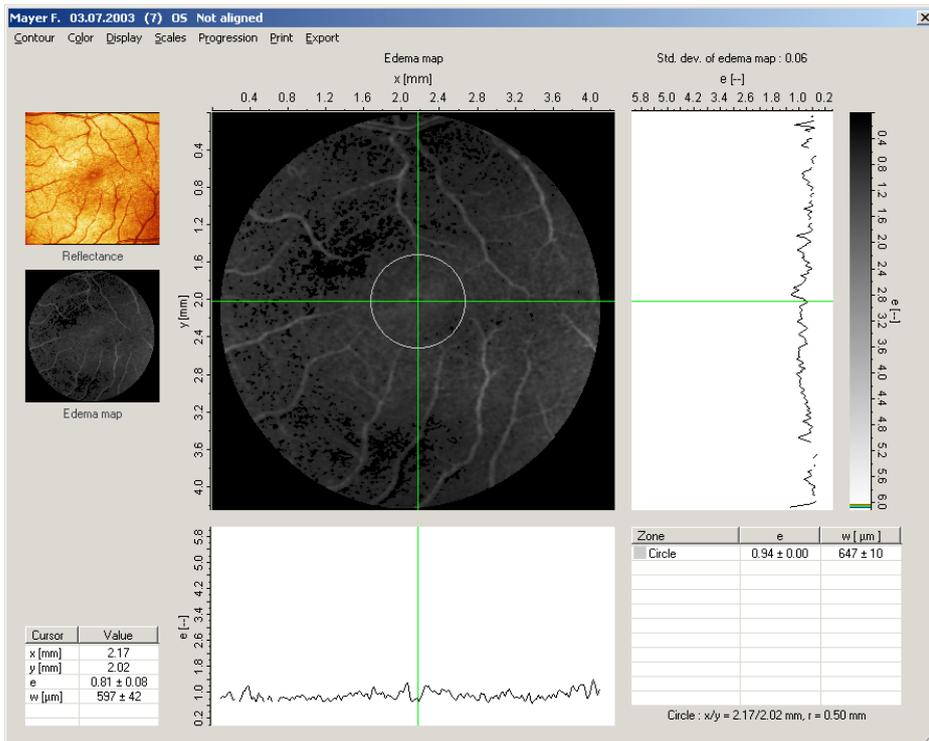


Abb. 12 b

Abb. 12 a-b: Messkreis mit dem Radius  $r = 0,50$  mm um die Fovea centralis zur Bestimmung der mittleren Profilbreite  $w = 647 \pm 10$   $\mu\text{m}$  und des mittleren Ödemindex  $e = 0,94 \pm 0,00$ .

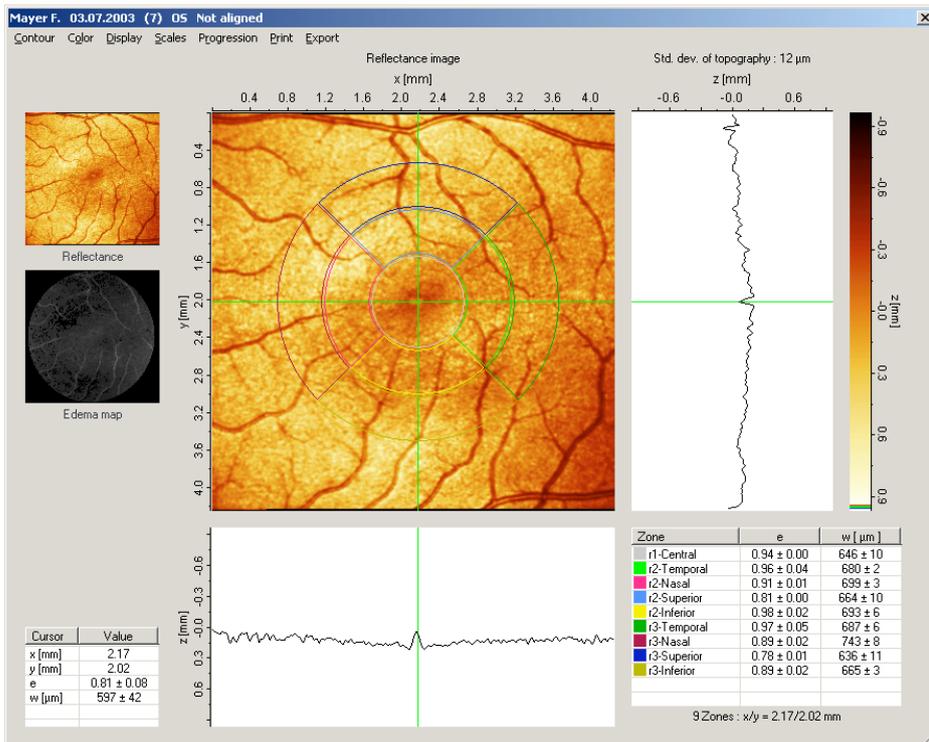


Abb. 13 a

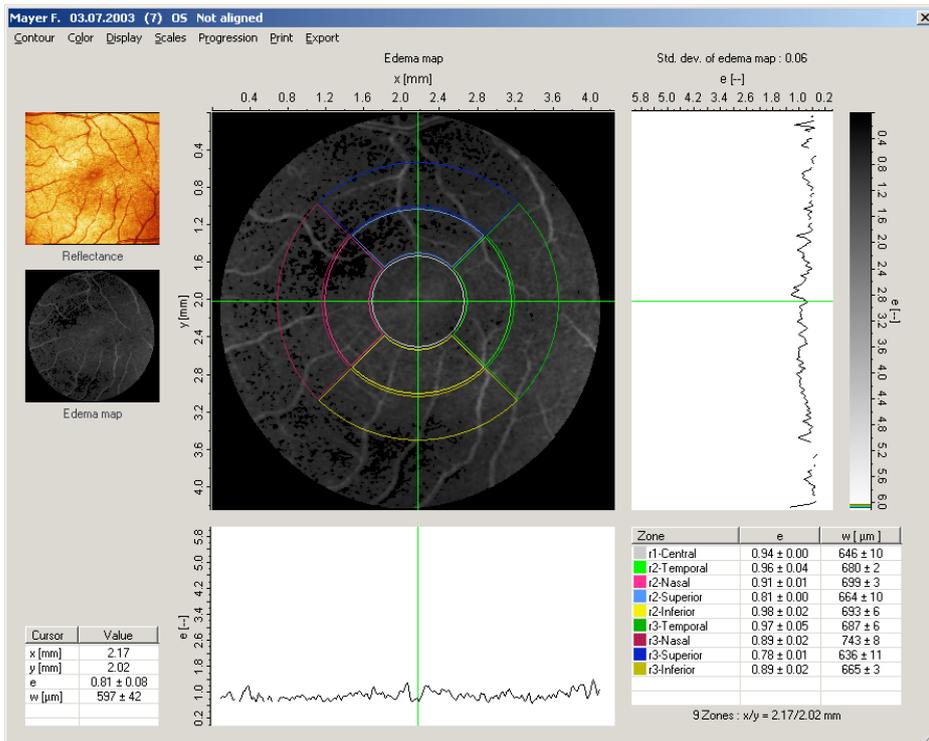


Abb. 13 b

Abb. 13 a-b: 9-Zonen-Messkontur. Die entsprechenden mittleren Profilbreiten und mittleren Ödemindizes werden in der rechten Tabelle dargestellt.

Für den klinischen Einsatz sind vergleichende Untersuchungen an aufeinander folgenden Zeitpunkten eine Voraussetzung. Die erste Untersuchung dient als Basisuntersuchung. Bei Folgeuntersuchungen erzeugt das Anwendungsprogramm automatisch eine Verlaufskontrolle. Dazu müssen nach der Basisuntersuchung die Reflektionsbilder der ersten und aller weiteren Folgeuntersuchungen manuell aufeinander ausgerichtet werden. Dies ist notwendig, um vor einem Vergleich Versatz, Rotation und Vergrößerungseffekte der einzelnen Reflektionsbilder auszugleichen. Im Anwendungsprogramm wird hierzu der Menüpunkt "Ausrichten" verwendet. Im Ausrichtungsfenster werden die Reflektionsbilder der Basisuntersuchung auf der linken Seite und die der Folgeuntersuchung auf der rechten Seite dargestellt. Zu Beginn der ortsgenauen Ausrichtung müssen mindestens vier Referenzpunkte auf beiden Reflektionsbildern gesetzt werden. Dazu werden markante Netzhautpunkte (z.B. Gefäßgabelungen) markiert. Das Anwendungsprogramm berechnet daraus die notwendigen Parameter für die Ausrichtung. Die Qualität der Ausrichtung wird mit einem Zuverlässigkeitsfaktor zwischen 0 und 100 angegeben. Der Wert 100 gibt dabei die exakte Übereinstimmung der Bilder an. Der Wert 0 weist auf extreme Verschiebungen der beiden Reflektionsbilder hin. Werte unter 100 werden erst bei einer Abweichung von mindestens 2 Pixel angezeigt.

Mit der ortsgenauen Ausrichtung von Reflektionsbildern der Basisuntersuchung und einer oder mehreren Folgeuntersuchungen können nun vergleichende Messungen im Bereich von Netzhautveränderungen erfolgen. Dazu wird in der Basisuntersuchung die gewünschte Messkontur an die Stelle der Netzhautveränderung (region of interest) gelegt. Automatisch findet sich diese Messkontur nun auch in allen Folgeuntersuchungen wieder. Zur Kontrolle kann mittels der Tasten "Seite auf" und "Seite ab" zwischen den einzelnen Untersuchungen hin und her geschaltet werden. Innerhalb der Messkonturen können mit dem Menü "Progression" die Messdaten graphisch dargestellt werden. Damit sind die mittleren Ödemindizes bzw. Profildreiten innerhalb der "region of interest" über die Zeit als Trend wiedergegeben. Bei einer 9-Zonen-Kontur werden die durchschnittlichen Ödemindizes bzw. Profildreiten innerhalb der einzelnen 9 Zonen graphisch getrennt wiedergegeben.

## 5. Probandenauswahl und Methodik

Bisher wurde der Heidelberg Retina Tomograph II ausschließlich für die Diagnostik und Verlaufskontrolle von glaukomatösen Veränderungen am Sehnervenkopf herangezogen. Mit dem Retina-Modul sind nun auch Diagnostik und Verlaufskontrolle von ödematösen Netzhautveränderungen am hinteren Augenpol möglich.

Mit der vorliegenden Untersuchung wurden in einem ersten Ansatz gesunde Probanden verschiedener Alterstufen untersucht, um einen Normalwert für den Ödemindex zu ermitteln.

In einem zweiten Ansatz wurden 10 Patienten mit einem signifikanten, d.h. einem definierten Makulaödem bei einer diabetischen Netzhautgefäßerkrankung, 18 Patienten mit einem Makulaödem bei Altersbezogener Makuladegeneration, 8 weitere Patienten mit einem zystoiden Makulaödem nach intraokularer Operation und zuletzt 10 Patienten mit einer Chorioretinopathia centralis serosa untersucht. Bei allen diesen Patienten wurden die pathologischen Netzhautbefunde dargestellt und die gewonnenen Ödemindizes mit dem ermittelten Normalwert verglichen.

## 5.1. Kollektiv gesunder Probanden

Für die Ermittlung eines Normal-Ödemindex wurden 56 Probanden mit 69 Augen mit dem Heidelberg Retina Tomograph II unter Verwendung des Retina-Moduls untersucht. Alle Probanden waren gesund und wiesen keine Erkrankungen der Augen auf.

Altersstufe [Jahre]	Anzahl der untersuchten Augen
10 - 20	n = 7
21 - 30	n = 7
31 - 40	n = 9
41 - 50	n = 17
51 - 60	n = 16
61 - 70	n = 10
71 - 80	n = 3

In die Untersuchung wurden 34 weibliche Probanden und 22 männliche Probanden einbezogen. Für die Auswertung standen 35 rechte Augen und 34 linke Augen zur Verfügung.

Eingeschlossen wurden Probanden, die keine Erkrankungen der Augen aufwiesen und deren Astigmatismus mit Hilfe der Astigmatismuskorrekturlinsen ausgeglichen werden konnte.

Ausgeschlossen wurden Probanden mit Grauem Star (Katarakt), trockenem Auge (Keratokonjunktivitis sicca), Netzhauterkrankungen, hoher Kurzsichtigkeit (Myopie) und hohem Astigmatismus, der nicht korrigiert werden konnte. Außerdem wurden alle Probanden ausgeschlossen, deren Bilder nicht den Kriterien entsprachen, wie sie im nächsten Abschnitt festgelegt wurden.

## 5.2. Bildauswahl

Vor jeder Aufnahme der Bilder wurde auf eine ausreichende Benetzung der Hornhaut geachtet. Bei bekanntem Astigmatismus  $> 1$  Dioptrie wurden die Astigmatismuskorrekturlinsen eingesetzt. Routinemäßig verwendeten wir als Hornhautradius (C-Curve) den im Anwendungsprogramm empfohlenen Standardwert von 7,7 mm.

Alle Bilder wurden nach folgenden Qualitätsmerkmalen bewertet. Zuerst erfolgte die optische Kontrolle des Topographiebildes. Die Makula hatte möglichst zentral in der Bildmitte zu liegen. Anschließend erfolgte die optische Kontrolle des Reflektionsbildes. Entscheidendes Merkmal war eine gleichmäßig helle Ausleuchtung und gute Schärfe des Reflektionsbildes. Bilder mit Übersteuerungen oder überlagernden Artefakten (z.B. Glaskörpertrübungen) wurden ausgeschlossen. Bei Fixationsverlusten während der Aufnahmesequenzen wurden allenfalls leichte Augenbewegungen toleriert. Sequenzen mit starken Augenbewegungen, die sich als breite schwarze Randstreifen in der Basisuntersuchung zeigten, wurden ausgeschlossen. Standardabweichungen aller gültigen Pixel innerhalb der Reflektionsbilder  $> 19 \mu\text{m}$  wurden ebenfalls ausgeschlossen. Dieser Grenzwert resultiert aus der Erfahrung nach vielen Messungen, die auf Grund optischer Kriterien als einwandfrei eingestuft wurden. Dieses von uns gewählte Qualitätskriterium liegt erheblich unterhalb der Empfehlung des Betriebshandbuches des Retina-Moduls von  $< 30 \mu\text{m}$  [17].

Danach wurden folgende Qualitätsmerkmale der Ödemkarte bewertet. Entscheidend war eine gleichmäßig dunkle Grauwertverteilung auf der gesamten Ödemkarte. Ödemkarten mit Artefakten (z.B. schwarze Pixel, vgl. Seite 19) wurden ausgeschlossen. Zuletzt erfolgte in analoger Weise zu den Reflektionsbildern die Prüfung der Standardabweichung aller gültigen Pixel innerhalb der Ödemkarte. Eine Standardabweichung  $< 0,11$  wurde als Einschlusskriterium durch Erfahrungswerte nach vielen Messungen akzeptiert.

### 5.3. Normalwerte für den Ödemindex

Nach der Auswahl geeigneter Ödemkarten wurden diese mit dem Vermerk "HRT Makula Norm" gekennzeichnet und mittels der 9-Zonen-Kontur ausgewertet. Dazu wurde in der Topographie- bzw. Reflektionsaufnahme die Netzhautmitte (Fovea centralis) aufgesucht. Konzentrisch um die Fovea centralis wurde eine 9-Zonen-Kontur gesetzt und bestätigt. Das Anwendungsprogramm ermittelte anschließend die mittleren Ödemindizes und Profildicken in den 9 Zonen. Diese Daten wurden mittels der Exportfunktion in eine Excel-Tabelle überführt.

Zu den exportierten Daten gehörten:

$e_{r1}$	Mittlerer Ödemindex des inneren Kreises
$e_{r2sup}$	Mittlerer Ödemindex des superioren Segments des mittleren Kreises
$e_{r2inf}$	Mittlerer Ödemindex des inferioren Segments des mittleren Kreises
$e_{r2temp}$	Mittlerer Ödemindex des temporalen Segments des mittleren Kreises
$e_{r2nas}$	Mittlerer Ödemindex des nasalen Segments des mittleren Kreises
$e_{r3sup}$	Mittlerer Ödemindex des superioren Segments des äußeren Kreises
$e_{r3inf}$	Mittlerer Ödemindex des inferioren Segments des äußeren Kreises
$e_{r3temp}$	Mittlerer Ödemindex des temporalen Segments des äußeren Kreises
$e_{r3nas}$	Mittlerer Ödemindex des nasalen Segments des äußeren Kreises

Zusätzlich wurden aus den exportierten Daten noch folgende mittlere Ödemindizes berechnet (Abb. 14):

$e_{r2totalring}$	Mittlerer Ödemindex des mittleren Rings
$e_{r3totalring}$	Mittlerer Ödemindex des äußeren Rings
$e_{r2totalarea}$	Mittlerer Ödemindex der Fläche aus innerem und mittlerem Ring
$e_{r3totalarea}$	Mittlerer Ödemindex der Fläche aller Ringe

$$(1) \quad \bar{e}_{r1}, \bar{e}_{r2\text{superior}}, \bar{e}_{r2\text{inferior}}, \bar{e}_{r2\text{temporal}}, \bar{e}_{r2\text{nasal}}, \bar{e}_{r3\text{superior}}, \bar{e}_{r3\text{inferior}}, \bar{e}_{r3\text{temporal}}, \bar{e}_{r3\text{nasal}}$$

$$(2) \quad \bar{e}_{\Sigma r2} = \frac{\bar{e}_{r2\text{superior}} + \bar{e}_{r2\text{inferior}} + \bar{e}_{r2\text{temporal}} + \bar{e}_{r2\text{nasal}}}{4}$$

$$(3) \quad \bar{e}_{\Sigma r3} = \frac{\bar{e}_{r3\text{superior}} + \bar{e}_{r3\text{inferior}} + \bar{e}_{r3\text{temporal}} + \bar{e}_{r3\text{nasal}}}{4}$$

$$(4) \quad \bar{e}_{r2} = \frac{\bar{e}_{r1} + 3 \left( \frac{\bar{e}_{r2\text{superior}} + \bar{e}_{r2\text{inferior}} + \bar{e}_{r2\text{temporal}} + \bar{e}_{r2\text{nasal}}}{4} \right)}{4}$$

$$(5) \quad \bar{e}_{r3} = \frac{\bar{e}_{r2} + 1,25 \left( \frac{\bar{e}_{r3\text{superior}} + \bar{e}_{r3\text{inferior}} + \bar{e}_{r3\text{temporal}} + \bar{e}_{r3\text{nasal}}}{4} \right)}{2,25}$$

Abb. 14: Formeln zur Berechnung der Ödemindex-Mittelwerte. Standardmittelwerte (1), Mittlerer Ödemindex des mittleren Rings (2), Mittlerer Ödemindex des äußeren Rings (3), Mittlerer Ödemindex der Fläche aus innerem und mittlerem Ring (4), Mittlerer Ödemindex der Fläche aller Ringe (5).

Die Auswertung aller 69 untersuchten Ödemkarten ergab für den inneren Messkreis einen mittleren Ödemindex  $\bar{e}_{r1} = 0,82 \pm 0,11$ . Außerdem wurden die mittleren Ödemindizes der anderen Kreissegmente und -flächen bestimmt. Diese Daten sind in einer Tabelle aufgeführt (Anhang 1). Für die klinische Bewertung ist allerdings das Messergebnis im inneren Messkreis am wichtigsten, da dieser auf die Position der Makula gesetzt wurde.

Zusätzlich wurden die Normal-Ödemindizes abhängig vom Geschlecht der Probanden und der Altersstufen auf Unterschiede untersucht.

