

Ein Methodenkonzept zur Parametrisierung der Perfusionshomogenität:
Therapiekontrolle der altersabhängigen Makuladegeneration

Von der Medizinischen Fakultät
der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen
zur Erlangung des akademischen Grades
eines Doktors der Theoretischen Medizin
genehmigte Dissertation

vorgelegt von
Diplom-Physiker
Carsten Jäger
aus Jülich

Berichter: Herr Universitätsprofessor
Dr. med. Holger Schmid-Schönbein
Herr Universitätsprofessor
Dr. med. Peter Walter

Tag der mündlichen Prüfung: 14. Oktober 2010

Diese Dissertation ist auf den Internetseiten der Hochschulbibliothek online verfügbar.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Objektivierung der Durchblutungsverteilung	3
2	Der Aufbau des Heidelberg-Retina-Angiographen	5
3	Physikalische Grundlagen der gewählten Registriertechnik	9
3.1	Lambert-Beer-Gesetz	9
3.2	Fluoreszenz	10
3.3	Gammakorrektur	12
4	Mathematische Grundlagen der eingesetzten Datenkompression	14
4.1	Fitten einer Messkurve	14
4.1.1	Das Newtonsche Verfahren	15
4.1.2	Das Fitten einer Funktion mit mehreren Parametern	17
4.2	Savitzky-Golay-Filter	18
4.3	Mögliche Kandidaten von Funktionen	19
4.3.1	Die Auf- bzw. Entladekurve eines Kondensators als Modell	19
4.3.2	Die Differenz zweier Exponentialkurven	23
4.3.3	Der Kehrwert der Summe von Exponentialkurven	23
4.4	Extrapolation des Beginns der Anflutung	25
4.5	Der Einfluss der Übertragungsfkt. auf das Maximum der Ausgangsfkt.	26
5	Farbmetrik	28
5.1	Der Einsatz der RGB-Methode bei der Perfusographie	31

6	Visuelle Analyse des Anflutverhaltens	34
6.1	Visuelle Darstellung von Parametern der Anflutkinetik in Grauwerten	34
6.2	Reparatur kleiner nicht präzise gefitteter Stellen	36
7	Die Visualisierung der einzelnen Fälle	37
7.1	Kontrollproband (Normalbefund)	39
7.2	Patient mit AMD trockener Form	41
7.3	Responder	43
7.3.1	Responder vor der ersten Rheopherese	43
7.3.2	Responder nach der ersten Rheopherese	45
7.3.3	Responder nach der dritten Rheopherese	47
7.4	Nonresponder	49
7.4.1	Nonresponder vor der ersten Rheopherese	49
7.4.2	Nonresponder nach der ersten Rheopherese	51
7.4.3	Nonresponder vor der dritten Rheopherese	53
7.4.4	Nonresponder nach der dritten Rheopherese	55
7.5	Analyse der Perfusogramme	57
7.5.1	Kontrollproband (Normalbefund)	57
7.5.2	Patient mit AMD trockener Form	57
7.5.3	Responder	58
7.5.4	Nonresponder	58
7.6	Fazit der Analyse der Perfusogramme	59
8	Statistische Auswertung	60
8.1	Übersicht der auftretenden Korrelationen	60
8.2	Auswertbarkeit über Aufnahmedauer	61
8.3	Dauer über Visus	62
8.4	Geometrisches Mittel der Dauer über Visus	63
8.5	Inhomogenität der Dauer über Visus	64
8.6	Inhomogenität der Helligkeit über Visus	65

8.7	Abdunkelung der Makula über Visus	65
8.8	Anflut- und Abflutgeschwindigkeiten über Visus	66
8.9	Geometrisches Mittel der Geschwindigkeiten über Visus	67
8.10	Inhomogenitäten der Geschwindigkeiten über Visus	68
9	Diskussion	69
9.1	Vergleichende Deutung der experimentellen Erfahrungen	69
9.2	Methodischer Ausblick	76
10	Zusammenfassung	77
11	Ausblick	80
A	Kurvendiskussion	81
A.1	Differenz zweier Exponentialkurven	81
A.2	Kehrwert der Summe einer steigenden und einer fallenden e-Kurve . . .	83
B	Ausgleich vermittelnder Beobachtungen	86
C	Tabellen der statistischen Auswertung	88
C.1	Gesamtbild	88
C.2	ohne Makula	89
C.3	artefaktfreier Bildausschnitt	90
C.4	artefaktfrei ohne Makula	91
C.5	Makula	92
	Literaturverzeichnis	93
	Danksagung	95
	Erklärung zur Datenaufbewahrung	95
	Lebenslauf	96