Es konnte für die weiblichen Probanden ein mittlerer Ödemindex  $e = 0,81 \pm 0,12$  und für die männlichen Probanden  $e = 0,84 \pm 0,09$  ermittelt werden. Mittelwerte und die annähernd gleichen Standardabweichungen deuten auf nahezu homogene Kollektive hin. Das mittlere Lebensalter der weiblichen Probanden betrug 47,7 Jahre, das der männlichen Probanden 42,3 Jahre.

Für die einzelnen Altersstufen ergaben sich folgende Normal-Ödemindizes:

Altersstufe [Jahre]	Anzahl der untersuchten Augen	mittlerer Ödemindex (e)
10 - 20	n = 7	0,78 ± 0,13
21 - 30	n = 7	0,82 ± 0,12
31 - 40	n = 9	0,83 ± 0,11
41 - 50	n = 17	0,84 ± 0,13
51 - 60	n = 16	0,81 ± 0,12
61 - 70	n = 10	0,80 ± 0,07
71 - 80	n = 3	0,89 ± 0,08

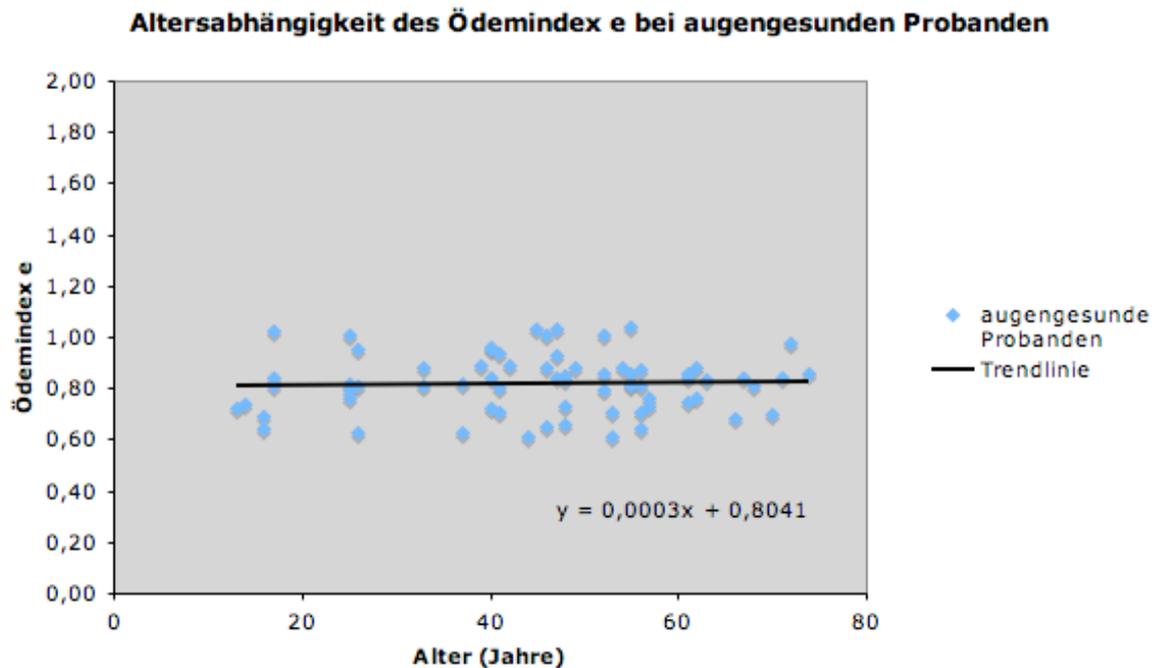


Abb. 15: Abhängigkeit des Ödemindex (e) vom Alter bei augengesunden Probanden. Die Trendlinie verläuft praktisch waagrecht, ihre Steigung beträgt nur 0,0003 und zeigt damit einen altersunabhängigen Verlauf.

Die Abhängigkeit des Ödemindex (e) vom Alter wurde in Abb. 15 graphisch ausgewertet. Mit Hilfe einer Trendlinie wurde eine Regressionsanalyse durchgeführt. Der Anstieg der Trendlinie im Diagramm beträgt nur 0,0003. Das entspricht einer nahezu horizontalen Linie.

Diese Ergebnisse zeigen, dass der Normal-Ödemindex unabhängig von Alter und Geschlecht ist.

Exemplarisch wird die Auswertung an einem Beispiel gezeigt:

Nach dem Aufnahmevorgang zeigt sich auf dem Bildschirm das falschfarbkodierte Reflektionsbild der Netzhaut. Erhabene Netzhautanteile werden dunkel dargestellt, während die tiefen Netzhautanteile hell kodiert sind. So sind zum Beispiel die Netzhautgefäße als dunkle Linien auf dem hellen normalen Netzhautniveau gut abzugrenzen.

Für die Auswertung des Normalbefundes muss die Fovea centralis exakt in der Mitte des Bildausschnitts positioniert und die Ausleuchtung der Netzhaut gleichmäßig sein (Abb. 10 a-b, Seite 20). Die eingblendete Standardabweichung aller gültigen Pixel der Topographie liegt mit  $12 \mu\text{m}$  in einem optimalen Bereich. Es sind auch keine Bewegungsartefakte, zu dunkle, zu helle oder überstrahlten Bereiche in der Aufnahme zu sehen.

Diese Voraussetzungen erlauben jetzt die interaktive Messung an der Netzhautoberfläche. Mit dem Fadenkreuz (Cursor) kann an jedem Punkt des Reflektionsbildes die Position, sowie die Profildicke ( $w$ ) und der Ödemindex ( $e$ ) abgelesen werden. Außerdem werden entlang der Linien des Fadenkreuzes (Cursor) horizontale und vertikale Profile der Netzhautoberfläche dargestellt. In Abb. 11 a-b auf Seite 22 zeigen die Profile einen gleichmäßig flachen Verlauf ohne größere Erhebungen oder Einsenkungen ober- oder unterhalb des Netzhautniveaus. Obwohl die Fovea centralis der Netzhaut anatomisch eine Senke darstellt, wird sie durch Fokussierung des reflektierten Laserstrahls aufgrund ihrer anatomischen Grubenform als spitzige Erhebung innerhalb der Profile dargestellt. In Abb. 11 a-b auf Seite 22 ergibt die Messung am Punkt mit den Koordinaten  $x = 2,17 \text{ mm}$ ,  $y = 2,02 \text{ mm}$  eine Profildicke  $w = 597 \pm 42 \mu\text{m}$  und den korrespondierenden Ödemindex  $e = 0,81 \pm 0,08$ . Grundsätzlich ließe sich mit dieser Technik jeder der 147.456 möglichen Punkte der abgebildeten Netzhaut ausmessen.

Von klinischer Bedeutung ist allerdings die Messung mittlerer Ödemindizes in ausgewählten Bereichen (regions of interest). Zum Beispiel können die mittleren Ödemindizes und Profilbreiten innerhalb eines Kreises mit beliebigem Radius an beliebigem Ort bestimmt werden. In Abb. 12 a-b auf Seite 24 betragen in dem abgebildeten Kreis mit dem Radius  $r = 0,50 \text{ mm}$  um die Fovea centralis die mittleren Profilbreiten  $w = 647 \pm 10 \text{ }\mu\text{m}$  und der mittlere Ödemindex  $e = 0,94 \pm 0,00$ .

Für eine sektorspezifische Messung wird die 9-Zonen-Kontur benutzt. Die Maße der 9-Zonen-Kontur wurden auf Seite 23 beschrieben. In Abb. 13 a-b auf Seite 25 ist der Kreis um die Fovea centralis plaziert. Die mittleren Profilbreiten ( $w$ ) und die Ödemindizes ( $e$ ) können in der rechten Tabelle abgelesen werden.

Mit der 3D-Funktion des Retina-Moduls kann die Netzhaut dreidimensional betrachtet werden. Der Betrachtungswinkel ist beliebig wählbar. In Abb. 16 a-c liegt ein normales Netzhautrelief ohne Schwellung vor.

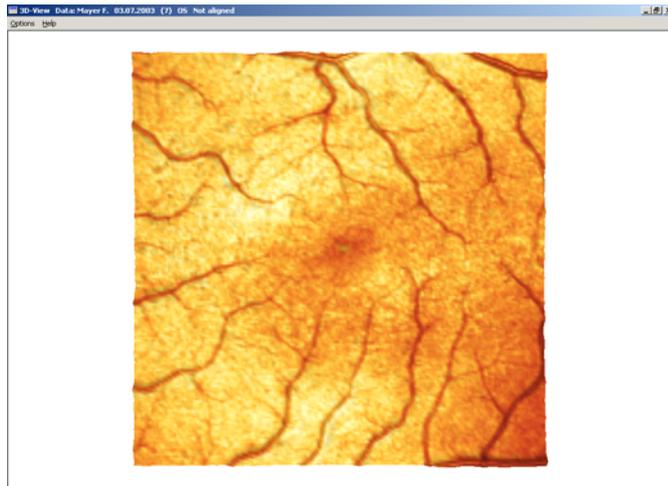


Abb. 16 a

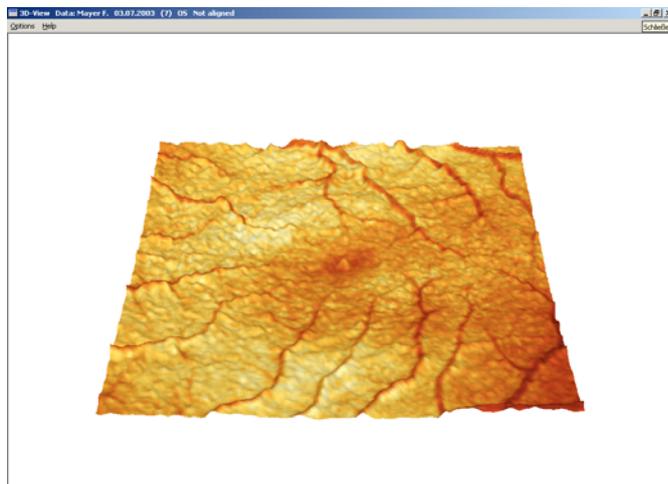


Abb. 16 b



Abb. 16 c

Abb. 16 a-c: 3D-Ansichten der Netzhaut im Bereich des hinteren Augenpols. Im Anwendungsprogramm kann das Bild beliebig gedreht werden. Abb. 16 a zeigt die Makula in der direkten Aufsicht, Abb. 16 b um etwa 45 Grad geneigt und Abb. 16 c um etwa 45 Grad gedreht und etwa 80 Grad geneigt.

## 6. Anwendung bei klinisch definierten Krankheitsbildern

### 6.1. Chorioretinopathia centralis serosa

Bei der Chorioretinopathia centralis serosa handelt es sich um eine seröse Abhebung der Netzhaut und/oder des retinalen Pigmentepithels (Abb. 17). Die seröse Abhebung entsteht durch eine Störung der äußeren Blut-Netzhaut-Schranke. Histologisch sind die "tight junctions" im retinalen Pigmentepithel betroffen. Die Abhebung führt bei den Patienten zur Sehverschlechterung, zu zentralen relativen Gesichtsfeldausfällen (dunkler Fleck), Verzerrtsehen (Metamorphopsie), vergrößertem (Makropsie) oder verkleinertem Sehen (Mikropsie) der Objekte.

Ophthalmoskopisch sieht man eine seröse Abhebung der Netzhaut, meistens im Makulabereich. Bei länger bestehender Abhebung entwickelt sich an der Stelle des Flüssigkeitsaustritts eine zarte braun-weiße Pigmentepithelnarbe. Durch die Schwellung der Netzhautmitte kommt es zu einer Achsenverkürzung und damit zur Hyperopisierung. Mit Hilfe der Fluoreszein-Angiographie kann im aktiven Stadium die Stelle des Flüssigkeitsaustritts (Quellpunkt) identifiziert werden.

Beim ersten Auftreten ist in der Regel eine Behandlung nicht erforderlich, da die Spontanheilungsrate in den ersten Monaten 80% beträgt. Bei den übrigen 20% kann die Rückbildung bis zu 12 Monaten dauern [4]. Bei den durchaus häufigen Rezidiven kann eine Laser-Behandlung durchgeführt werden, sofern der Quellpunkt außerhalb der Fovea centralis liegt. Eine Behandlung mit Kortikosteroiden ist kontraindiziert, da diese in seltenen Fällen selbst zur Entwicklung einer Chorioretinopathia centralis serosa führen können [26].

Die Prognose ist in der Regel günstig. Bei Rezidiven oder chronischen Formen kann es aber zu einer dauerhaften Sehminderung kommen [26].

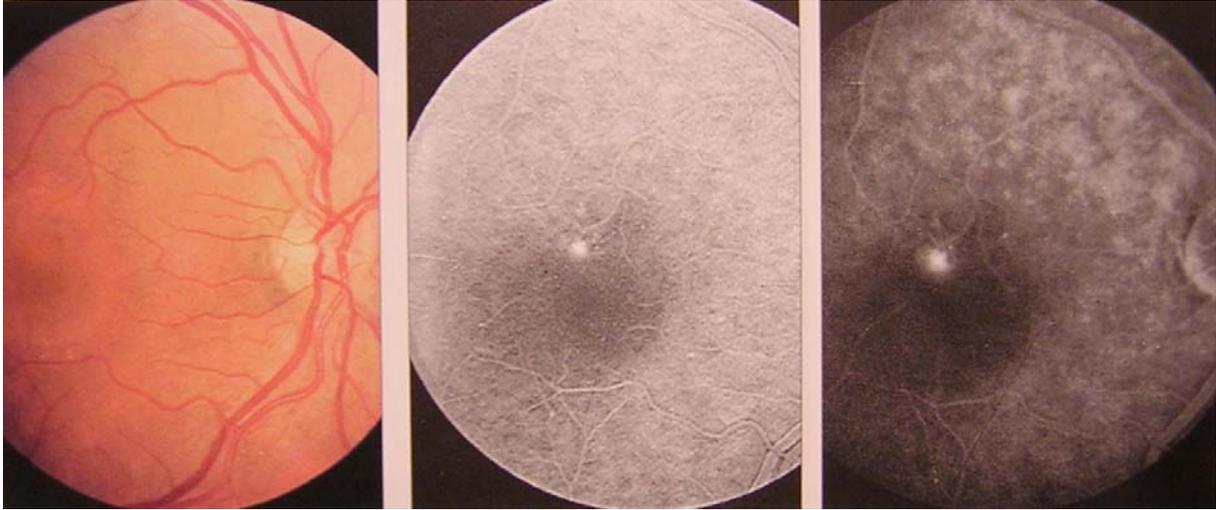


Abb. 17: Photographie des Augenhintergrundes (links) und Fluoreszein-Angiographie (Mitte und rechts) einer Chorioretinopathia centralis serosa. Es zeigt sich ein Flüssigkeitssee zwischen dem retinalen Pigmentepithel und der sensorischen Netzhaut. In der Fluoreszein-Angiographie erkennt man den Quellpunkt des Flüssigkeitsaustrittes.





Im Bereich der Schwellung geben die horizontalen und vertikalen Profile entsprechend der Ödemindizes die Vorwölbung der Netzhaut an. In Abb. 20 wurde die Skala der Ödemkarte auf 0,0 bis 4,0 reduziert, um die Vorwölbung der Netzhautoberfläche besser hervorzuheben. Dadurch erscheint auch die Abbildung heller und kontrastreicher.

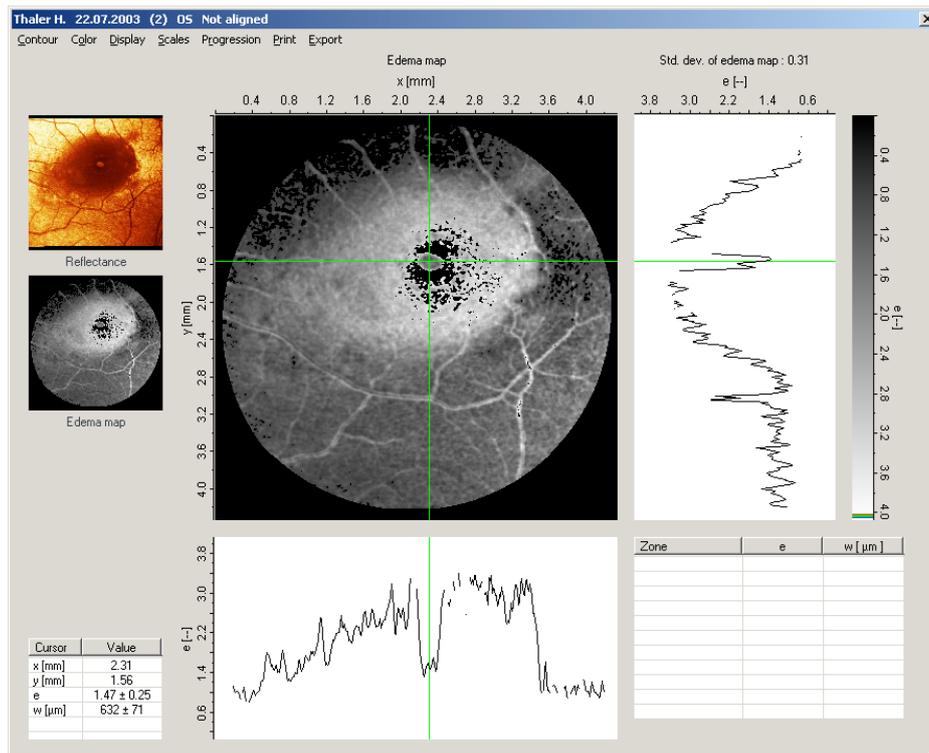


Abb. 20: Ödemkarte mit Fadenkreuz (Cursor) im Bereich der Chorioretinopathia centralis serosa. In den horizontalen und vertikalen Profilen lässt sich deutlich die Schwellung erkennen. Schwarze Pixel repräsentieren übersteuerte Messpunkte.

Um den mittleren Ödemindex im Bereich der Chorioretinopathia centralis serosa zu bestimmen, wurde aus den beschriebenen Messwerkzeugen aufgrund der Form und Größe des Befundes die Freihandkontur gewählt (Abb. 21). Es zeigt sich im ausgewählten Bereich ein mittlerer Ödemindex  $e = 2,70 \pm 0,49$  und eine mittlere Profilbreite  $w = 723 \pm 43 \mu\text{m}$ . Gegenüber dem ermittelten Normalwert ist das Ergebnis 3,3fach höher und somit als pathologisch anzusehen.

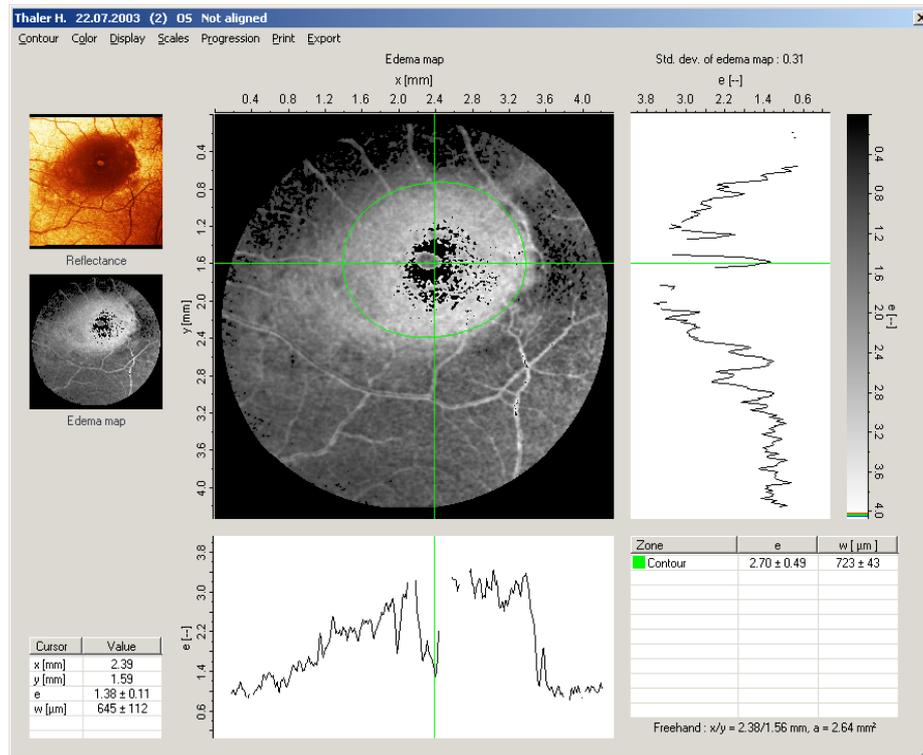


Abb. 21: Ödemkarte mit Messkontur im Bereich der Chorioretinopathia centralis serosa. Der mittlere Ödemindex  $e = 2,70 \pm 0,49$  und die mittlere Profilbreite  $w = 723 \pm 43 \mu\text{m}$ .

Mit der 3D-Funktion des Retina-Moduls kann eine dreidimensionale Darstellung des pathologischen Befundes der Netzhaut betrachtet werden (Abb. 22 a-b). Die Schwellung der Netzhaut lässt sich mit beliebigem Betrachtungswinkel deutlich darstellen. Die grüne Linie stellt die zuvor definierte Freihandkontur dar.

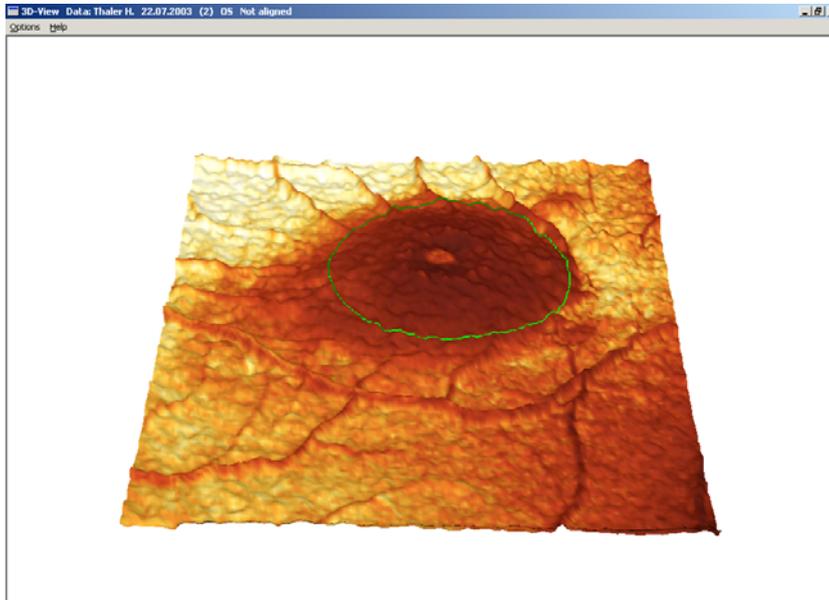


Abb. 22 a

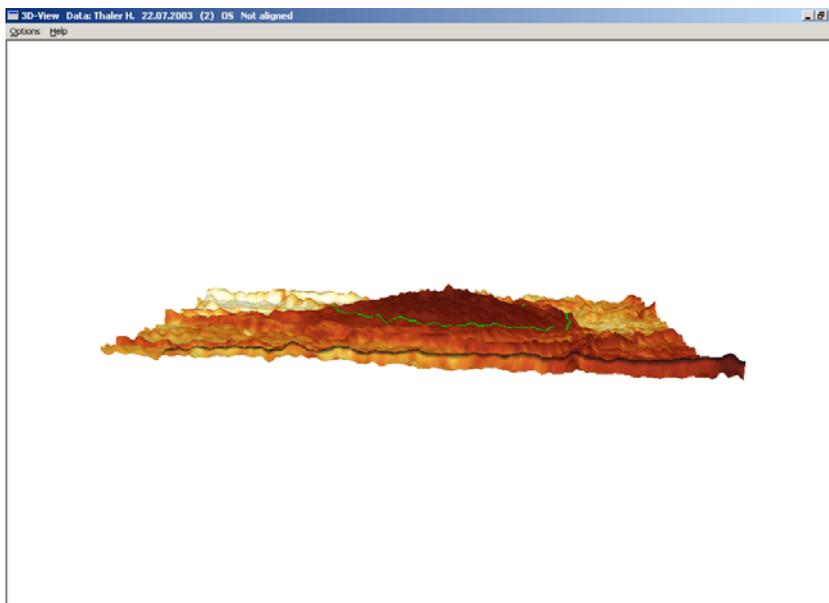


Abb. 22 b

Abb. 22 a-b: 3D-Darstellungen der Netzhaut mit Chorioretinopathia centralis serosa. Abb. 22 a mit etwa 45 Grad Aufsicht und Abb. 22 b mit nahezu horizontaler Ansicht. Innerhalb der grünen Konturlinie ist die Schwellung deutlich zu erkennen.

Mit gleicher Untersuchungstechnik wurden insgesamt 10 Patienten mit der Diagnose "Chorioretinopathia centralis serosa" untersucht. Dabei wurden folgende Ödemindizes ermittelt:

	Patient	Ödemindex (e)
1.	B., R.	$2,67 \pm 0,04$
2.	F., H.	$1,53 \pm 0,15$
3.	H., H.	$2,50 \pm 0,04$
4.	K., W.	$1,98 \pm 0,04$
5.	K., M.	$1,57 \pm 0,02$
6.	K., W.	$1,82 \pm 0,16$
7.	K., S.	$1,70 \pm 0,05$
8.	L., R.	$1,97 \pm 0,08$
9.	T., H.	$2,70 \pm 0,49$
10.	T., B.	$1,65 \pm 0,01$

Damit ergibt sich für das untersuchte Kollektiv ein mittlerer Ödemindex von  $e = 2,01 \pm 0,45$ . Das entspricht dem 2,45fachen des ermittelten Normal-Ödemindex.

## 6.2. Diabetische Makulopathie

In den Industrieländern ist die diabetische Retinopathie eine der Hauptursachen für neu aufgetretene Erblindungen. Neben einer Vielzahl von Augensymptomen steht bei 90% der Erkrankten die diabetische Retinopathie ganz im Vordergrund. Die diabetische Retinopathie ist eine Mikroangiopathie der Netzhautgefäße, die bei 80% der Patienten mit juvenilem Diabetes (Typ I) nach 15 Jahren auftritt, und bei jedem 4. Patienten in eine proliferative diabetische Retinopathie übergeht [5]. Die diabetische Retinopathie bleibt lange symptomlos. Erst im Spätstadium wird die entscheidende Sehverschlechterung durch das Auftreten eines diabetischen Makulaödems verursacht. Das diabetische Makulaödem ist die Hauptursache der Erblindung bei Typ-II-Diabetikern (Abb. 23) [5]. Deshalb sind objektive Untersuchungstechniken, die eine frühzeitige Diagnose eines diabetischen Makulaödems erlauben, von großer klinischer Bedeutung. Das Makulaödem ist die Folge einer ausgedehnten Störung der Blut-Netzhaut-Schranke, die durch Fluoreszein-Angiographie schon früh erkannt werden kann. Das Ödem ist am stärksten ausgeprägt in oder temporal der Makula [5]. Die Diagnose und deren verschiedene Stadien werden durch stereoskopische Untersuchung des Augenhintergrundes bei weiter Pupille bzw. die Indikation zur Laserbehandlung mittels Fluoreszein-Angiographie gestellt [25].

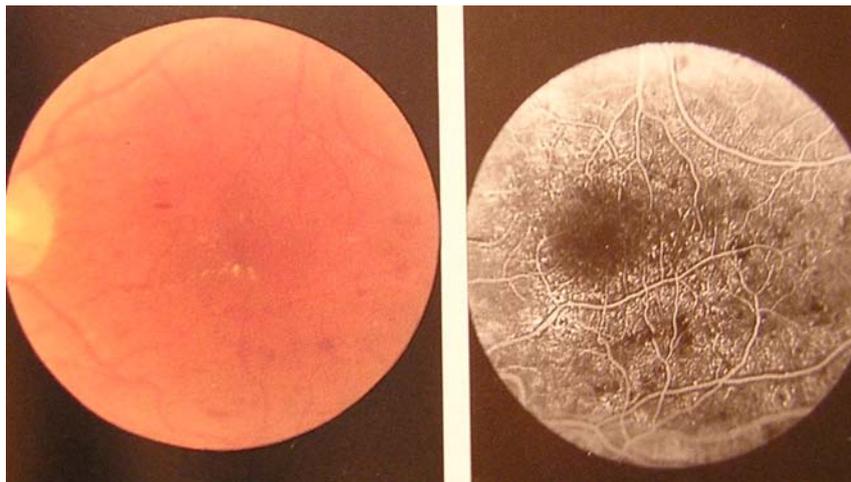


Abb. 23: Photographie des Augenhintergrundes (links) und Fluoreszein-Angiographie (rechts) des diabetischen Makulaödems. Die diabetische Retinopathie ist außerdem durch Mikroaneurysmen und Punktblutungen charakterisiert.





Im Bereich der Schwellung geben die horizontalen und vertikalen Profile entsprechend der Ödemindizes die Vorwölbung der Netzhaut an. In Abb. 26 war keine Veränderung der Skala der Ödemkarte notwendig, da das Makulaödem bei dieser Skalierung bereits deutlich erkennbar war.

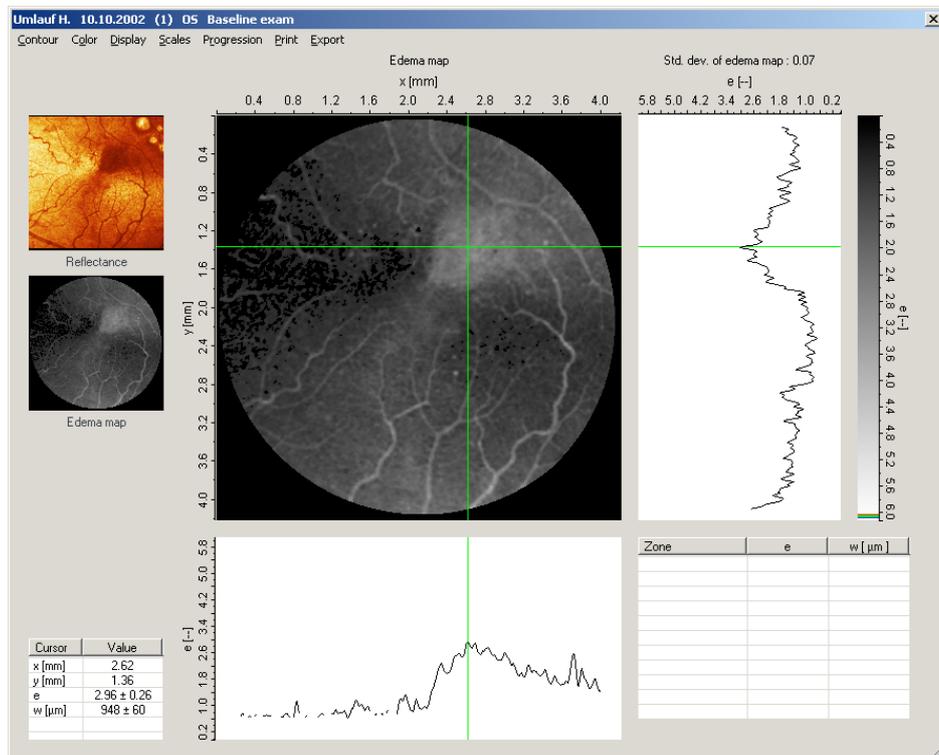


Abb. 26: Ödemkarte mit Fadenkreuz (Cursor) im Bereich der diabetischen Makulopathie. In den horizontalen und vertikalen Profilen lässt sich deutlich die Schwellung erkennen.

Um den mittleren Ödemindex im Bereich des diabetischen Makulaödems zu bestimmen, wurde aus den beschriebenen Messwerkzeugen aufgrund der Form und Größe des Ödems die Freihandkontur gewählt (Abb. 27). Es zeigt sich im ausgewählten Bereich ein mittlerer Ödemindex  $e = 2,24 \pm 0,05$  und eine mittlere Profilbreite  $w = 840 \pm 4 \mu\text{m}$ . Gegenüber dem ermittelten Normalwert ist das Ergebnis 2,7fach höher und somit als pathologisch anzusehen.

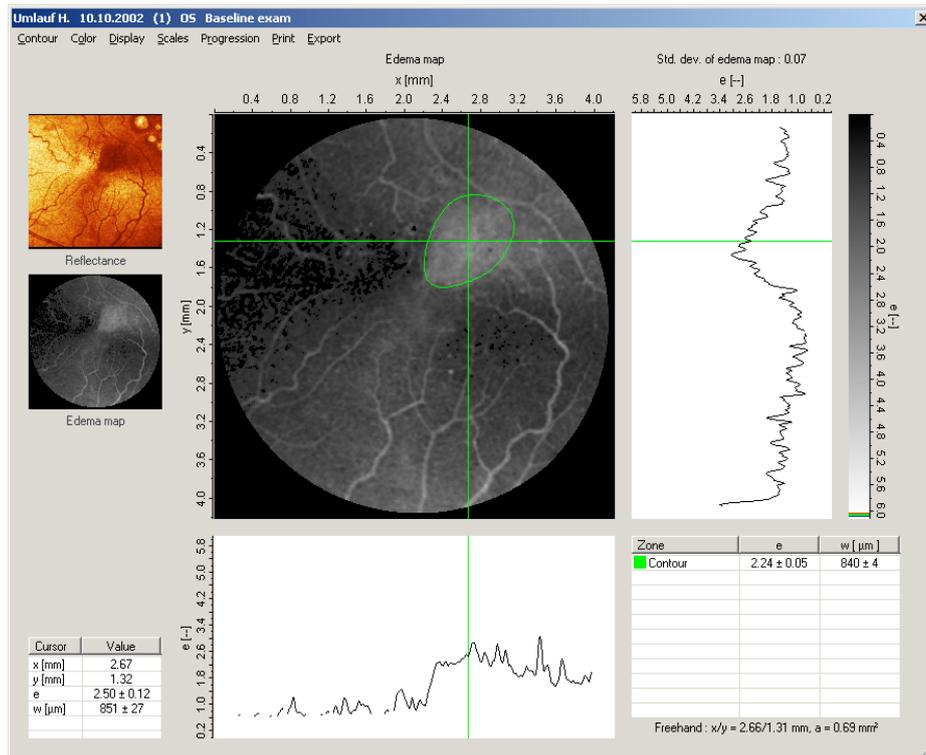


Abb. 27: Ödemkarte mit Messkontur im Bereich der diabetischen Makulopathie. Der mittlere Ödemindex  $e = 2,24 \pm 0,05$  und die mittlere Profilbreite  $w = 840 \pm 4 \mu\text{m}$ .

Mit der 3D-Funktion des Retina-Moduls kann eine dreidimensionale Darstellung des pathologischen Befundes der Netzhaut betrachtet werden (Abb. 28). Die Schwellung der Netzhaut lässt sich mit beliebigem Betrachtungswinkel deutlich darstellen. Die grüne Linie stellt die zuvor definierte Freihandkontur dar.

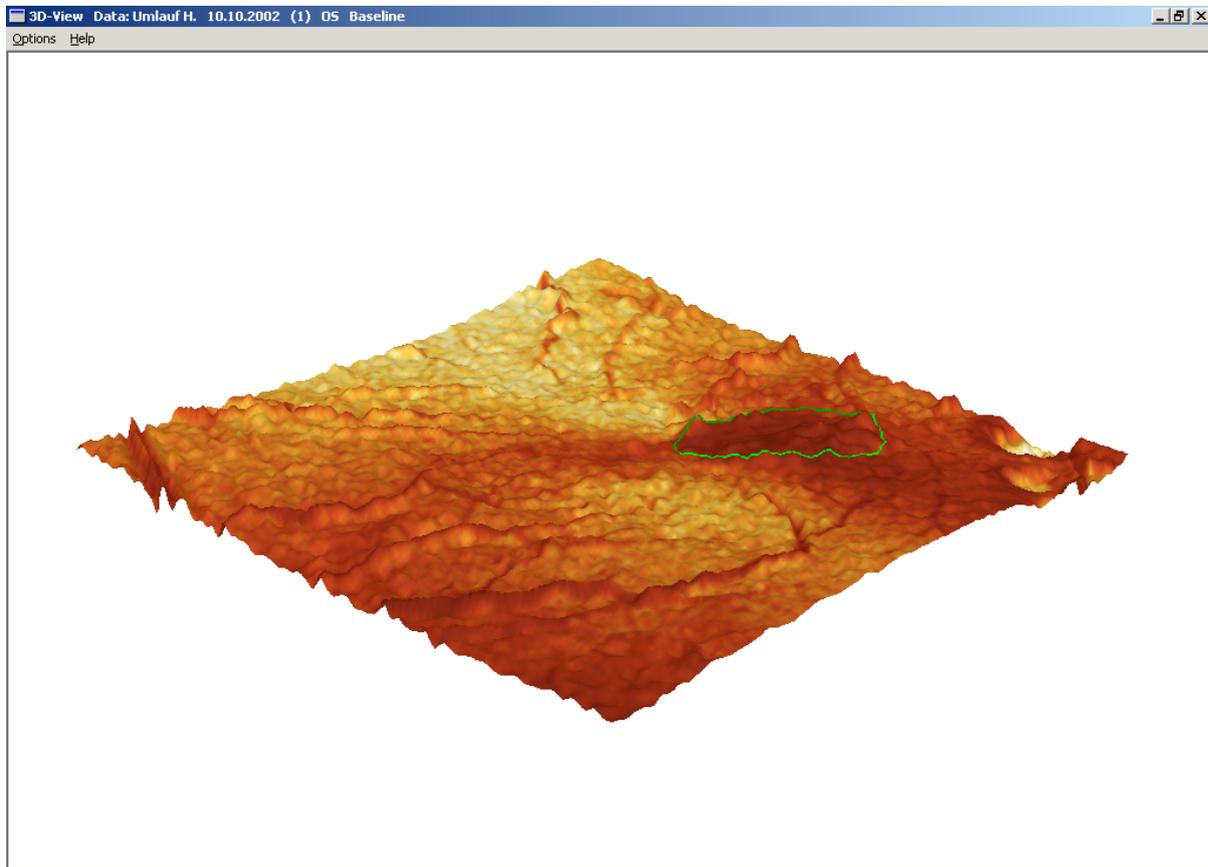


Abb. 28: 3D-Darstellung der diabetischen Makulopathie. Die Ansicht ist etwa 45 Grad gedreht und etwa 60 Grad geneigt. Innerhalb der grünen Konturlinie ist die ödematöse Schwellung deutlich zu erkennen.

Mit gleicher Untersuchungstechnik wurden insgesamt 10 Patienten mit der Diagnose "Signifikantes Makulaödem bei diabetischer Retinopathie" untersucht. Dabei wurden folgende Ödemindizes ermittelt:

	Patient	Ödemindex (e)
1.	S., W.	$2,30 \pm 0,01$
2.	H., A.	$1,92 \pm 0,12$
3.	K., F.	$2,26 \pm 0,05$
4.	S., W.	$2,07 \pm 0,03$
5.	U., H.	$2,24 \pm 0,05$
6.	F., G.	$1,96 \pm 0,09$
7.	H., M.	$1,70 \pm 0,18$
8.	S., E.	$1,86 \pm 0,10$
9.	M., F.	$2,78 \pm 0,07$
10.	W., A.	$1,75 \pm 0,10$

Damit ergibt sich für das untersuchte Kollektiv ein mittlerer Ödemindex von  $e = 2,08 \pm 0,32$ . Das entspricht dem 2,54fachen des ermittelten Normal-Ödemindex.