Kapitel 1

Einleitung: praktisch-klinische Aspekte der altersabhängigen Makuladegeneration

Die altersabhängige Makuladegeneration des Menschen, eine Erkrankung, für welche es bis heute kein Tiermodell gibt, ist zu Beginn des 21. Jahrhunderts zur häufigsten Erblindungsursache in der sogenannten „ersten“ Welt geworden. Dies liegt daran, dass es gelungen ist, den traumatischen und internistischen Ursachen vieler Erblindungsformen erfolgreich vorzubeugen bzw. ihre Frühformen zu behandeln, außerdem hängt die Zunahme selbstverständlich mit der rasch zunehmenden Lebenserwartung der Bewohner der sozioökonomisch hoch entwickelten Welt zusammen. Daraus lässt sich erkennen, dass es sich um eine Erkrankung handelt, die nicht allein als wichtigste Einschränkung der individuellen Lebensqualität zu betrachten ist, sondern welche von rasch wachsendem sozioökonomischen Interesse gekennzeichnet ist. Dieser hohen praktischen Bedeutung entsprechen bedauerlicherweise nur sehr eingeschränkte Möglichkeiten ihrer Erforschung bzw. der Kontrollmöglichkeiten von vorgeschlagenen Therapie- bzw. Präventionsstrategien.

Bei der altersabhängigen Makuladegeneration unterscheidet man seit langem die sogenannte „trockene“ von der „feuchten“ Form. Bei der trockenen Form lagern sich Stoffwechselprodukte in sogenannten Drusen ab, von welchen angenommen wird, dass sie die Netzhaut schädigen und dementsprechend für eine Verringerung der Sehkraft verantwortlich seien. Die trockene Form gilt als weniger gefährlich, kann sich allerdings zur feuchten Form weiterentwickeln, die durch Komplikationen, nämlich die Neubildung unreifer Gefäße gekennzeichnet ist, und dementsprechend durch Blutungen in den Glaskörper kompliziert wird. Während es bei der feuchten Form etablierte Therapien gibt, wobei mittels Lasern die Gefäße verödet werden bzw. eine Medikation lokal appliziert wird, die die Neubildung von Gefäßen unterdrücken, gibt es ungeachtet vieler Versuche für die trockene Form keine etablierte Therapie. Es besteht der

nachvollziehbare Wunsch, das Voranschreiten von der trockenen zur feuchten Form aufzuhalten. Erste Studien legen nahe, dass bei der trockenen Form mittels der sogenannten Rheopherese des Blutes diesem Ziel nähergekommen werden kann [2]. Dabei werden letztlich plasmatische Bestandteile aus dem Blut herausgefiltert, wodurch die Viskosität des Plasmas und die Aggregationsneigung der Erythrozyten herabgesetzt werden. Das Blut wird also dünnflüssiger, wodurch die Blutversorgung des Auges verbessert wird, d. h. Nährstoffe besser an die Choroidea und die Retina herangeführt, Metabolite besser abgeführt werden. Bei der feuchten Form wird bisher diese Therapie nicht angeraten, da die Verdünnung des Blutes die Blutungsneigung begünstigen würde. Um nun festzustellen, ob die Patienten an der trockenen oder feuchten Form leiden, wird mit einem Angiographen das Auge gescannt, nachdem ein Fluoreszenzfarbstoff in eine Armvene injiziert wurde. Abgesehen von der Möglichkeit, die Anatomie der Mikrogefäße der Retina und der Choroidea zu dokumentieren, erlauben diesbezügliche Methoden, die feuchte Form mit der Prominenz unreifer Mikrogefäße daran zu erkennen, dass der Farbstoff über Leckagen ins Augennere (d. h. den Glaskörper) eindringt und als eindeutig pathologischer Befund dort registrierbar wird.

Ein nur scheinbar ähnliches Verfahren wird bei den sogenannten dynamischen „Fluoreszenzangiographien“ mittels der Dokumentation von intravasalen Fluss-Phänomenen angewandt. Die dabei erstellten hochauflösenden Videoangiographien ergeben Schwarzweißfilme, die darstellen, mit welcher Dynamik und mit welcher Verteilung der intravenös injizierte Fluoreszenzfarbstoff mit dem Blut ins Auge an- und abtransportiert wird. Angesichts der weit verbreiteten pathogenetischen Hypothese [5], dass die altersabhängige Makuladegeneration auf dramatisch eingeschränkte Durchblutung der Choroidea zurückzuführen sei, ergibt sich aus der Möglichkeit, an davon betroffenen Patienten eine objektivierende Untersuchungstechnik einzusetzen, eine wichtige Möglichkeit, auf experimentelle Weise die bisher umstrittenen Pathomechanismen zu erforschen. Ferner eröffnet sich die Chance, diejenigen Patienten und diejenigen Erkrankungsstadien zu erforschen, in denen diese Strategie mit Erfolg eingesetzt werden kann.

Die klinische Erfahrung hat nämlich gezeigt, dass eine Rheopherese nicht immer den erhofften Erfolg mit sich bringt, was aber bei dem finanziellen Aufwand (jede Behandlungsserie kostet derzeit pro Patient 10 000 €) eine systematische Forschung sehr erschwert hat. Aufgrund der hohen Kosten in Kombination mit der Unsicherheit, ob das Verfahren im konkreten Fall erfolgreich ist, wird die Therapie nicht von den Krankenkassen getragen. Das Anliegen der vorliegenden Entwicklungsarbeit ist nun, die digitalisierten Videofilme der bisher nur subjektiv analysierten Fluoreszenzangiographie objektiv auszuwerten, um beispielsweise die erhofften Verbesserungen der Durchblutung zu visualisieren bzw. messbar zu machen.

Man kann Filme, die unterschiedliche dynamische Vorgänge dokumentieren, bekanntlich nicht objektiv aufeinander beziehen – also ging es zunächst einmal darum, die dynamisch generierte Information von Schwarzweißfilmen in ein Falschfarbenbild zu

verdichten: Es ist bekannt, dass man die Muster derartiger hochverdichteter Kunstbilder intraindividuell und interindividuell sehr wohl miteinander vergleichen kann (wie beispielsweise die Untersuchungen von Scheffler bei einer ersten Studie dynamischer Fluoreszenzangiographien bei Patienten mit degenerativen Gefäßerkrankungen sowie bei Versuchstieren nach experimenteller Verbrennung zeigten [18]). Die den derzeitigen Untersuchungen ursprünglich unterlegte Theorie knüpfte an diese Vorarbeiten an und ging folglich davon aus, dass es sich bei der altersabhängigen Makuladegeneration um die Folgen einer Verteilungsstörung des Blutes zu ungunsten der ja ausschließlich choroideal versorgten Makula handeln könnte.

Dazu muss davon ausgegangen werden, dass im Strombett der Aderhaut normalerweise eine sehr ausgeprägte Luxusperfusion herrscht, folglich ein einfaches Durchblutungsdefizit nicht zu erwarten wäre. Das führt zu der Arbeitshypothese, dass es Inhomogenitäten sein könnten, die zur partiellen Benachteiligung der submakularen Teile der Choroidea führen. Schon an dieser Stelle sei allerdings betont, dass diese weit verbreiteten Vorstellungen über mikrovaskuläre Inhomogenitäten eingebundene Hypothese in ihrer zunächst vermuteten Form nicht nur nicht bestätigt wurde, sondern es sich gezeigt hat, dass bei den klinisch erfolgreich Behandelten die anfangs bestehenden Inhomogenitäten der choroidalen Perfusion sogar ausgeprägter wurde. Diese Einsicht führte zurück zu der ursprünglichen Vermutung okulärer Unterversorgung mit besonderer Betroffenheit der ja nur indirekt nutritiv versorgten Makularegion der Retina.

1.1 Problemangemessene Objektivierung der Durchblutungsverteilung in einem hochgradig inhomogenen Mikrogefäßareal

Die bei Scheffler erstmals konsequent angewandte Technik der dynamischen Fluoreszenzangiographie (damals „Perfusographie“ genannt) beruhte auf dem Versuch, den Augenblick des ersten Erscheinens von Fluorochromen in der Haut der Extremitäten zu erfassen, d. h. eine Art geographische Mikrozirkulationsuntersuchung anzustreben. Das Problem lag darin, den richtigen Parameter zu wählen; Scheffler wählte eine letztlich subjektiv festgelegte Schwelle der beginnenden Fluoreszenzintensität und registrierte computergestützt in allen Pixeln analog registrierter Fluoreszenzangiogramme den Zeitpunkt des Überschreitens dieser Schwelle.