### 6.3. Zystoides Makulaödem

Das zystoide Makulaödem ist bedingt durch eine Permeabilitätsstörung der perimakulären Kapillaren und tritt nach Operationen (v. a. Kataraktoperationen), bei retinalen Gefäßerkrankungen, Entzündungen des Strahlenkörpers, Retinopathia pigmentosa, Tumoren oder toxischen Ursachen auf (Abb. 29). Ursächlich verantwortlich sind eine Glaskörpertraktion und/oder Entzündungsmediatoren. Mittels Fluoreszein-Angiographie ist ein zystoides Makulaödem nach intrakapsulärer Kataraktextraktion in etwa 60% der Fälle 4 - 12 Wochen postoperativ, nach extrakapsulärer Katarakt nur in etwa 10 - 20% der Fälle nachweisbar. Die Fluoreszein-Angiographie zeigt Leckagen aus perifoveolären Kapillaren in stern- oder blütenblattähnlicher Form. Die Sehschärfe kann auf Werte zwischen 0,6 und 0,1 reduziert sein. Eine spontane Rückbildung tritt in 65% der Fälle innerhalb von 3 - 12 Monaten ein, nur bei 2% der Patienten kommt es zu einer dauerhaft eingeschränkten Sehschärfe. Therapeutisch sprechen zystoide Makulaödeme auf Prostaglandin-synthesehemmer, Carboanhydrasehemmer, auf lokale, periokuläre, intraokuläre oder systemische Steroidgaben an [6].

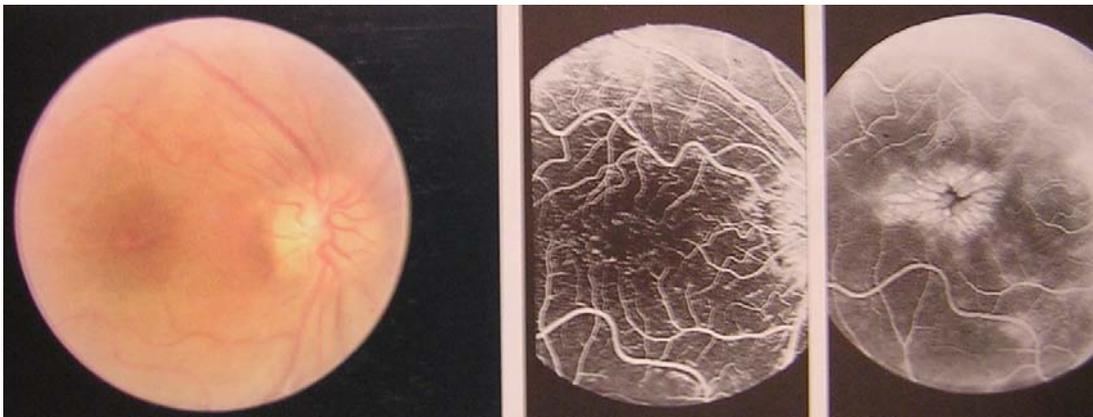


Abb. 29: Fotografie des Augenhintergrundes (links) und Fluoreszein-Angiographie (Mitte und rechts) eines zystoiden Makulaödems. Stereoskopisch erkennt man die zystische Verdickung der Makula. In der Spätphase der Fluoreszein-Angiographie zeigt sich der sternförmige ausgeprägte Kontrastmittelaustritt aus den Kapillaren der Netzhaut. Lediglich die eine Schwellung verhindernde extrem dünne Fovea centralis bleibt dunkel.





Im Bereich der Schwellung geben die horizontalen und vertikalen Profile entsprechend der Ödemindizes die Vorwölbung der Netzhaut an. In Abb. 32 wurde die Skala der Ödemkarte auf 0,0 bis 4,0 reduziert, um die Vorwölbung der Netzhautoberfläche besser hervorzuheben. Dadurch erscheint auch die Abbildung heller und kontrastreicher.

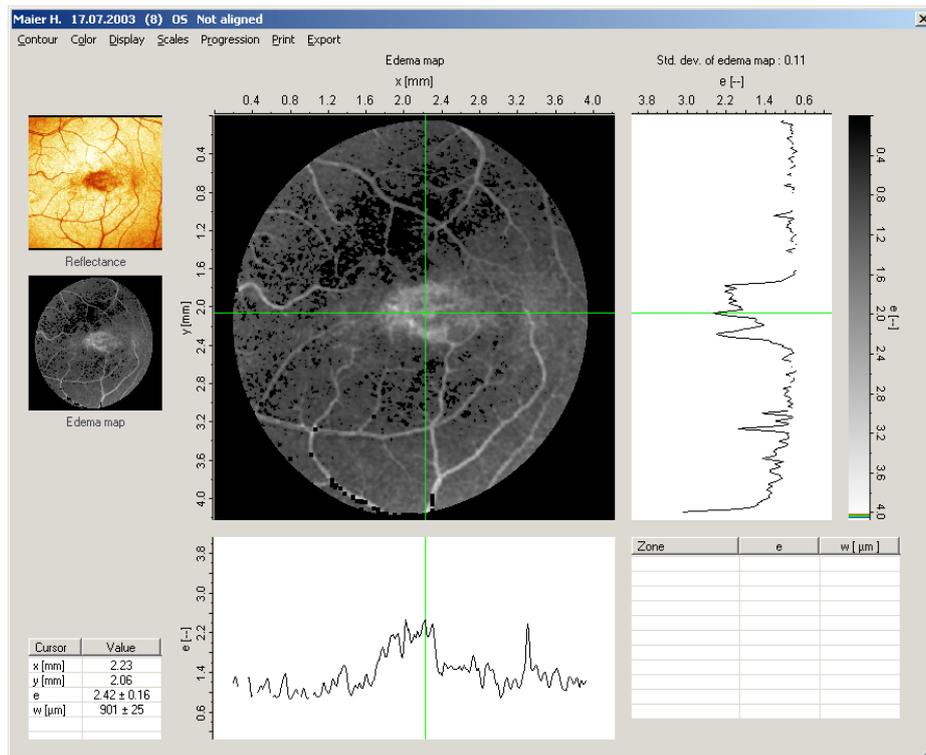


Abb. 32: Ödemkarte mit Fadenkreuz (Cursor) im Bereich des zystoiden Makulaödems. In den horizontalen und vertikalen Profilen lässt sich deutlich die Schwellung erkennen.



Mit der 3D-Funktion des Retina-Moduls kann eine dreidimensionale Darstellung des pathologischen Befundes der Netzhaut betrachtet werden (Abb. 34). Die Schwellung der Netzhaut lässt sich mit beliebigem Betrachtungswinkel deutlich darstellen. Die grüne Linie stellt die zuvor definierte Freihandkontur dar.

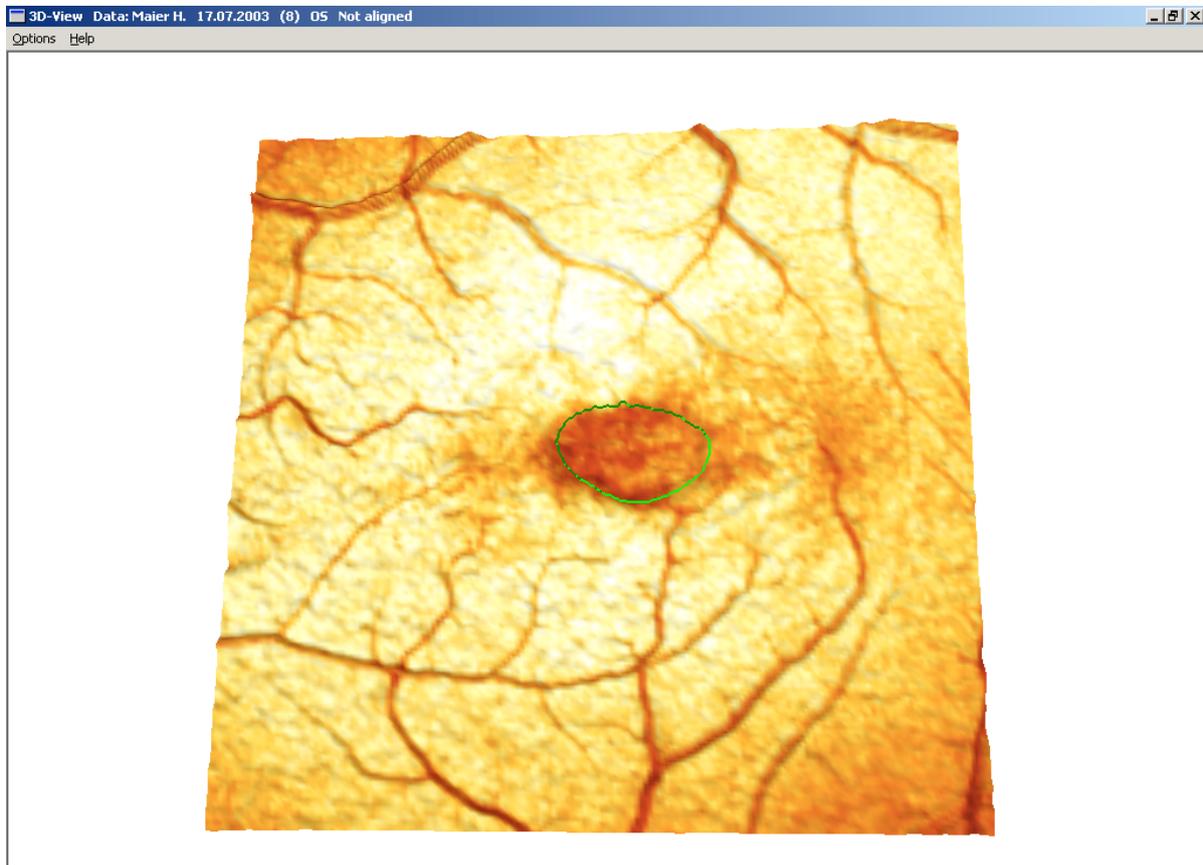


Abb. 34: 3D-Darstellung des zystoiden Makulaödems. Die Ansicht ist um etwa 20 Grad geneigt. Innerhalb der grünen Konturlinie ist die ödematöse Schwellung deutlich zu erkennen.

Mit gleicher Untersuchungstechnik wurden insgesamt 8 Patienten mit der Diagnose "Zystoides Makulaödem" untersucht. Dabei wurden folgende Ödemindizes ermittelt:

	Patient	Ödemindex (e)
1.	D., M.	$1,59 \pm 0,02$
2.	D., D.	$2,40 \pm 0,11$
3.	E., I.	$1,78 \pm 0,04$
4.	P., L.	$1,73 \pm 0,01$
5.	L., J.	$2,22 \pm 0,00$
6.	G., A.	$2,11 \pm 0,09$
7.	M., H.	$2,84 \pm 0,32$
8.	M., H.	$1,94 \pm 0,04$

Damit ergibt sich für das untersuchte Kollektiv ein mittlerer Ödemindex von  $e = 2,08 \pm 0,41$ . Das entspricht dem 2,54fachen des ermittelten Normal-Ödemindex.

#### 6.4. Altersbezogene Makuladegeneration (AMD, exsudative Form)

Bei der Altersbezogenen Makuladegeneration handelt es sich um die fortschreitende, genetisch fixierte Degeneration der Makula, deren Progredienz durch äußere Risikofaktoren in höherem Lebensalter beeinflusst wird. Die Häufigkeit liegt bei 6% der 64-75jährigen und bei 20% der über 75jährigen. Die altersbedingte Makuladegeneration ist mit 88% die häufigste Ursache der Erblindung im Sinne des Gesetzes im höheren Lebensalter. Symptome sind Verschwommensehen, Verlust der zentralen Sehschärfe, Metamorphopsien, Mikropsien und Gesichtsfeldausfälle. Bei der Untersuchung des Augenhintergrundes zeigen sich Pigmentepithelabhebung und Gefäßneubildungen (chorioidale Neovaskularisationen, CNV) unter der Netzhaut oder dem Pigmentepithel, die im Spätstadium zu Blutungen, Narbenbildung und Glaskörperblutung führen können (Abb. 35). Die Diagnostik mittels Fluoreszein- und/oder Indocyanin-Angiographie erlaubt die weitere Differenzierung der CNV. Die Überprüfung der Makulafunktion des Partnerauges mit dem Amslernetz ist von hoher Wichtigkeit. Zur Therapie der Altersbezogener Makuladegeneration mit Gefäßneubildungen stehen die Photodynamische Therapie, die Argonlaserkoagulation und chirurgische Verfahren zur Verfügung [7].

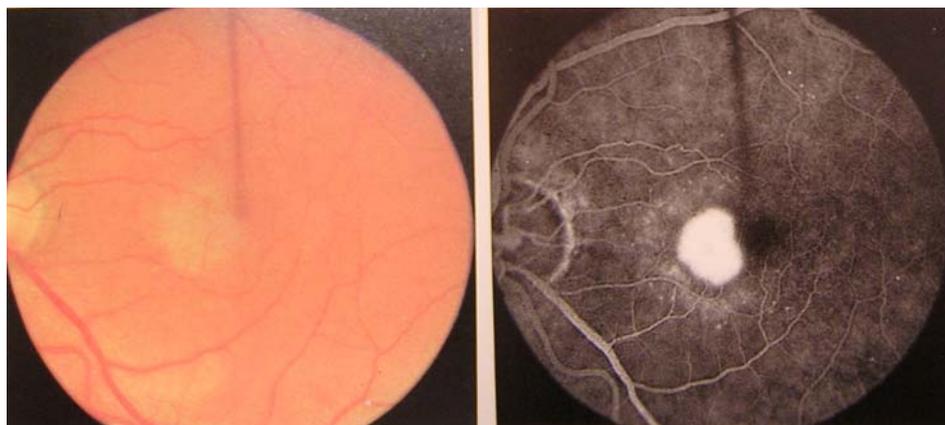


Abb. 35: Fotografie des Augenhintergrundes (links) und Fluoreszein-Angiographie (rechts) einer exsudativen Form einer Altersbezogenen Makuladegeneration. Es zeigt sich eine in die Fovea centralis reichende seröse Abhebung der Netzhaut mit umgebenden punktförmigen Degenerationsherden.

## Klinische Darstellung der exsudativen Form der Altersbezogenen Makuladegeneration mit dem Retina-Modul des Heidelberg Retina Tomograph II

Gezeigt werden die Befunde einer 72jährigen weiblichen Patientin mit Altersbezogener Makuladegeneration und Gefäßneubildungen am linken Auge. Die Patientin klagt über erhebliche Sehverschlechterung, Metamorphopsien und Verlust der Lesefähigkeit.

Die Bildaufnahme erfolgte wie in Kapitel 4 beschrieben. Im Reflektionsbild der Netzhaut fällt die dunkle Struktur temporal der Makula auf (Abb. 36). Durch die veränderten optischen Eigenschaften im Bereich der ödematösen Schwellung verändert sich die Position des Maximums des konfokalen Intensitätsprofils und das Profil wird breiter. Die dargestellten Profiltbreiten mit den dunklen Farben zeigen die Netzhautoberfläche im Bereich des Ödems bei Altersbezogenen Makuladegeneration oberhalb des normalen Netzhautniveaus. Außerhalb der Ödemzone sind darüber hinaus weitere dunkle Areale zu erkennen, die den Gefäßneubildungen entsprechen. Eine weitere kleine Netzhautödemzone ist unterhalb der Makula zu sehen.

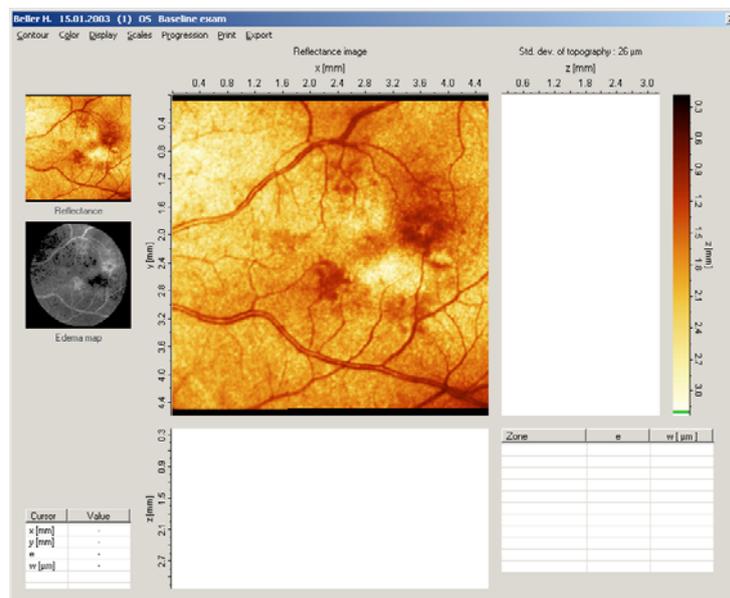


Abb. 36: Reflektionsbild des hinteren Augenpols bei einer Patientin mit Altersbezogener Makuladegeneration (exsudative Form). Die durch Schwellung verdickte Netzhaut erscheint dunkel.



Im Bereich der Schwellung geben die horizontalen und vertikalen Profile entsprechend der Ödemindizes die Vorwölbung der Netzhaut an. In Abb. 38 war keine Veränderung der Skala der Ödemkarte notwendig, da die Anhebung der Netzhautoberfläche durch Ödem und Gefäßneubildungen bei dieser Skalierung bereits deutlich erkennbar war.

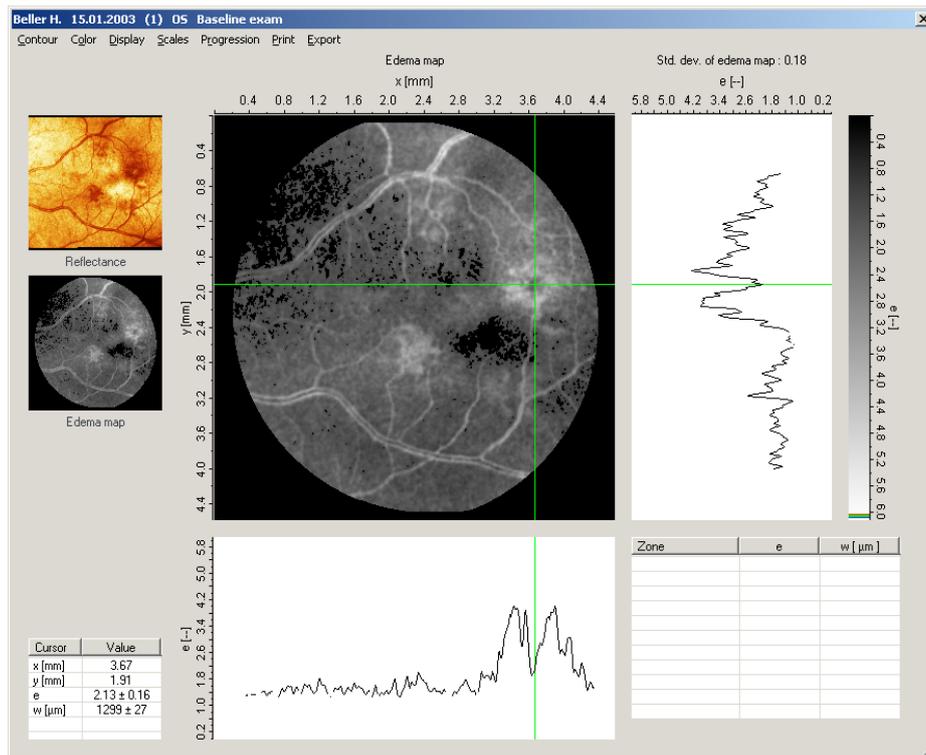


Abb. 38: Ödemkarte mit Fadenkreuz (Cursor) im Bereich des Ödems. In den horizontalen und vertikalen Profilen lässt sich deutlich die Schwellung erkennen.



Mit der 3D-Funktion des Retina-Moduls kann eine dreidimensionale Darstellung des pathologischen Befundes der Netzhaut betrachtet werden (Abb. 40). Die Schwellung der Netzhaut lässt sich mit beliebigem Betrachtungswinkel deutlich darstellen. Die grüne Linie stellt die zuvor definierte Freihandkontur dar.

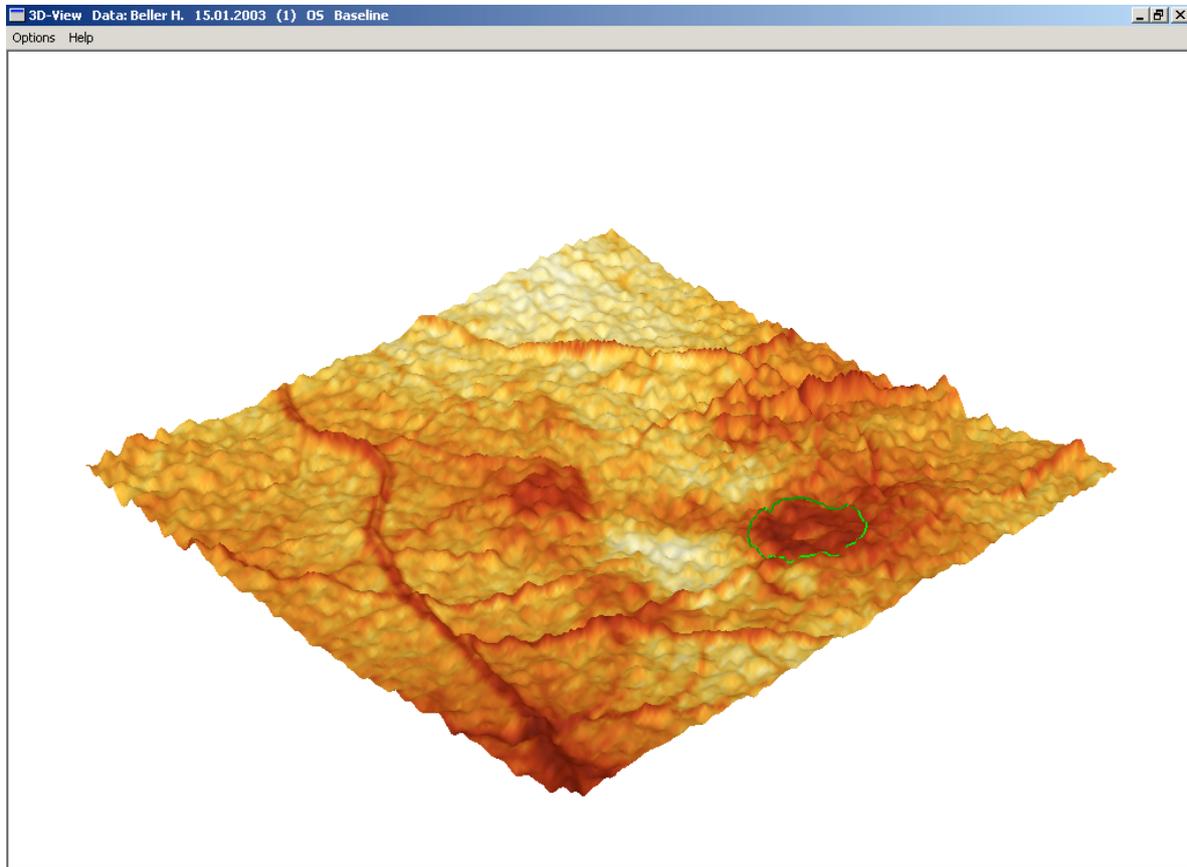


Abb. 40: 3D-Darstellung des Ödems. Die Ansicht ist um etwa 45 Grad gedreht und um etwa 45 Grad geneigt. Innerhalb der grünen Konturlinie ist die ödematöse Schwellung deutlich zu erkennen.

Mit gleicher Untersuchungstechnik wurden insgesamt 18 Patienten mit der Diagnose "Makulaödem bei Altersbezogener Makuladegeneration" untersucht. Dabei wurden folgende Ödemindizes ermittelt:

	Patient	Ödemindex (e)
1.	B., E.	2,00 ± 0,41
2.	B., H.	3,19 ± 0,06
3.	B., M.	3,26 ± 0,09
4.	B., U.	2,49 ± 0,04
5.	B., A.	2,39 ± 0,17
6.	D., H.	2,04 ± 0,04
7.	E., J.	1,63 ± 0,06
8.	F., K.	2,21 ± 0,10
9.	F., W.	2,80 ± 0,07
10.	G., U.	2,33 ± 0,02
11.	H., H.	2,50 ± 0,04
12.	K., R.	2,21 ± 0,21
13.	L., M.	2,61 ± 0,17
14.	L., M.	3,18 ± 0,10
15.	M., U.	3,17 ± 0,32
16.	M., O.	2,65 ± 0,07
17.	O., M.	1,80 ± 0,02
18.	S., H.	2,00 ± 0,07

Damit ergibt sich für das untersuchte Kollektiv ein mittlerer Ödemindex von  $e = 2,47 \pm 0,50$ . Das entspricht dem 3fachen des ermittelten Normal-Ödemindex.

## 6.5. Verlaufskontrolle eines Makulaödems

Eine der wichtigsten Funktionen des Retina-Moduls ist die graphisch dargestellte Verlaufskontrolle bei Patienten mit ödematösen Netzhauterkrankungen im Makulagebiet. Dazu wird hier als Beispiel der Verlauf eines Makulaödems unter Therapie bei einem Patienten mit Diabetes mellitus dargestellt (Abb. 41 a-b).

Der Eingangsuntersuchung (Baseline exam) folgten nach 381 Tagen und 535 Tage nach der ersten Untersuchung je eine Kontrolluntersuchung (Follow-up). Die Bildaufnahmen erfolgten nach dem üblichen Schema wie in Kapitel 4 beschrieben. Bei der ersten Untersuchung zeigte sich ein deutliches Makulaödem; der Ödemindex war mit  $e = 2,00 \pm 0,09$  deutlich erhöht. Der Patient wurde mit einem topischen Carboanhydrasehemmer (Dorzolamid, Trusopt® AT) behandelt und in etwa dreimonatigen Abständen kontrolliert. Die erste Kontrolluntersuchung mit dem Retina-Modul zeigte 381 Tage nach der Eingangsuntersuchung einen niedrigeren Ödemindex  $e = 1,58 \pm 0,10$ . Bei der abschließenden Kontrolluntersuchung 535 Tage nach der Eingangsuntersuchung lag ein normaler Ödemindex  $e = 0,93 \pm 0,01$  vor.

Mittels der Programmfunktion "Progression" lassen sich die ermittelten Daten graphisch darstellen. Dazu werden die Ödemkarten der Eingangsuntersuchung und der beiden Kontrolluntersuchungen anatomisch zur Deckung gebracht, wie in Kapitel 4 erläutert wurde. Dann wird die Funktion "Progression" in der Menüleiste aktiviert und der Verlauf der Ödemindizes am rechten Bildschirmrand graphisch über die Zeit dargestellt. Links im Bild ist die entsprechende Ödemkarte der gewählten Untersuchung dargestellt (Abb. 42).

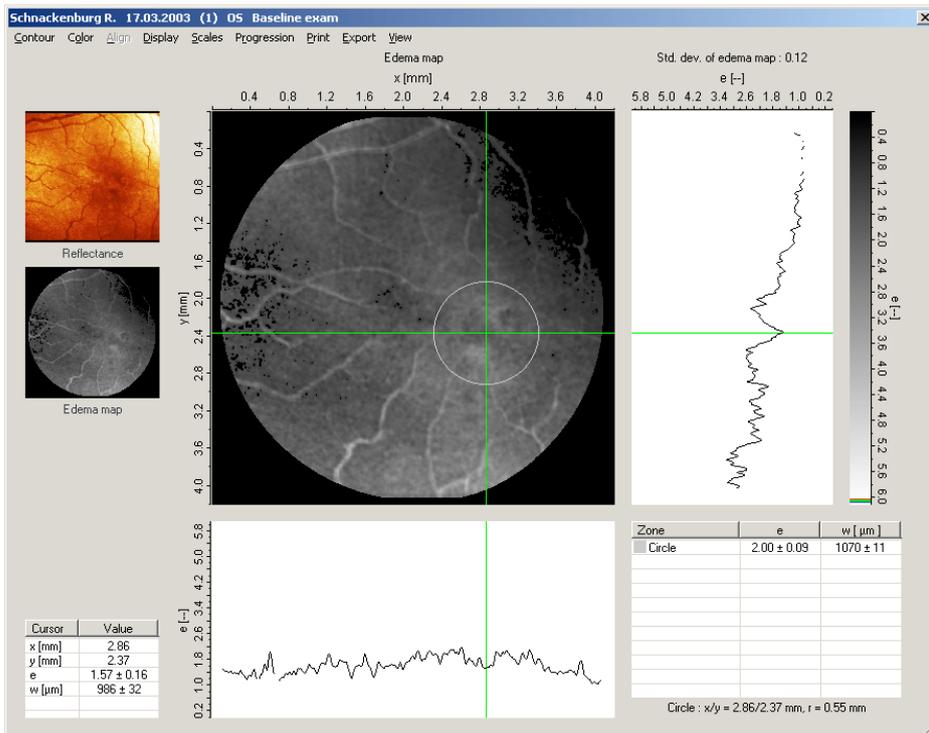


Abb. 41 a

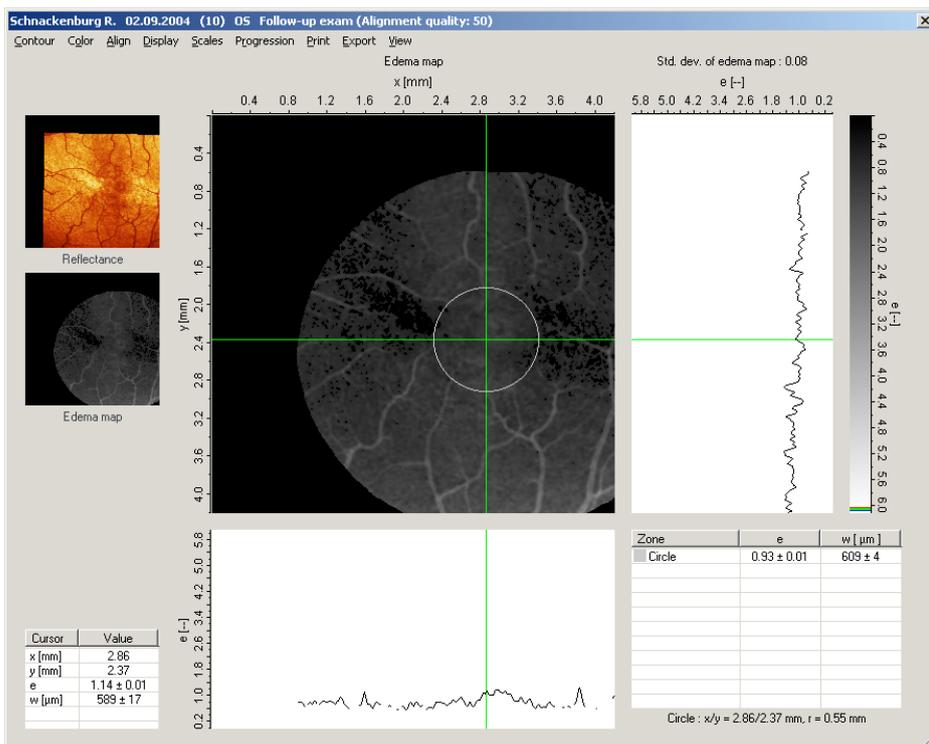


Abb. 41 b

Abb. 41 a-b: Dokumentation des Augenhintergrundes bei einem Diabetiker mit Makulaödem. Eingangsuntersuchung (Abb. 41 a) und Kontrolluntersuchung nach 535 Tagen (Abb. 41 b).

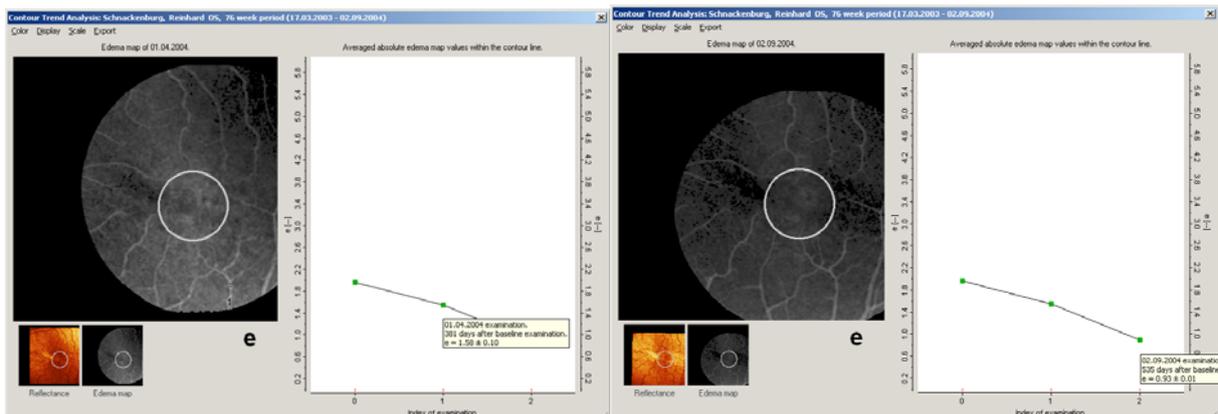
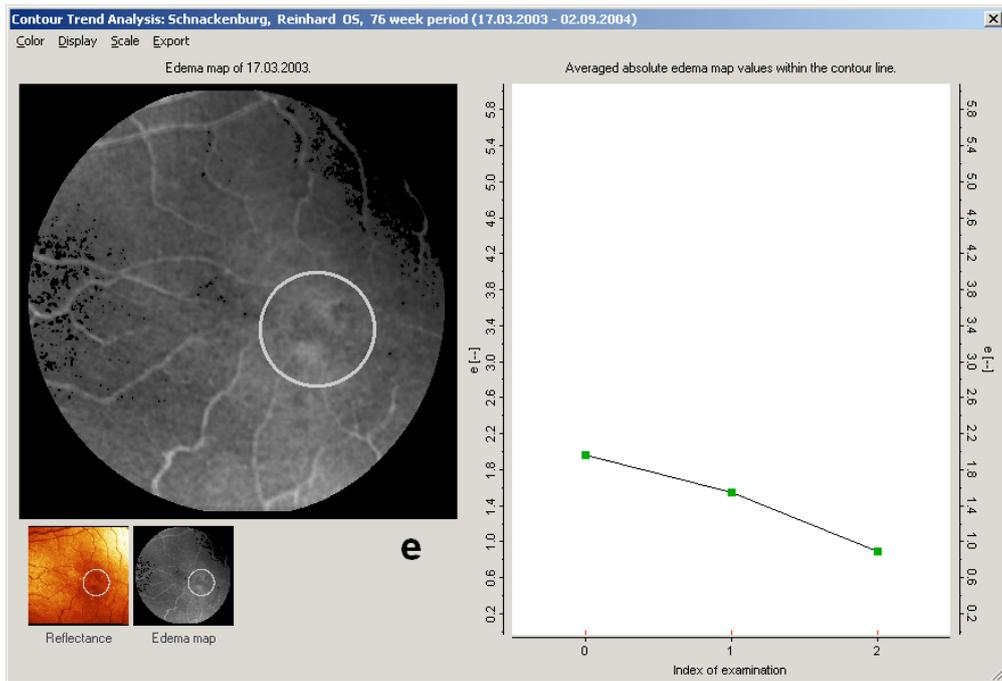


Abb. 42: Verlauf der Ödemindizes über die Zeit. Das Netzhautödem ist bei der Eingangsuntersuchung (oben) innerhalb des Messkreises als helle Fläche gut zu erkennen und nimmt im Verlauf der beiden Kontrolluntersuchungen (unten) ab. In der rechten Bildhälfte ist der Rückgang des mittleren Ödemindex graphisch dargestellt.

## 7. Diskussion

Für die Differentialdiagnostik pathologischer Netzhautveränderungen sind die klinische Untersuchung mittels indirekter Ophthalmoskopie, Perimetrie und Fluoreszein-Angiographie grundlegende augenärztliche Techniken. EDV-gestützte Geräte erleichtern und sichern eine Diagnosestellung ohne Zeitverlust. Jetzt kann mit dem Heidelberg Retina Tomograph II die Diagnostik ödematöser Netzhautveränderungen am hinteren Augenpol ergänzt werden. Bisher war die klinische Anwendung des Heidelberg Retina Tomograph II ausschließlich auf die Diagnostik und Verlaufskontrolle glaukomatöser Schädigungen des Sehnervenkopfes begrenzt. Mit dem neuen Retina-Modul des Anwendungsprogrammes "Heidelberg Eye Explorer" können nun auch ödematöse Netzhauterkrankungen wie zum Beispiel die Chorioretinopathia centralis serosa, Makulaödeme bei diabetischer Retinopathie, zystoide Makulaödeme und Netzhautödeme bei exsudativer Altersbezogener Makuladegeneration diagnostiziert und im Verlauf kontrolliert werden.

Schon frühzeitig nach der Einführung des ersten Heidelberg Retina Tomograph wurden Untersuchungen der Makula unternommen [38]. Es konnte gezeigt werden, dass sich das konfokale Laser-Scanning-Prinzip des Heidelberg Retina Tomograph zur Darstellung pathologischer Prozesse an der Netzhaut grundsätzlich eignet [23]. Die Untersuchungen konzentrierten sich auf die Sensitivität und Spezifität beim diabetischen Makulaödem [34] und auf Verbesserungen zur Durchführung von Makula-Volumen-Messungen [1].

Die wichtigste Untersuchung bei der Diagnostik von Netzhautveränderungen ist nach wie vor die indirekte und/oder direkte Ophthalmoskopie. Bei der indirekten Ophthalmoskopie wird in der Regel mittels Lichtquelle (Bonoskop) und Ophthalmoskopierlupe (Sammellinse mit +20 Dioptrien) bei erweiterter Pupille die Netzhaut als seitenverkehrtes und auf dem Kopf stehendes Bild betrachtet. Die Vorteile dieser Technik bestehen in einem dreidimensionalen Überblick über den gesamten Augenhintergrund, der problemlosen Anwendbarkeit auch bei liegenden Patienten, bei getrübten brechenden Medien und dem ortsungebundenen Einsatz durch Batteriebetrieb. Die Nachteile liegen in der Beobachtung eines umgekehrten

Bildes mit nur geringer Vergrößerung und der schwierigen Erlernbarkeit des Verfahrens.

Bei der modifizierten indirekten Ophthalmoskopie der Netzhautmitte an der Spaltlampe mit einer Ophthalmoskopierlupe (Sammellinse mit +78/+90 Dioptrien für ein Beobachtungsfeld von etwa 20-30 Grad) wird die Netzhaut als umgekehrtes Bild betrachtet. Vorteile dieser Technik sind eine hohe Vergrößerung von anatomischen Details, ein guter stereoskopischer Effekt, die Möglichkeit der Untersuchung des hinteren Pols bei enger Pupille und andererseits auch des gesamten Augenhintergrundes und des Glaskörpers bei erweiterter Pupille. Durch Hilfe von Kontaktgläsern (z.B. Goldmann Dreispiegelkontaktglas) kann ein aufrechtes Bild erzeugt werden, allerdings ist hierfür der direkte Kontakt mit der Hornhautoberfläche nötig und damit die Gefahr einer Verletzung der Hornhautoberfläche gegeben [31]. Beiden Techniken gemeinsam ist die fehlende Möglichkeit einer reproduzierbaren Dokumentation des Befundes und der späteren Verlaufskontrollen. Die weithin verwendete fotografische Dokumentation krankhafter Befunde des Augenhintergrundes ist durch die nur zweidimensionale Darstellung der Befunde begrenzt (Abb. 43) [32].