Da es aber keine heute verfügbaren oder in naher Zukunft zu erwartende Methoden gibt, beim einzelnen Patienten die Stromstärke der Choroidea zu erfassen, wurden andere Parameter herangezogen, die auf $256 \times 256 = 65536$ Pixeln die Einstrom-/Ausstromkinetik des Fluorochrom Indocyaningrün als Indikator erfassen. Dies erlaubt, mit erträglichen Fehlern gleich mehrere Parameter als repräsentativ für die Stromstärke der durch die Aderhaut passierenden (und dann Sauerstoff anliefernde) Strömung zu

erfassen. Tatsächlich zeigte sich, dass das Sehvermögen und vor allem deren therapeutische Steigerungsfähigkeit durch Rheopherese selbst bei sehr kleinen Populationen von Patienten erstaunlich gut mit demjenigen Parameter korreliert, der von der Globaldurchblutung bestimmt wird.

Letztlich wird als Resultat einer umfassenden Analyse aller Pixel ein Parameter durch Falschfarbenbilder dargestellt, der intuitiv gut verständlich als repräsentativ für Globalquantifizierung deklariert werden kann, wenn man sich vor Augen führt, dass dem Experiment als Ganzem objektiv der Vorgang unterliegt, der der Verdrängung des nicht angefärbten Blutes durch das venös injizierte, durch beide Herzkammern und die Lunge gepumpte Farbstoff-Blut-Gemisch entspricht. Umgekehrt gilt, dass in der Ausstromphase die dokumentierte Abnahme der Fluoreszenzintensität der Auswasch des angefärbten durch das nicht angefärbte Blut erfolgt. Mit diesen den subjektiv analysierbaren Videofluoreszenzangiogrammen angepassten Parametern wird sehr viel mehr Information gewonnen, als sie durch die in der Physiologie übliche Analyse des sogenannten Herzzeitvolumens bei Patienten mit der Bestimmung einer durchschnittlichen Passagezeit nach dem Verfahren von Steward und Hamilton erhalten wird.

Kapitel 2

Der Aufbau des Heidelberg-Retina-Angiographen

Nach umfangreichen Entwicklungsarbeiten, welche durch die Anregung der Fluoreszenzintensität in retinalen und später choroidealen Gefäßprovinzen und deren Registrierung mit digitaler photometrischer Technik erfolgten, wurde durch die Anregung mittels unterschiedlich hochfrequenten Lichts eine Angiographie ermöglicht, die aus der Gefäßregion hinter dem sogenannten Pigmentepithel die Fluoreszenz des Gemisches von Albumin und Indozyaningrün registrierbar, damit aber die Strömung des Plasmas in der hier gelegenen Aderhaut mit ihrer Luxusperfusion erstmals analysierbar macht.

Das Gerät scannt mittels Laser den Augenhintergrund ab. Dabei wird mit dem Laserlicht als anregender Strahlung ein quadratisches Feld im Auge abgetastet. Der Patient, dem ein längst in der inneren Medizin bewährten, und folglich mit dem Namen Cardiogreen¹ uneingeschränkt zugelassenen fluoreszierenden Farbstoff injiziert wurde, muss nun in diese wegen ständiger Scanbewegungen subjektiv gut verträgliche Lichtquelle schauen und dabei möglichst wenig Augenbewegungen machen, damit die ja zeitlich lange Aufnahme (von 18 bis 33 Sekunden) auf eine Weise gelingt, dass eine große Zahl von sequentiellen Einzelbildern anschließend einer Analyse unterzogen werden kann. Mangels ausreichenden Fixierungsvermögens ist diese Anforderung ausgerechnet bei den Patienten mit Makuladegeneration gelegentlich schwer erfüllbar. Wenn der fluoreszierende Farbstoff das Auge erreicht, wird die langwelligere Strahlung emittiert, und man kann beobachten, wie sich das Blut, und damit der Farbstoff innerhalb der Mikrogefäße ausbreitet.

Bei diesem System kommen zwei verschiedene Fluoreszenzfarbstoffe zum Einsatz, nämlich einerseits das in der Ophthalmologie bisher gebräuchliche Natriumfluores-

¹2 ml Injektionslösung mit insgesamt 10 mg Indocyningrün (ICG-Pulsion, 25 mg Indocyningrün, Mononatriumsalz-Natriumiodid (1:1), entspricht 21,95 mg Indocyaningrün, Mononatriumsalz/5 ml Injektionslösung, Pulsion Medical Systems AG, München).

zein², das bei einer Anregung mit etwa 485 Nanometer (bläulich), dann mit etwa 520 Nanometer (grünlich) fluoresziert. Andererseits das 5 Minuten später injizierte Indocyaningrün, dessen Anregung bei etwa 790 nm (rot) zu einer Emission bei etwa 835 nm (infrarot) führt, der von einem Komplex des Farbstoffs mit Albumin ausgeht [4]. Mit den hier eingestrahnten Wellenlängen kann der natürliche Farbstoff ausreichend intensiv durch das Pigmentepithel dringen, desgleichen dadurch zur Fluoreszenz angeregtes Licht bei dessen Wechselwirkung mit dem Indozyanin-Albumin-Komplex (s. u.).

Bekanntlich wird die selbst nicht mit retinalen Mikrogefäßen versorgte Makula in der Netzhaut lediglich per Diffusion und zwar von hinten über die Aderhaut mit Blut und folglich mit Sauerstoff und Nährstoffen versorgt, auch die Metabolite müssen per Diffusion aus diesem hochempfindlichen Gewebe entfernt werden. Damit muss die intensiv pigmentierte Ephithelschicht zwischen der Netzhaut und der Aderhaut sowohl durch das anregende als auch das emittierte Licht durchleuchtet werden. Da die für die Anregung von Indocyaningrün-Albumin-Komplexen zuständige optische Wellenlänge weniger stark von dieser Ephithelschicht absorbiert wird, ergab sich die Möglichkeit, unabhängig vom jeweils individuell vorgegebenen Pigmentierungsgrad des Pigmentepithels mit inzwischen verfügbaren Videotargets mittels digitaler Registrierungstechnik zu angiographieren und die gewonnenen Daten einer anspruchsvollen Nachbearbeitung zu unterziehen.

Der Laserstrahl wird durch einen oszillierenden Spiegel abgelenkt, der selbst mechanisch hin und her schwingt, hörbar durch einen hohen Ton. Es gibt zwei Aufnahmemodi; man kann entweder mit einem Farbstoff bei einer Auflösung von 512×512 filmen und dabei etwa maximal 10 Bilder pro Sekunde aufnehmen, oder aber man kann zwei verschiedene fluoreszierende Farbstoffe nutzen. Bei diesem Modus sinkt die Auflösung auf 256×256 Pixel. Wird hohe zeitliche Auflösung angestrebt, kann man auch Videos mit 20 Bilder pro Sekunde aufnehmen, allerdings ist dann auch bei nur einem injizierten Farbstoff nur die geringere Auflösung möglich. Wir benutzten beide Farbstoffe bei einer Auflösung von 256×256 und eine zeitliche Auflösung von 4 Bildern pro Sekunde. Man könnte zwar doppelt so schnell Bilder produzieren, aber damit würde natürlich auch eine doppelt so große Datenmenge produziert werden.

In der Praxis der hier untersuchten Patienten gibt es größere Probleme. Da die meisten betroffenen Patienten aufgrund des fortgeschrittenen Alters Linsentrübungen (grauer Star) aufweisen, wird das eingehende und emittierte Licht in unvorhersehbarer Weise gestreut. Das anregende Licht muss also erst die Augenlinse, den Glaskörper und die Ephithelschicht durchleuchten, um dann die Fluoreszenz anzuregen. Das emittierte Licht muss es dann wieder über den ganzen Weg zurückschaffen, um von der Kamera registriert zu werden. Wenn die Person Schwierigkeiten mit dem grauen Star hat, erschwert dies die Aufnahmen, da das anregende und emittierte Licht ja jeweils die Linse durchleuchten muss. Der Augenhintergrund des Menschen ist mit der von

²5 ml 10%ige Natriumfluorescein-Injektionslösung (100 mg Fluorescein (als Fluorescein-Natrium 113,2 mg)/ml, Fluorescein Alcon® 10 % Injektionslösung, Alcon Pharma GmbH, Freiburg i. Br.)