Abb. 43: Fotografie des Augenhintergrundes bei einem Patienten mit Makulaödem. Zwar lässt sich in groben Grenzen das Ausmaß des Ödems dokumentieren, allerdings fehlt der dreidimensionale Aspekt, um die Ödemdicke zu beurteilen.

Zur Untersuchung von physiologischen und pathologischen Kreislaufverhältnissen von Aderhaut, Netzhaut und Sehnerv ist die Fluoreszein-Angiographie der Goldstandard. Bei der Fluoreszein-Angiographie wird ein fluoreszierender Farbstoff intravenös appliziert und seine Ausbreitung am Augenhintergrund in Sequenzen fotografiert oder elektronisch abgegriffen. Die Fluoreszein-Angiographie ist eine dynamische Untersuchung von Strömungsverhältnissen in krankhaften Prozessen (Entzündungen, Gefäßanomalien, Gefäßverschlüsse oder Tumoren). Die Netzhaut wird nur indirekt durch Füllung ihrer Gefäße dargestellt (Abb. 44). Die Fluoreszein-Angiographie ist allerdings eine invasive Untersuchungsmethode, bei der der fluoreszierende Farbstoff über eine Vene appliziert wird, stets verbunden mit den Risiken einer Bolusinjektion und der Gefahr einer anaphylaktischen Reaktion [33].

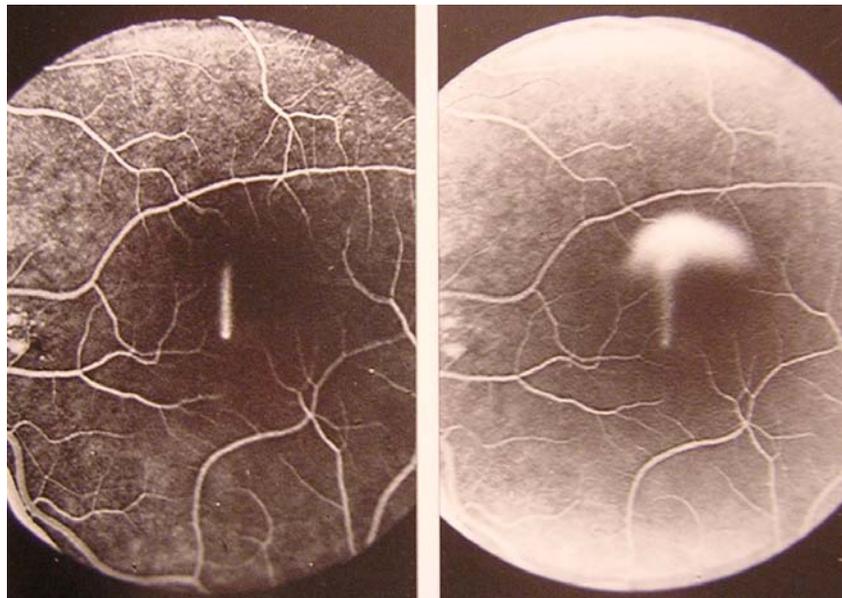


Abb. 44: Fluoreszein-Angiographie bei Chorioretinopathia centralis serosa. In der Frühphase (links) ist zentral der Quellpunkt kometenhaft erkennbar, an dem der Farbstoff in eine flüssigkeitsgefüllte Abhebung von Gewebsschichten austritt. In der Spätphase (rechts) erkennt man, wie sich der Farbstoff im flüssigkeitsgefüllten Spalt zwischen retinalem Pigmentepithel und sensorischer Netzhaut verteilt. Auf diese Weise lässt sich die Dynamik des Flüssigkeitsstromes bei der Chorioretinopathia centralis serosa sehr schön dokumentieren. Die Untersuchung lässt aber keine Aussage über die Dicke der Netzhaut zu.

Mit dem Heidelberg Retina Tomograph II sollen die Nachteile konventioneller klinischer Untersuchungstechniken ausgeglichen werden. Die ortsreproduzierbare Abbildung setzt allerdings die Mitarbeit des Untersuchten und eine ausreichende Sehschärfe zur Fixation des Fixierlichtes voraus. Für klinische Fragestellungen ermöglicht der Heidelberg Retina Tomograph II einen ausreichend großen Bildausschnitt vom Augenhintergrund, der den Sehnerven und den gesamten hinteren Augenpol einschließlich der schläfenwärtigen Gefäßböden umfasst. Anatomische Strukturen sind ähnlich gut erkennbar wie bei der modifizierten indirekten Ophthalmoskopie mittels Spaltlampe und Ophthalmoskopierlupe (+ 90 Dioptrien). Sensitivität und Spezifität für diabetische Makulaveränderungen liegen bei 67% und 99% [34]. Die technischen Voraussetzungen zur schnellen und einfachen Durchführung der Untersuchung sind im Heidelberg Retina Tomograph II realisiert worden. Die Aufnahme der Netzhaut dauert nur etwa 3 Sekunden und eine medikamentöse Pupillenerweiterung im untersuchten Auge ist meist nicht erforderlich. Allerdings kann die Reproduzierbarkeit durch Mydriasis weiter verbessert werden [27]. Bereits nach kurzer Einweisung können mit dem Heidelberg Retina Tomograph II qualitativ gute Bilder erzeugt werden. Die Bilder stehen online zur Verfügung und können digital bearbeitet werden. Eine umfassende Bildauswertung und Vergleiche von Bildsequenzen wird durch das Anwendungsprogramm "Heidelberg Eye Explorer" ermöglicht. Derzeit ist nur mit dem Heidelberg Retina Tomograph II eine dreidimensionale Darstellung der Netzhaut möglich [13]. Die Reproduzierbarkeit bei Volumenmessungen der Makula beim Gesunden wurde von Zambarakji et al. untersucht und als zuverlässig beurteilt. Von ihm wurde auch die exakte Vermessung diabetischer Makulaödeme und deren Verlaufskontrollen nach Laserbehandlungen mit dem Heidelberg Retina Tomograph II quantitativ volumetrisch beschrieben [39]. Auch bei Untersuchungen zur Altersbezogenen Makuladegeneration konnte das Ausmaß der Abhebung der sensorischen Netzhaut zuverlässiger als mit anderen Verfahren gemessen werden [21].

Ein entscheidender Vorteil des Heidelberg Retina Tomograph II liegt in der Möglichkeit der Verlaufskontrolle der dokumentierten Veränderungen. Mittels des einfach zu bedienenden Anwendungsprogrammes ist das schnelle Auffinden der Voruntersuchungen und die Darstellung sowie der Ausdruck der Verlaufskurve sehr einfach. Eventuelle Differenzen zwischen Basis- und Folgeuntersuchung können graphisch oder in Zahlenwerten dargestellt werden und erlauben eine unkomplizierte Lesbarkeit der Ergebnisse. Anschaffungs- und Betriebskosten für ein Heidelberg Retina Tomograph II mit dem Anwendungsprogramm für Glaukom- und Retina-Diagnostik liegen gegenüber einem optischen Kohärenztomograph (OCT) erheblich niedriger. Ein für die Glaukomdiagnostik beschaffter Heidelberg Retina Tomograph II kann kostengünstig für die Retina-Diagnostik nachgerüstet werden. Darüber hinaus ist ein weiteres Modul für die konfokale Kornea-Mikroskopie verfügbar und erweitert damit das Anwendungsspektrum des Heidelberg Retina Tomograph II um eine umfangreiche Korneadiagnostik. Somit steht dem niedergelassenen Augenarzt ein hervorragendes Werkzeug zur Diagnostik von glaukomatösen Sehnervenveränderungen, Veränderungen der Kornea und ödematösen Netzhautveränderungen zur Verfügung.

Im Gegensatz zum Heidelberg Retina Tomograph II kann mit dem optischen Kohärenztomograph (OCT) ein anatomischer Bezug zu Nachbargeweben, wie zum Beispiel zum retinalen Pigmentepithel hergestellt werden [20]. Die optische Kohärenztomographie (OCT) ist ein bildgebendes Verfahren, mit dem anatomische Netzhautstrukturen mit niedrigkohärentem Licht einer Wellenlänge von 800 nm dargestellt werden. Ähnlich wie bei Ultraschallmessungen werden beim OCT gesendete und reflektierte Lichtstrahlen miteinander verglichen. Durch das unterschiedliche Reflexionsverhalten des Lichts im Gewebe entsteht das Bild einzelner Netzhautschichten. Die einzelnen Scans können linear in beliebiger Richtung oder zirkulär gewählt werden. Die im zweidimensionalen Schnittbild errechneten Grautöne werden im Computer mit Falschfarben codiert. Weiße, gelbe und rote Farben entsprechen hoher Reflektivität und dunklere Farben wie grün, blau und schwarz spiegeln geringe Reflektivität wieder [15]. Mit dieser Kodierung kann beim OCT die Oberfläche der sensorischen Netzhaut, grobe intraretinale Strukturen

und Hohlräume und das retinale Pigmentepithel differenziert werden (Abb. 45). Die Tiefenauflösung des OCT von etwa  $10\ \mu\text{m}$  erlaubt gegenüber  $40\ \mu\text{m}$  beim Heidelberg Retina Tomograph II eine feinere Darstellung von anatomischen Strukturen [13, 16]. Dagegen beträgt die Auflösung parallel zur optischen Achse (Flächenauflösung) bei beiden Methoden  $10\ \mu\text{m}$  [13]. Im Gegensatz zum Heidelberg Retina Tomograph II kann beim OCT aufgrund der Beziehung zu den Nachbargeweben eine echte Dickenmessung der Netzhaut in  $\mu\text{m}$  erfolgen. Beim Heidelberg Retina Tomograph II bietet der dimensionslose Ödemindex (e) lediglich einen Richtwert für die Abschätzung der Netzhautdicke.

Bei OCT Aufnahmen von diabetischem Makulaödem, Chorioretinopathia centralis serosa, zystoidem Makulaödem und Altersbezogener Makuladegeneration, die an Patienten nicht aus dem eigenen Kollektiv gewonnen wurden, lässt sich, anders als bei der Darstellung mit dem Heidelberg Retina Tomograph II, die genaue Lokalisation der ödematösen Schwellung innerhalb oder unterhalb der Netzhaut festlegen. Gleichzeitig kann die Dicke der Netzhaut in  $\mu\text{m}$  berechnet werden. Bei der Chorioretinopathia centralis serosa zeigt sich in der OCT-Aufnahme z.B. die ausgetretene Flüssigkeit zwischen retinalem Pigmentepithel und sensorischer Netzhaut. Bei der diabetischen Makulopathie und beim zystoiden Makulaödem sind die einzelnen Flüssigkeitsblasen innerhalb der sensorischen Netzhaut deutlich zu erkennen. Bei der exsudativen Form der Altersbezogenen Makuladegeneration findet sich neben den Flüssigkeitsblasen innerhalb der sensorischen Netzhaut zusätzlich eine Abhebung des retinalen Pigmentepithels (Abb. 46 a-d).

Dem OCT fehlt aber gegenüber dem Heidelberg Retina Tomograph II die Möglichkeit, die flächenhafte Ausdehnung bzw. den dreidimensionalen Aspekt der einzelnen Befunde darzustellen. Ein weiteres Problem beim OCT stellt die fehlende Ortsreproduzierbarkeit der einzelnen Messungen dar, da die Lage der Mess-Scans nicht an der gleichen Stelle wie in der Voruntersuchung gewährleistet ist. Diese grundlegenden Voraussetzungen für eine Verlaufskontrolle von Netzhauterkrankungen sind beim Heidelberg Retina Tomograph II möglich.

Mayer, Florian

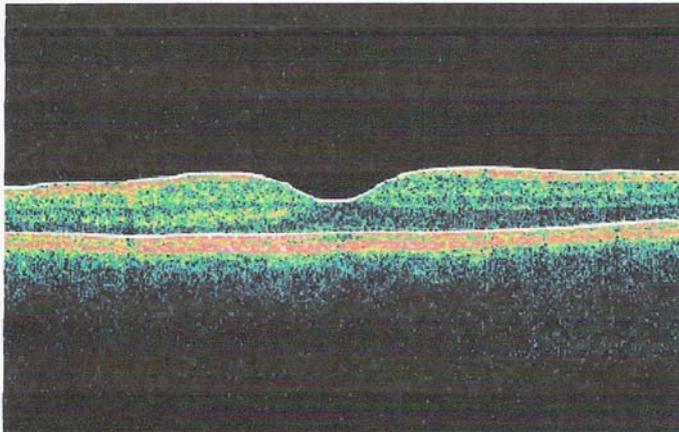
ScanType: Radial Lines OD

DOB: 06/25/1976, ID: NA, Male

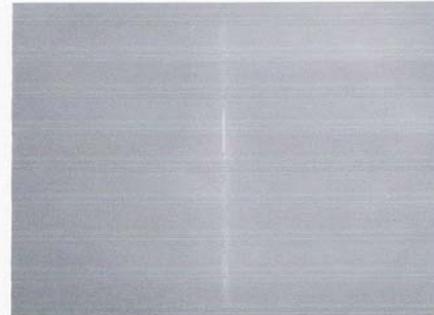
ScanDate: 08/27/2004

ScanLength: 6.0

### OCT Image



### Fundus Image



Center	161 +/- 17 microns
TotalVolume	7.17 mm <sup>3</sup>

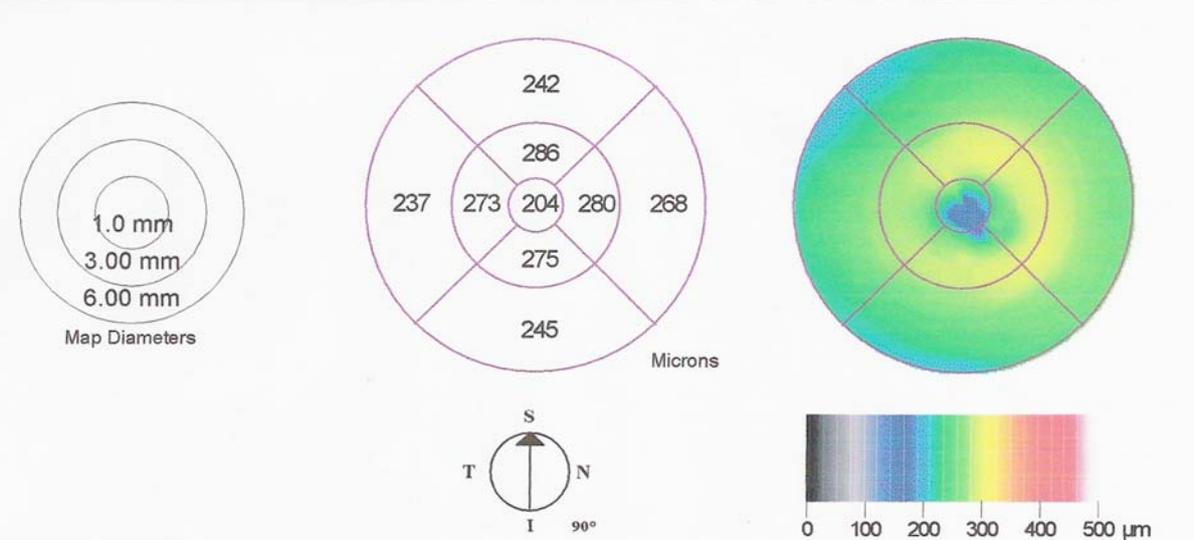


Abb. 45: Normaler OCT Befund der Makula am menschlichen Auge. Im OCT Bild kann man genau die Oberfläche der Netzhaut (Obere rote Linie, Membrana limitans interna) vom retinalen Pigmentepithel (untere dicke rote Linie) unterscheiden. Außerdem werden die mittleren Netzhautdicken entlang der Scanlinien in  $\mu\text{m}$  angegeben.

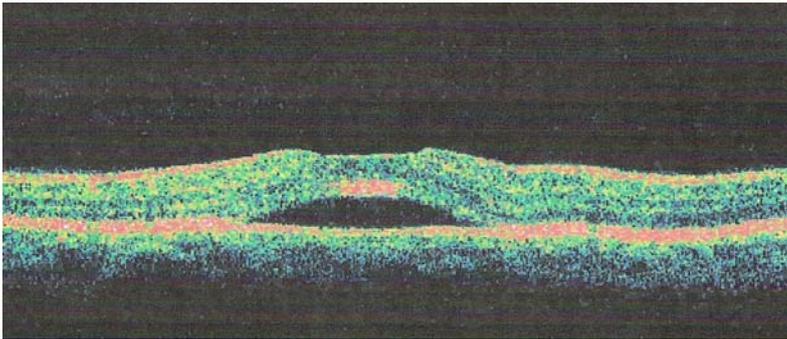


Abb. 46 a

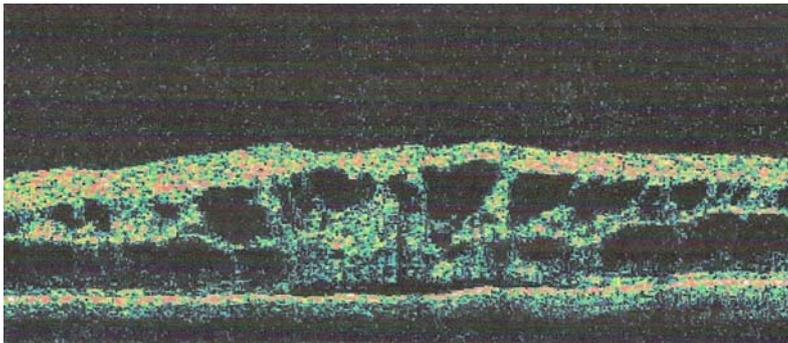


Abb. 46 b

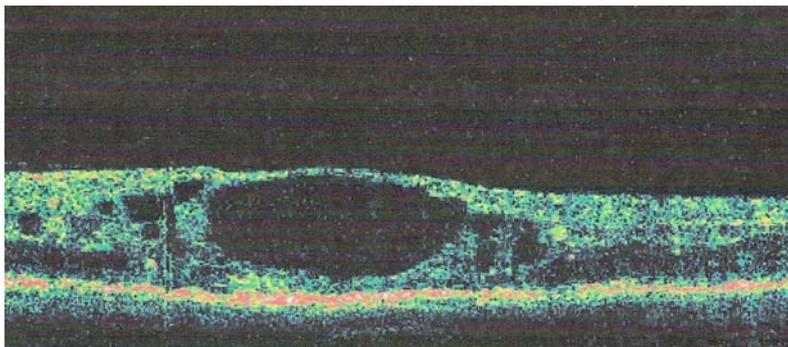


Abb. 46 c

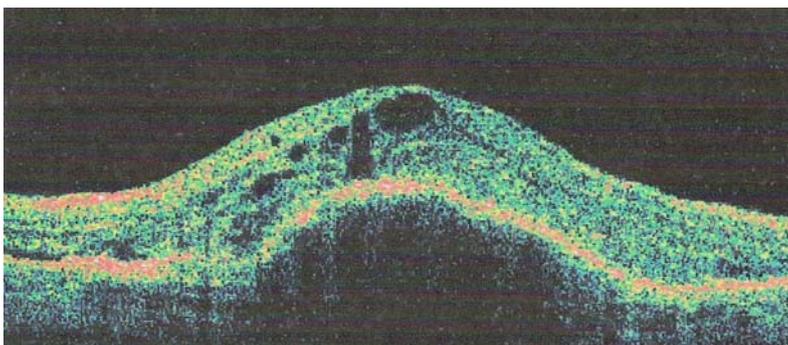


Abb. 46 d

Abb. 46 a-d: OCT Aufnahmen von einer Chorioretinopathia centralis serosa (Abb. 46 a), einer diabetischen Makulopathie (Abb. 46 b), eines zystoiden Makulaödems (Abb. 46 c) und einer feuchten Form einer Altersbezogenen Makuladegeneration (Abb. 46 d). Deutlich zu erkennen ist bei allen Aufnahmen die Lokalisation und Ausdehnung des Ödems in der Netzhaut.