Melanin schwarz gefärbten Epthelschicht ausgekleidet, wobei der Färbegrad des Pigmentepithels von Person zu Person schwanken kann. Bei sehr blonden Personen ist sie schwächer gefärbt, bei Patienten mit genetisch bedingt dunklerer Hautfarbe stärker. Das Gerät ist demgemäß mit einem Potentiometer ausgestattet, mit dem man die Empfindlichkeit des Aufnahmesystems anpassen kann. Diese führt zu technischen Problemen, die in den vorliegenden Pilotuntersuchungen erst unzureichend beherrscht wurden. Hat man das System nämlich zu empfindlich eingestellt, wird das Bild überstrahlt und man kann nichts mehr erkennen. Bei einer zu niedrigen Empfindlichkeit ist es zu dunkel und die Videosequenzen rauschen relativ zu stark. Verständlicherweise besteht die Versuchung des an guter Erkennbarkeit von Einzelgefäßen gewöhnten durchführenden Arztes während des Experimentes eine Nachjustierung vorzunehmen. Diese Verstellung des Systems stört selbstverständlich die hier avisierte Strategie sehr nachhaltig, bei der aus einem Videofilm der zeitliche Verlauf der Fluoreszenzintensitäten der Einstrom-/Ausstromkinetik objektiv bestimmt werden muss. Leider wird von dem System nicht protokolliert, wie das Potentiometer bei der jeweiligen Aufnahme eingestellt war. Da wir nicht an einer Aneinanderreihung von Bildern interessiert sind, sondern an einem Film, bei dem wir die zeitliche Entwicklung der Helligkeiten analysieren wollen, muss während dieser Aufnahme am Potentiometer ein konstanter Wert eingestellt bleiben. Da jede Person aufgrund der individuellen Transmissionseigenschaften eine individuelle Empfindlichkeitseinstellung benötigt, weiß man also jeweils erst nach der Messung, ob sie über- oder unterbelichtet ist. Daher benutzen wir zwei fluoreszierende Farbstoffe. Der erste wird benutzt, um das Potentiometer so einzustellen, dass es ein gut belichtetes Bild ergibt. Mit dem zweiten Farbstoff, der 5 Minuten später injiziert wird, wird dann die eigentliche Messung durchgeführt. Es erwies sich, dass dieses Konzept in etwa funktioniert, allerdings hat der zweite Farbstoff an der Epthelschicht einen höheren Transmissionswert, derselbe stellt eine grobe Orientierung dar, wie man die Empfindlichkeit wählen muss. Zunächst war gehofft worden, dass sich aus der gleichzeitigen Aufnahme beider Farbstoffe (also mit der Auflösung 256×256) mehr dynamische Informationen aus jeder Messung abgeleitet werden kann. Wir haben uns dann allerdings auf das Auswerten der An- und Abflutkurve des zweiten Farbstoffes konzentriert. Nachdem man die Empfindlichkeit mit dem ersten Farbstoff entsprechend gewählt hat, wäre es möglich, den zweiten Farbstoff eigentlich mit der hohen Auflösung (512×512) aufzunehmen. Da wir aber zu Beginn der Versuchsreihe beide Farbstoffe mit der kleinen Auflösung aufnahmen, haben wir dies beibehalten. Inzwischen sind aber Erfahrungen bei der Auswertung gewonnen worden, die in der Zukunft mit vertretbarem Aufwand die apparativ vorgehaltene maximale Auflösung auch tatsächlich in der Routine einzusetzen (Kapitel 11).

Patienten, die aufgrund ihrer fortgeschrittenen Erkrankung im Zentralbereich der Retina schlecht sehen können, können Schwierigkeiten bei der Fixation haben. Ist die Makula bereits länger geschädigt, sind Patienten daran gewöhnt, leicht an dem Objekt vorbei zu schauen, um es mit den Randbereichen zu erfassen. Dies sorgt für stärkere Augenbewegungen, was sich nachteilig auf die Messung auswirkt, aber in der Mehr-

zahl der Fälle zu erheblichen Teilen durch rechnergestützte Bildkorrektur ausgeglichen werden kann. Sehen die Patienten schlecht und haben Schwierigkeiten damit, scharf zu akkommodieren, ergibt sich das Problem, dass man durch diese akkommodierte Linse scannt (wobei Laserlicht durch die Linse hineingestrahlt wird, und das durch die Linse zurückkommende Licht beobachtet wird) und damit der Scan unscharf werden kann.