Im Rahmen dieser Arbeit konnte ein Normalwert für den vom Anwendungsprogramm eingeführten Ödemindex (e) als Maß für die Ausprägung eines Netzhautödems gewonnen werden. Dazu wurden 69 Ödemkarten augengesunder Probanden ausgewertet und dabei ein mittlere Ödemindex  $e = 0,82 \pm 0,11$  ermittelt.

Im Anschluss wurden dann Ödemindizes bei Patienten ermittelt, die eine von vier definierten ödematösen Erkrankungen der Netzhaut aufwiesen. So wurden insgesamt 10 Patienten mit einer Chorioretinopathia centralis serosa, 10 Patienten mit signifikantem diabetischen Makulaödem, 8 Patienten mit zystoidem Makulaödem und 18 Patienten mit einem Netzhautödem bei Altersbezogener Makuladegeneration untersucht. Die mittleren Ödemindizes betragen für die vier definierten Netzhauterkrankungen:

ödematöse Netzhauterkrankung	mittlerer Ödemindex (e)
Chorioretinopathia centralis serosa	2,01 ± 0,45
Diabetisches Makulaödem	2,08 ± 0,32
Zystoides Makulaödem	2,08 ± 0,41
Altersbezogene Makuladegeneration	2,47 ± 0,50

Zur Verdeutlichung wurden die Ödemindizes der augengesunden Probanden den Ödemindizes bei Patienten mit definierten Netzhauterkrankungen in Abb. 47 gegenüber gestellt. Es kann gezeigt werden, dass die Ödemindizes der Patienten mit ödematöser Netzhauterkrankung deutlich über den Ödemindizes der augengesunden Probanden lagen.

Die dargestellten Ergebnisse beweisen eine erhebliche Verbesserung bei der objektiven und quantitativen Erfassung der Biomorphologie mit Hilfe des Retina Moduls und des Heidelberg Retina Tomograph II.

**Ödemindizes bei Patienten mit definierten Netzhauterkrankungen und augengesunden Probanden**

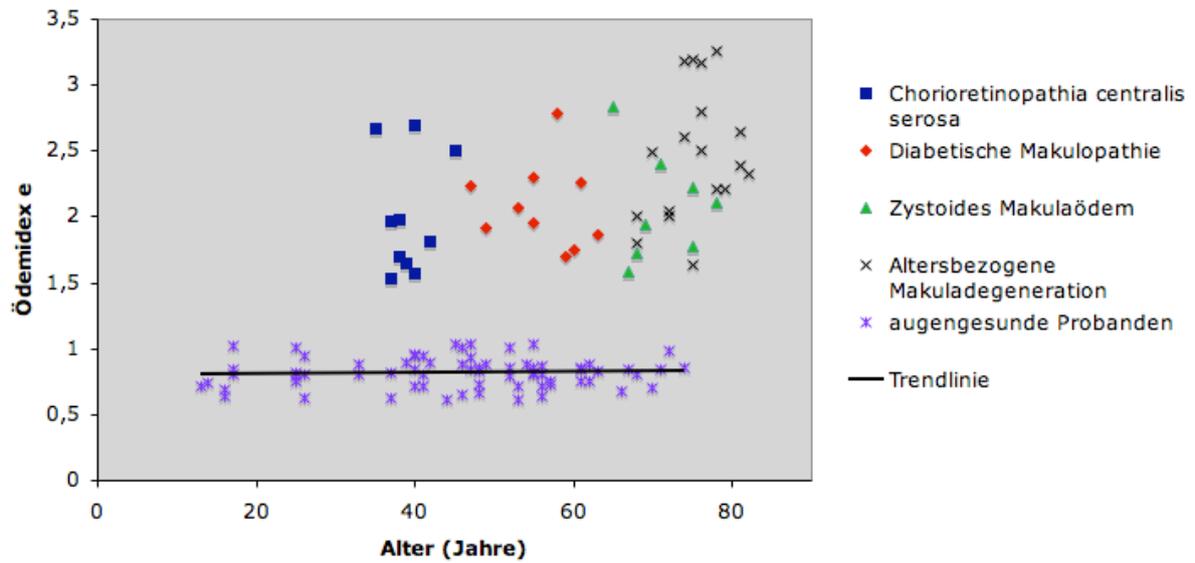


Abb. 47: Ödemindizes (e) bei Patienten mit definierten Netzhauterkrankungen und augengesunden Probanden. Die Ödemindizes der Patienten mit ödematösen Netzhauterkrankungen liegen deutlich über den Ödemindizes der augengesunden Probanden.

## 8. Zusammenfassung

Mit dem Einsatz des Retina-Moduls zum Heidelberg Retina Tomograph II sollte ein standardisiertes Maß für die Beurteilung klinisch relevanter Netzhautödeme am hinteren Augenpol, der so genannte Ödemindex, gewonnen werden. Bisher stand kein normierter Ödemindex zur Verfügung. Mit der vorliegenden Untersuchung wurde bei 69 untersuchten Augen gesunder Probanden ein mittlerer Ödemindex errechnet. Dieser Wert wurde als Normalwert bei der Untersuchung von krankhaften ödematösen Netzhautveränderungen zu Grunde gelegt. Es wurden 4 klinisch gesicherte Krankheitsbilder der Netzhaut für die Untersuchung mit dem Heidelberg Retina Tomograph II ausgewählt. Bei 10 Patienten mit Chorioretinopathia centralis serosa, 10 Patienten mit Makulaödem bei diabetischer Retinopathie, 8 Patienten mit zystoidem Makulaödem nach Kataraktextraktion und 18 Patienten mit Makulaödem bei exsudativer Altersbezogener Makuladegeneration konnte der Nachweis eines Netzhautödems erbracht und die Ausdehnung des Bezirkes gemessen werden. Die ermittelten Ödemindizes der erkrankten Netzhautbereiche zeigen gegenüber dem ermittelten Normalwert deutlich erhöhte Werte. Bei der Chorioretinopathia centralis serosa, beim Makulaödem bei diabetischer Retinopathie und beim zystoiden Makulaödem ist der Wert 2,5fach und beim Makulaödem bei Altersbezogener Makuladegeneration sogar 3fach erhöht. Mit dem Ödemindex konnten die Ödeme sowohl qualitativ als auch quantitativ beschrieben werden. Unsere Ergebnisse belegen, dass der Heidelberg Retina Tomograph II zur Diagnostik und Verlaufskontrolle ödematöser Netzhauterkrankungen sehr gut geeignet ist.

## 9. Literaturverzeichnis

- [1] Ang A, L Tong, SA Vernon: Improvement of reproducibility of macular volume measurements using the Heidelberg retinal tomograph. Br J Ophthalmol 2000;84:1194-1197
- [2] Balwantray C: Optic disc and visual field changes in a prospective longitudinal study of patients with glaucoma. Arch Ophthalmol 2001;119:1492-1499
- [3] Bird AC: Age-related macular disease. Br J Ophthalmol 1996;80:1-2
- [4] Collins JF, AJ Augustin: Augenheilkunde. Springer, Berlin. 1997:282
- [5] Collins JF, AJ Augustin: Augenheilkunde. Springer, Berlin. 1997:284ff
- [6] Collins JF, AJ Augustin: Augenheilkunde. Springer, Berlin. 1997:284
- [7] Collins JF, AJ Augustin: Augenheilkunde. Springer, Berlin. 1997:281
- [8] Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group: Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs - an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Ophthalmology 1991;98:786-806
- [9] Gandorfer A, MW Ulbig, A Kampik: Erkrankungen der Retina. UNI-MED, Bremen. 2002:90
- [10] Gandorfer A, MW Ulbig, A Kampik: Erkrankungen der Retina. UNI-MED, Bremen. 2002:82

- [11] Gandorfer A, MW Ulbig, A Kampik: Erkrankungen der Retina. UNI-MED, Bremen. 2002:84
- [12] Gandorfer A, MW Ulbig, A Kampik: Erkrankungen der Retina. UNI-MED, Bremen. 2002:24
- [13] Gandorfer A, MW Ulbig, A Kampik: Erkrankungen der Retina. UNI-MED, Bremen. 2002:34
- [14] Gräf M, E Halbach, H Kaufmann: Erblindungsursachen in Hessen. Klin Monatsbl Augenheilkd 1999;215:50-55
- [15] Guthoff R, D Pauleickhoff, V Hingst: Bildgebende Diagnostik in der Augenheilkunde. Enke, Stuttgart. 1999:18-50
- [16] Heidelberg Engineering: Heidelberg Retina Tomograph II Bedienungsanleitung, Softwareversion 1.6 -1D. April 2001
- [17] Heidelberg Engineering: Heidelberg Retina Tomograph II Retina-Modul, Softwareversion 1.2 -OE. Dezember 2003
- [18] Holz FG, D Pauleickhoff: Altersabhängige Makuladegeneration. Springer, Berlin. 1997
- [19] Hudson C, JG Flanagan, GS Turner, D McLeod: Scanning laser tomography z-profil signal width as an objective index of macular retinal thickening. Br J Ophthalmol 1998;82:121-130
- [20] Hughes EH, K Jaheed, N Patel, S. Kashani, NV Chong: In vivo demonstration of the anatomic differences between classic and occult choroidal neovascularisation using optical coherence tomography. Am J Ophthalmol 2005;139:344-346

- [21] Jaakkola A, E Vesti, I Immonen: The use of confocal scanning laser tomography in the evaluation of retinal elevation in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1999;106,274-279
- [22] Kampik A, F Grehn: *Augenärztliche Differentialdiagnose*. Thieme, Stuttgart. 2000:238-257
- [23] Konno S, M Takeda, N Yanagiya, J Akiba, A Yoshida: Three-dimensional analysis of macular diseases with a scanning retinal thickness analyser and a confocal scanning laser ophthalmoscope. *Ophthalmic Surg Lasers* 2001;32:95-99
- [24] Krohne TU, S Fauser, B Kirchhof, AM Jousen: Entstehungsmechanismus des diabetischen Makulaödems. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2003;220:521-525
- [25] Lang GK: *Augenheilkunde*. Thieme, Stuttgart. 1998:21ff
- [26] Lang GK: *Augenheilkunde*. Thieme, Stuttgart. 1998:342
- [27] Menezes AV, M Giunta, L Chisholm: Reproducibility of topographic measurements of the macula with a scanning laser ophthalmoscope. *Ophthalmology* 1995;102:230-235
- [28] Naumann GOH: *Pathologie des Auges*. Springer, Berlin. 1997:1461
- [29] Naumann GOH: *Pathologie des Auges*. Springer, Berlin. 1997:56
- [30] Straub W, P Kroll, HJ Küchle: *Augenärztliche Untersuchungsmethoden*. Enke, Stuttgart. 1995:212ff

- [31] Straub W, P Kroll, HJ Kühle: Augenärztliche Untersuchungsmethoden. Enke, Stuttgart. 1995:112ff
- [32] Straub W, P Kroll, HJ Kühle: Augenärztliche Untersuchungsmethoden. Enke, Stuttgart. 1995:173ff
- [33] Straub W, P Kroll, HJ Kühle: Augenärztliche Untersuchungsmethoden. Enke, Stuttgart. 1995:200ff
- [34] Tong L, A Ang, SA Vernon, HJ Zambarakji, A Bhan, V Sung, S Page: Sensitivity and specificity of a new scoring system for diabetic macular oedema detection using a confocal laser imaging system. Br J Ophthalmol 2001;85:34-39
- [35] Webb RH, GW Hughes, F Delori: Confocal scanning laser ophthalmoscope. Appl Opt 1987;26:1492-1499
- [36] Wolfsberger TJ, A Tufail: Systemic disorders associated with detachment of neurosensory retina and retinal pigment epithelium. Curr Opin Ophthalmol 2000;11:455-461
- [37] Wollstein G, DF Garway-Heath, RA Hitchings: Identification of early glaucoma cases with the scanning laser ophthalmoscope. Ophthalmology 1998;105:1557-1563
- [38] Yoshida A: New examination methods for macular disorders - application of diagnosis and treatment. Nippon Ganka Gakkai Zashi 2000;4:899-942
- [39] Zambarakji HJ, JE Evans, WMK Amoaku, SA Vernon: Reproducibility of volumetric measurements of normal maculae with Heidelberg retina tomograph. Br J Ophthalmol 1998;82,884-891

## 10. Danksagung

Bei der Durchführung dieser Untersuchung haben mich Herr Prof. Dr. Thomas Berninger und die Mitarbeiter der Firma Heidelberg Engineering unterstützt.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Thomas Berninger für die Überlassung des Themas, die Unterstützung bei der Patientenbetreuung und die kritische Durchsicht des Manuskripts.

Herrn Dr. Stephan Schulz danke ich für die Hilfestellung bei technischen Fragen. Mein Dank gilt auch den Mitarbeitern der Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München, vor allem Herrn Dr. Richard Zöhrer sowie Frau Ehsani für die Durchführung bzw. Überlassung der OCT-Bilder.

## 11. Lebenslauf

### Persönliche Angaben

Name: Florian Johannes Mayer  
Geburtsdatum: 25. Juni 1976 in Ellwangen/Jagst  
Eltern: Prof. Dr. Hans Mayer, Augenarzt  
Marianne Mayer, geb. Rieger, Gymnastiklehrerin

### Schulbildung

1983 - 1996 Grundschule und Gymnasium in Stuttgart, Hannover und Chemnitz. Abitur am Gymnasium Hohe Straße, Chemnitz.  
21.06.1996 Abschluß: Allgemeine Hochschulreife

### Zivildienst

1996 - 1997 Pflegehelfer in der Zentralen Operationsabteilung des Städt. Krankenhaus München-Harlaching