Ein Problem, das sich ergeben könnte, wenn man die aufeinanderfolgenden Einzelbilder als Film auffasst, besteht darin, dass durch die ständigen, unwillkürlichen Augenbewegungen das Videobild etwas hin- und herspringt. Dies könnte man durch Kreuzkorrelation herausrechnen. Erfreulicher Weise ist eine derartige Funktion schon im System integriert, sodass dies von Anfang an genutzt werden konnte.

Kapitel 3

Physikalische Grundlagen der gewählten Registriertechnik

3.1 Lambert-Beer-Gesetz

Letztlich stellt das Verfahren eine Modifikation längst bekannter Indikatorverdünnungsverfahren und deren Auswertung durch Modifikationen eines von Steward und Hamilton entwickelten Verfahrens dar (eingesetzt in diversen Modifikationen bei der Bestimmung der Lungendurchblutung als Grundlage der Berechnung des Herzminutenvolumens). Setzt man dazu mehrere Filter, die jeweils gleich viel Prozent des Lichtes hindurchlassen hintereinander, so wird das Licht von Filter zu Filter schwächer. Da der zweite Filter nur von dem Licht, das den ersten passiert hat, den entsprechenden Teil herausfiltern kann, wird die absolute Abnahme schwächer, die relative bleibt gleich. Es ergibt sich also eine geometrische Reihe. Wenn man die Filterdicke (wobei die Dicke sowohl geometrisch, als auch von der Konzentration des Farbstoffes her verstanden werden kann) kontinuierlich ändert, ergibt sich in dessen Abhängigkeit für die Extinktion das Lambert-Beer-Gesetz:

$$I(x) = I(0) \cdot e^{-\alpha x},$$

das aussagt, dass sie sich in Form einer fallenden Exponentialfunktion entwickelt. Bedenkenswert ist, dass dieses Gesetz für jeweils eine Wellenlänge gilt. Integriert man gewichtet über einen gewissen Wellenlängenbereich und definiert sich so eine Helligkeitsgröße, folgt diese integrierte Größe als Kombination verschiedener exponentieller Abfälle nicht zwangsläufig einem exponentiellen Abfall. Exponentialkurven und erst recht Kombinationen davon sind offensichtlich nicht linear.

Beim Versuch, bei Messungen in Materiegemischen aus dem Verlauf von Fluoreszenzaufnahmen auf kinetische Parameter zu schließen, muss das Lambert-Beer-Gesetz mit

Vorsicht angewandt werden. Störungen beginnen mit Streueffekten des anregenden und Absorptionseffekten des abgestrahlten Lichtes („Quenching“), betreffen außerdem Einflüsse der Lagerung des fluoreszenzmarkierten Plasmas und natürlich die Konzentration des Fluorochroms in demselben. Streng genommen ist also die Ermittlung von absoluten Größen als Maß der jeweils aktuell wirksamen Fluoreszenzintensität des strömenden Blutes nicht möglich.

Durch die Erfassung des Ein- und Ausstromvorgangs kann auf die Erhebung von Absolutwerten aber verzichtet werden, wenn nur unterstellt werden kann, dass sich während des ausgewerteten Experiments die Randbedingungen nicht verändern. Tatsächlich hat sich aber gezeigt, dass die Steilheit von Einstrom- und Auswaschkinetik in der in jeder Hinsicht kritischen Region der submakularen Choroidalperfusion nicht von den entsprechenden gemittelten Daten der gesamten Choroidea unterscheiden. Ferner ist bemerkenswert, dass sich gezeigt hat, dass neben den deutlich dargestellten Gefäßen praktisch keine Fluoreszenzanfärbung bemerkbar ist, sodass unterstellt werden kann, dass das Gemisch von ICG und Blut (bzw. Plasma, da ja nur das Albumin angefärbt wird) streng intravasal fließt, d. h. dass unterstellt werden kann, dass das Gemisch tatsächlich genau einer Transferfunktion folgt, welche repräsentativ ist für das verdrängende Blut zu Beginn des Experiments bzw. für das verdrängte Blut beim Auswaschvorgang.