### Hochschulausbildung

1997 - 2003 Vorklinisches und Klinisches Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München  
24.03.2000 Ärztliche Vorprüfung  
22.03.2001 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
12.09.2003 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
2003 - 2004 Praktisches Jahr  
1. Terial: Chirurgie, Städt. Krankenhaus München-Harlaching  
2. Terial: Innere Medizin, Städt. Krankenhaus München-Harlaching  
3. Terial: Augenheilkunde, Augenklinik Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität München  
05.11.2004 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Patient	Birth date	Sex	Eye	Std. dev. topo [µm]	Std. dev. edema map [µm]	9-Zones x [mm]	9-Zones y [mm]	R1-Central Avg [µm]	R1-Central e-Std [µm]	R1-Central w-Std [µm]	R2-Central Avg [µm]	R2-Central e-Std [µm]	R2-Central w-Std [µm]	H2-Temporal w-Avg [µm]	H2-Temporal w-Std [µm]	R2-Nasal e-Avg [µm]	R2-Nasal e-Std [µm]	R2-Nasal w-Avg [µm]	R2-Nasal w-Std [µm]	R2-Nasal e-Avg [µm]	R2-Nasal e-Std [µm]	H2-Superior w-Avg [µm]	H2-Superior w-Std [µm]	R2-Superior e-Avg [µm]	R2-Superior e-Std [µm]	H2-Superior w-Avg [µm]	H2-Superior w-Std [µm]	R2-Superior e-Avg [µm]	R2-Superior e-Std [µm]	
A.F.	14.01.1938	M	L	0.05	2.27	1.87	0.68	0.01	536	2	0.75	0.00	572	2	0.73	0.01	595	0.01	585	0.01	0.79	0.00	578	0.00	0.79	0.00	578	0.00	0.79	0.00
A.L.	01.09.1969	F	R	0.08	1.73	2.31	0.68	0.04	580	38	0.85	0.01	515	21	0.85	0.02	630	0.02	630	0.02	0.87	0.02	647	0.02	0.87	0.02	647	0.02	0.87	0.02
A.S.	06.07.1947	F	R	0.09	1.89	2.28	0.68	0.01	706	3	0.88	0.02	336	9	0.82	0.03	771	0.03	771	0.03	0.99	0.02	647	0.02	0.99	0.02	647	0.02	0.99	0.02
B.H.	21.02.1940	M	R	0.08	2.06	1.96	0.68	0.06	593	14	0.85	0.03	608	7	0.92	0.03	608	0.03	608	0.03	0.98	0.03	710	0.03	0.98	0.03	710	0.03	0.98	0.03
B.C.	06.03.1962	M	R	0.07	2.08	1.93	0.72	0.03	607	21	0.75	0.02	607	20	0.76	0.02	627	0.02	627	0.02	0.98	0.01	680	0.01	0.98	0.01	680	0.01	0.98	0.01
B.W.	02.03.1961	M	R	0.07	2.32	2.41	0.60	0.01	664	7	0.84	0.02	716	6	0.88	0.01	712	0.01	712	0.01	0.91	0.01	762	0.01	0.91	0.01	762	0.01	0.91	0.01
B.W.	02.03.1961	M	R	0.08	2.82	2.46	0.94	0.05	653	19	1.26	0.11	716	19	0.88	0.02	656	0.02	656	0.02	1.11	0.05	695	0.05	1.11	0.05	695	0.05	1.11	0.05
B.C.	18.07.1960	M	R	0.05	1.93	2.40	0.89	0.01	545	4	0.95	0.02	590	4	0.83	0.01	547	0.01	547	0.01	0.91	0.00	556	0.00	0.91	0.00	556	0.00	0.91	0.00
B.E.	06.09.1948	F	R	0.14	1.74	2.47	0.88	0.00	637	3	0.91	0.04	656	14	0.85	0.01	678	0.01	678	0.01	0.93	0.01	688	0.01	0.93	0.01	688	0.01	0.93	0.01
B.A.	18.10.1939	M	L	0.09	2.61	1.82	0.83	0.02	578	10	0.76	0.01	601	12	0.98	0.04	624	0.04	624	0.04	0.73	0.03	612	0.03	0.73	0.03	612	0.03	0.73	0.03
D.M.	05.10.1985	M	L	0.07	1.63	2.39	0.81	0.01	567	10	0.92	0.03	603	12	0.98	0.01	624	0.01	624	0.01	0.73	0.03	612	0.03	0.73	0.03	612	0.03	0.73	0.03
D.E.	05.10.1985	M	L	0.06	2.59	2.36	0.84	0.03	573	8	0.94	0.02	634	4	0.90	0.02	650	0.02	650	0.02	0.83	0.00	592	0.00	0.83	0.00	592	0.00	0.83	0.00
D.E.	08.09.1954	F	L	0.12	0.06	2.54	2.06	0.00	599	2	0.92	0.03	685	4	0.77	0.01	640	0.01	640	0.01	0.93	0.00	682	0.00	0.93	0.00	682	0.00	0.93	0.00
F.T.	26.08.1977	M	L	0.11	0.06	2.05	2.31	1.01	697	7	0.99	0.02	714	7	0.98	0.00	711	0.00	711	0.00	0.77	0.01	667	0.01	0.77	0.01	667	0.01	0.77	0.01
F.T.	26.08.1977	M	R	0.11	0.05	2.34	1.79	0.82	629	0.00	0.79	0.00	643	2	0.91	0.01	686	0.01	686	0.01	0.77	0.01	667	0.01	0.77	0.01	667	0.01	0.77	0.01
F.E.	14.06.1935	M	L	0.05	1.80	1.66	0.84	0.02	575	2	0.95	0.03	607	5	0.73	0.00	594	0.00	594	0.00	0.87	0.01	605	0.01	0.87	0.01	605	0.01	0.87	0.01
F.M.	01.03.1961	F	L	0.07	2.54	2.23	0.71	0.01	593	1	0.75	0.02	633	1	0.75	0.02	631	0.02	631	0.02	0.87	0.01	608	0.01	0.87	0.01	608	0.01	0.87	0.01
G.R.	22.03.1950	F	R	0.10	2.28	2.08	1.01	0.03	778	15	1.03	0.02	827	12	1.00	0.03	819	0.03	819	0.03	0.82	0.02	808	0.02	0.82	0.02	808	0.02	0.82	0.02
G.E.	01.11.1941	F	L	0.06	2.48	1.78	0.96	0.02	588	9	0.82	0.00	664	9	0.88	0.01	603	0.01	603	0.01	0.78	0.00	639	0.00	0.78	0.00	639	0.00	0.78	0.00
G.E.	01.11.1941	F	L	0.07	1.54	1.78	0.75	0.02	566	8	0.81	0.01	615	6	0.68	0.01	603	0.01	603	0.01	0.78	0.00	639	0.00	0.78	0.00	639	0.00	0.78	0.00
G.J.	20.06.1968	F	L	0.07	2.07	1.75	0.74	0.01	537	6	0.96	0.03	594	5	0.90	0.02	580	0.02	580	0.02	0.78	0.00	613	0.00	0.78	0.00	613	0.00	0.78	0.00
H.H.	18.12.1946	F	R	0.14	1.99	2.56	0.71	0.03	524	17	0.75	0.01	567	7	0.75	0.01	526	0.01	526	0.01	0.79	0.01	568	0.01	0.79	0.01	568	0.01	0.79	0.01
H.M.	14.04.1957	F	L	0.06	2.50	2.50	1.03	0.03	828	10	1.19	0.06	915	24	1.21	0.03	844	0.03	844	0.03	1.07	0.02	842	0.02	1.07	0.02	842	0.02	1.07	0.02
H.S.	31.01.1931	M	R	0.11	2.00	2.03	1.03	0.03	828	10	1.19	0.06	915	24	1.21	0.03	844	0.03	844	0.03	1.07	0.02	842	0.02	1.07	0.02	842	0.02	1.07	0.02
H.W.	31.01.1931	M	R	0.07	1.82	2.05	0.84	0.01	641	1	0.98	0.02	688	2	0.79	0.01	658	0.01	658	0.01	0.90	0.04	693	0.04	0.90	0.04	693	0.04	0.90	0.04
H.G.	26.09.1946	F	R	0.05	2.10	1.75	0.71	0.00	523	3	0.88	0.02	688	2	0.79	0.01	658	0.01	658	0.01	0.90	0.04	693	0.04	0.90	0.04	693	0.04	0.90	0.04
J.J.	21.12.1950	M	R	0.06	1.69	2.49	0.79	0.01	626	4	0.86	0.03	690	5	0.86	0.01	714	0.01	714	0.01	0.98	0.01	708	0.01	0.98	0.01	708	0.01	0.98	0.01
J.A.	03.06.1932	F	L	0.12	0.05	2.22	2.14	0.70	602	4	0.76	0.02	534	4	0.70	0.00	532	0.00	532	0.00	0.98	0.01	708	0.01	0.98	0.01	708	0.01	0.98	0.01
K.B.	14.01.1947	F	L	0.04	2.66	2.55	1.04	0.04	680	10	1.00	0.02	712	5	1.00	0.05	716	0.05	716	0.05	0.89	0.03	705	0.03	0.89	0.03	705	0.03	0.89	0.03
K.G.	06.11.1930	F	R	0.08	2.21	1.91	0.98	0.03	762	14	0.97	0.01	822	4	0.87	0.02	768	0.02	768	0.02	0.92	0.01	798	0.01	0.92	0.01	798	0.01	0.92	0.01
K.K.	18.01.1985	F	R	0.09	2.18	2.18	1.02	0.04	743	14	0.99	0.02	769	4	0.89	0.02	740	0.02	740	0.02	0.92	0.01	798	0.01	0.92	0.01	798	0.01	0.92	0.01
K.M.	17.04.1977	M	R	0.08	1.98	1.92	0.79	0.03	595	8	0.77	0.02	647	5	0.78	0.02	628	0.02	628	0.02	0.83	0.03	632	0.03	0.83	0.03	632	0.03	0.83	0.03
K.A.	22.02.1986	M	L	0.06	2.54	1.71	0.69	0.03	498	12	0.73	0.03	647	5	0.78	0.02	628	0.02	628	0.02	0.83	0.03	632	0.03	0.83	0.03	632	0.03	0.83	0.03
K.A.	22.02.1986	M	L	0.04	2.22	1.60	0.64	0.01	480	2	0.76	0.01	539	2	0.67	0.01	540	0.01	540	0.01	0.75	0.01	586	0.01	0.75	0.01	586	0.01	0.75	0.01
K.A.	15.11.1956	F	L	0.08	2.18	2.16	0.88	0.01	687	11	0.98	0.03	718	16	1.19	0.05	747	0.05	747	0.05	0.99	0.02	711	0.02	0.99	0.02	711	0.02	0.99	0.02
K.A.	15.11.1956	F	L	0.07	2.41	2.25	1.01	0.02	758	6	1.08	0.05	789	14	1.01	0.01	790	0.01	790	0.01	1.17	0.03	807	0.03	1.17	0.03	807	0.03	1.17	0.03
K.B.	18.11.1962	M	L	0.02	2.01	1.67	0.96	0.02	740	8	1.11	0.02	808	2	0.98	0.02	806	0.02	806	0.02	0.98	0.02	811	0.02	0.98	0.02	811	0.02	0.98	0.02
K.B.	18.11.1962	M	L	0.02	2.23	2.00	0.95	0.01	687	11	1.11	0.02	808	2	0.98	0.02	806	0.02	806	0.02	0.98	0.02	811	0.02	0.98	0.02	811	0.02	0.98	0.02
M.A.	03.04.1947	F	L	0.06	2.24	2.28	0.82	0.00	610	4	0.79	0.04	557	8	1.18	0.04	710	0.04	710	0.04	1.09	0.01	851	0.01	1.09	0.01	851	0.01	1.09	0.01
M.F.	05.04.1947	F	L	0.06	2.49	1.70	0.82	0.01	664	5	0.90	0.02	620	6	0.96	0.01	616	0.01	616	0.01	0.94	0.01	694	0.01	0.94	0.01	694	0.01	0.94	0.01
M.F.	25.08.1976	M	R	0.06	2.56	2.00	0.65	0.05	592	4	0.71	0.01	620	24	0.93	0.02	641	0.02	641	0.02	0.76	0.01	632	0.01	0.76	0.01	632	0.01	0.76	0.01
M.F.	25.08.1976	M	L	0.06	2.05	2.00	0.65	0.05	592	4	0.71	0.01	620	24	0.93	0.02	641	0.02	641	0.02	0.76	0.01	632	0.01	0.76	0.01	632	0.01	0.76	0.01
M.H.	25.08.1976	M	L	0.06	2.22	1.93	0.81	0.02	606	8	0.98	0.03	634	8	0.87	0.03	637	0.03	637	0.03	0.78	0.01	683	0.01	0.78	0.01	683	0.01	0.78	0.01
M.M.	18.09.1949	F	L	0.04	2.09	2.21	0.61	0.02	487	12	0.82	0.01	512	5	0.75	0.01	546	0.01	546	0.01	0.66	0.01	538	0.01	0.66	0.01	538	0.01	0.66	0.01
M.G.	11.04.1940	F	L	0.08	1.66	2.22	0.76	0.03	630	16	0.94	0.04	680	9	0.90															

R2-Interior e-Std [μm]	R2-Interior w-Avg [μm]	R2-Interior w-Std [μm]	R3-Interior e-Avg [μm]	R3-Interior e-Std [μm]	R3-Interior w-Avg [μm]	R3-Interior w-Std [μm]	H3-Interior e-Avg [μm]	H3-Interior e-Std [μm]	H3-Interior w-Avg [μm]	H3-Interior w-Std [μm]	R3-Interior e-Avg [μm]	R3-Interior e-Std [μm]	R3-Interior w-Avg [μm]	R3-Interior w-Std [μm]	R2-Total-Ring e-Avg [μm]	R2-Total-Ring e-Std [μm]	R2-Total-Area e-Avg [μm]	R2-Total-Area e-Std [μm]	R3-Total-Area e-Avg [μm]	R3-Total-Area e-Std [μm]
0.01	595	644	2	0.87	0.01	602	0.81	0.01	641	0.01	0.87	0.01	616	10	0.83	0.01	622	0.01	622	0.01
0.02	644	782	23	1.05	0.05	643	0.91	0.03	693	0.01	0.96	0.01	680	19	1.13	0.07	693	0.07	693	0.07
0.03	782	936	17	0.93	0.02	742	1.08	0.04	782	0.02	1.08	0.04	796	14	1.13	0.07	833	0.07	833	0.07
0.04	936	1090	4	0.65	0.03	973	0.56	0.02	1015	0.02	0.68	0.02	1015	10	1.08	0.03	1015	0.03	1015	0.03
0.05	1090	1244	5	0.82	0.02	1141	0.84	0.03	1244	0.03	1.13	0.03	1244	23	0.90	0.03	1244	0.03	1244	0.03
0.06	1244	1398	25	0.82	0.02	1322	0.84	0.03	1398	0.03	0.99	0.02	1398	4	1.15	0.04	1398	0.04	1398	0.04
0.07	1398	1552	10	1.04	0.06	1460	1.04	0.06	1552	0.06	1.04	0.06	1552	4	1.15	0.04	1552	0.04	1552	0.04
0.08	1552	1706	10	1.54	0.15	1608	1.54	0.15	1706	0.15	1.04	0.04	1706	3	1.15	0.04	1706	0.04	1706	0.04
0.09	1706	1860	10	1.04	0.03	1820	1.04	0.03	1860	0.03	0.87	0.02	1860	8	1.15	0.04	1860	0.04	1860	0.04
0.10	1860	2014	12	1.08	0.05	1924	1.08	0.05	2014	0.05	0.87	0.02	2014	2	1.28	0.09	2014	0.09	2014	0.09
0.11	2014	2168	12	0.85	0.01	2112	0.85	0.01	2168	0.01	0.81	0.02	2168	8	1.28	0.09	2168	0.09	2168	0.09
0.12	2168	2322	14	0.97	0.06	2216	0.97	0.06	2322	0.06	0.81	0.02	2322	20	1.34	0.10	2322	0.10	2322	0.10
0.13	2322	2476	17	0.85	0.01	2412	0.85	0.01	2476	0.01	0.81	0.02	2476	4	1.52	0.04	2476	0.04	2476	0.04
0.14	2476	2630	6	1.28	0.03	2508	1.28	0.03	2630	0.03	0.97	0.01	2630	1	1.02	0.04	2630	0.04	2630	0.04
0.15	2630	2784	5	0.92	0.01	2604	0.92	0.01	2784	0.01	0.81	0.02	2784	4	1.43	0.04	2784	0.04	2784	0.04
0.16	2784	2938	6	1.00	0.01	2729	1.00	0.01	2938	0.01	0.87	0.01	2938	1	1.01	0.00	2938	0.00	2938	0.00
0.17	2938	3092	2	0.88	0.00	2924	0.88	0.00	3092	0.00	0.87	0.01	3092	1	1.01	0.00	3092	0.00	3092	0.00
0.18	3092	3246	3	0.92	0.03	3119	0.92	0.03	3246	0.03	0.83	0.02	3246	12	0.92	0.03	3246	0.03	3246	0.03
0.19	3246	3400	5	0.90	0.02	3212	0.90	0.02	3400	0.02	0.83	0.02	3400	4	1.01	0.05	3400	0.05	3400	0.05
0.20	3400	3554	3	0.92	0.03	3304	0.92	0.03	3554	0.03	0.83	0.02	3554	7	1.01	0.05	3554	0.05	3554	0.05
0.21	3554	3708	20	1.24	0.03	3496	1.24	0.03	3708	0.03	0.98	0.03	3708	15	0.89	0.02	3708	0.02	3708	0.02
0.22	3708	3862	8	0.95	0.02	3688	0.95	0.02	3862	0.02	0.89	0.03	3862	0	1.29	0.08	3862	0.08	3862	0.08
0.23	3862	4016	5	0.97	0.00	3880	0.97	0.00	4016	0.00	0.96	0.02	4016	6	0.90	0.01	4016	0.01	4016	0.01
0.24	4016	4170	5	1.24	0.04	4112	1.24	0.04	4170	0.04	1.39	0.10	4170	12	0.77	0.00	4170	0.00	4170	0.00
0.25	4170	4324	8	0.99	0.01	4204	0.99	0.01	4324	0.01	0.87	0.03	4324	21	0.89	0.06	4324	0.06	4324	0.06
0.26	4324	4478	8	1.69	0.11	4396	1.69	0.11	4478	0.11	1.11	0.02	4478	13	1.22	0.02	4478	0.02	4478	0.02
0.27	4478	4632	15	0.81	0.12	4588	0.81	0.12	4632	0.12	0.97	0.03	4632	4	0.89	0.03	4632	0.03	4632	0.03
0.28	4632	4786	14	1.06	0.03	4680	1.06	0.03	4786	0.03	0.80	0.01	4786	13	0.78	0.01	4786	0.01	4786	0.01
0.29	4786	4940	3	0.82	0.02	4772	0.82	0.02	4940	0.02	0.80	0.01	4940	4	0.80	0.01	4940	0.01	4940	0.01
0.30	4940	5094	3	1.01	0.04	4864	1.01	0.04	5094	0.04	1.01	0.02	5094	3	0.66	0.01	5094	0.01	5094	0.01
0.31	5094	5248	4	0.70	0.03	4956	0.70	0.03	5248	0.03	0.74	0.02	5248	3	0.74	0.02	5248	0.02	5248	0.02
0.32	5248	5402	3	1.01	0.03	5048	1.01	0.03	5402	0.03	0.91	0.01	5402	6	0.66	0.01	5402	0.01	5402	0.01
0.33	5402	5556	3	0.70	0.03	5140	0.70	0.03	5556	0.03	0.91	0.02	5556	19	0.90	0.03	5556	0.03	5556	0.03
0.34	5556	5710	6	1.05	0.02	5232	1.05	0.02	5710	0.02	0.87	0.02	5710	6	0.90	0.03	5710	0.03	5710	0.03
0.35	5710	5864	6	1.11	0.01	5324	1.11	0.01	5864	0.01	1.01	0.02	5864	10	1.26	0.06	5864	0.06	5864	0.06
0.36	5864	6018	20	0.99	0.03	5416	0.99	0.03	6018	0.03	0.87	0.02	6018	27	1.45	0.09	6018	0.09	6018	0.09
0.37	6018	6172	27	0.99	0.03	5508	0.99	0.03	6172	0.03	0.87	0.02	6172	15	1.15	0.08	6172	0.08	6172	0.08
0.38	6172	6326	4	0.91	0.03	5600	0.91	0.03	6326	0.03	0.84	0.05	6326	8	0.94	0.05	6326	0.05	6326	0.05
0.39	6326	6480	5	0.97	0.05	5692	0.97	0.05	6480	0.05	0.87	0.03	6480	30	0.71	0.00	6480	0.00	6480	0.00
0.40	6480	6634	9	0.83	0.01	5784	0.83	0.01	6634	0.01	0.87	0.03	6634	6	0.87	0.03	6634	0.03	6634	0.03
0.41	6634	6788	9	0.88	0.03	5876	0.88	0.03	6788	0.03	0.87	0.03	6788	0	0.71	0.01	6788	0.01	6788	0.01
0.42	6788	6942	7	0.76	0.01	5968	0.76	0.01	6942	0.01	0.83	0.03	6942	5	0.71	0.01	6942	0.01	6942	0.01
0.43	6942	7100	4	0.93	0.03	6060	0.93	0.03	7100	0.03	1.14	0.01	7100	17	0.96	0.03	7100	0.03	7100	0.03
0.44	7100	7258	7	1.20	0.07	6152	1.20	0.07	7258	0.07	1.14	0.01	7258	10	1.14	0.01	7258	0.01	7258	0.01
0.45	7258	7416	14	0.93	0.03	6244	0.93	0.03	7416	0.03	1.32	0.09	7416	37	1.04	0.03	7416	0.03	7416	0.03
0.46	7416	7574	9	1.24	0.03	6336	1.24	0.03	7574	0.03	1.18	0.01	7574	5	1.10	0.01	7574	0.01	7574	0.01
0.47	7574	7732	8	0.91	0.04	6428	0.91	0.04	7732	0.04	0.85	0.02	7732	13	0.94	0.03	7732	0.03	7732	0.03
0.48	7732	7890	8	1.06	0.02	6520	1.06	0.02	7890	0.02	0.85	0.02	7890	3	1.10	0.01	7890	0.01	7890	0.01
0.49	7890	8048	22	0.91	0.02	6612	0.91	0.02	8048	0.02	0.78	0.01	8048	13	0.69	0.01	8048	0.01	8048	0.01
0.50	8048	8206	8	1.12	0.05	6704	1.12	0.05	8206	0.05	0.84	0.02	8206	9	1.00	0.04	8206	0.04	8206	0.04
0.51	8206	8364	4	1.02	0.05	6796	1.02	0.05	8364	0.05	0.84	0.02	8364	16	1.00	0.04	8364	0.04	8364	0.04
0.52	8364	8522	4	1.02	0.05	6888	1.02	0.05	8522	0.05	0.84	0.02	8522	10	0.84	0.02	8522	0.02	8522	0.02
0.53	8522	8680	4	0.67	0.02	6980	0.67	0.02	8680	0.02	0.84	0.02	8680	12	0.70	0.02	8680	0.02	8680	0.02
0.54	8680	8838	6	1.04	0.04	7072	1.04	0.04	8838	0.04	0.87	0.04	8838	21	1.47	0.04	8838	0.04	8838	0.04
0.55	8838	9000	11	1.03	0.03	7164	1.03	0.03	9000	0.03	0.73	0.01	9000	659	0.73	0.01	9000	0.01	9000	0.01
0.56	9000	9162	8	1.24	0.09	7256	1.24	0.09	9162	0.09	0.92	0.02	9162	2	1.36	0.06	9162	0.06	9162	0.06
0.57	9162	9324	8	0.98	0.00	7348	0.98	0.00	9324	0.00	0.92	0.02	9324	7	1.27	0.01	9324	0.01	9324	0.01
0.58	9324	9486	3	0.98	0.00	7440	0.98	0.00	9486	0.00	0.82	0.02	9486	22	1.02	0.02	9486	0.02	9486	0.02
0.59	9486	9648	16	0.94	0.01	7532	0.94	0.01	9648	0.01	0.82	0.01	9648	8	1.24	0.01	9648	0.01	9648	0.01
0.60	9648	9810	14	1.14	0.06	7624	1.14	0.06	9810	0.06	0.88	0.01	9810	3	1.15	0.05	9810	0.05	9810	0.05
0.61	9810	9972	34	0.81	0.03	7716	0.81	0.03	9972	0.03	0.88	0.01	9972	17	1.15	0.05	9972	0.05	9972	0.05
0.62	9972	10134	19	0.76	0.01	7808	0.76	0.01	10134	0.01	0.77	0.09	10134	54	0.95	0.13	10134	0.13	10134	0.13
0.63	10134	10296	7	0.77	0.00	7900	0.77	0.00	10296	0.00	0.71	0.01	10296	2	0.76	0.00	10296	0.00	10296	0.00
0.64	10296	10458	19	0.84	0.05	7992	0.84	0.05	10458	0.05	0.71	0.01</								