Vergleichende Untersuchungen mit dem herkömmlicherweise in der Ophthalmologie verwendeten Natriumfluoreszin, das – wie oben dargestellt – für Zwecke der Feinjus-tierung der Anlage für die individuellen Voraussetzungen des Patienten durchgeführt wurden, waren dementsprechend von mehr diffuser Anfärbung gekennzeichnet: Ob aus deren Objektivierung in der Zukunft gegebenenfalls zusätzlich Information generiert werden kann, muss offen bleiben.

3.2 Fluoreszenz

Bei der Fluoreszenz absorbieren Moleküle Licht und strahlen es danach wieder ab. Das abgestrahlte Licht hat keinerlei Vorzugsrichtung, streut also gleichberechtigt in alle Richtungen. Der Energieerhaltungssatz besagt, dass die Wellenlänge nicht kürzer werden kann, da in einem solchen Fall die angeregten und emittierten Photonen energiereicher werden müssten. Bei der Resonanzfluoreszenz bleibt die Wellenlänge gleich, ansonsten ergibt sich aufgrund der Stokesverschiebung eine Rotverschiebung in Richtung längere Wellenlängen. Die von uns eingesetzten Fluoreszenzfarbstoffe zeigen jeweils eine derartige Rotverschiebung. Es wird also mit einer kurzwelligeren Strahlung angeregt und die Fluoreszenzfarbstoffe emittieren eine langwelligere Strahlung, die dann beobachtet wird.

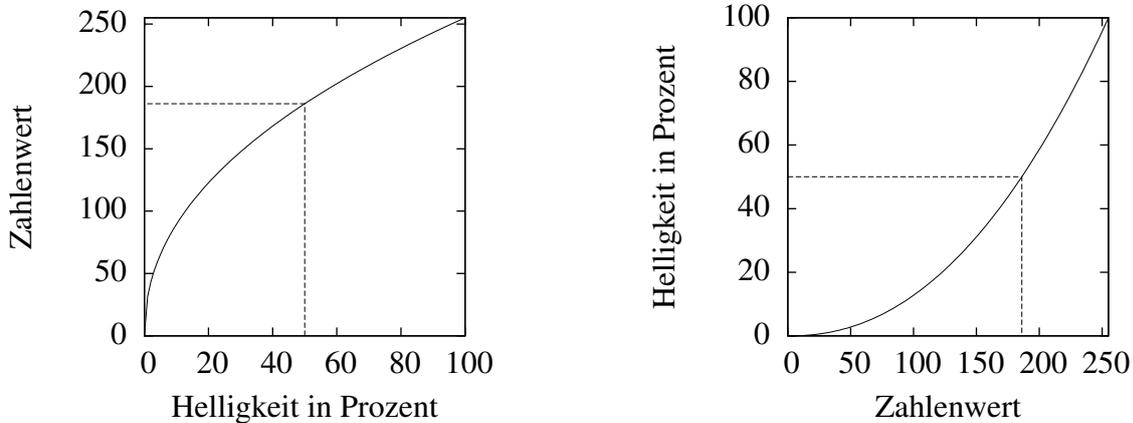
Dabei muss beachtet werden, dass die Helligkeit der Fluoreszenz nicht schlicht das alleinige Ergebnis der Intensität der anregenden Strahlung und der Menge des Fluores-

zenzfarbstoffes ist. Insgesamt muss man feststellen, dass das farbliche Umfeld einen maßgeblichen Einfluss auf die Helligkeit bei der Fluoreszenz ausübt.¹

Wenn man die Konzentration des fluoreszierenden Farbstoffes erhöht, wird die emittierte Strahlung natürlich zunächst einmal heller. Es handelt sich aber offensichtlich nicht um einen proportionalen Zusammenhang. Denn extrem viel fluoreszierender Farbstoff heißt ja nicht extrem viel emittiertes Licht. Es kann nicht mehr Licht emittiert werden, als anregendes Licht einfällt. Das heißt, dass nur für kleine Konzentrationen von fluoreszierendem Farbstoff der Zusammenhang näherungsweise proportional sein kann. Wird die Konzentration dagegen hoch, kann der fluoreszierende Farbstoff sogar die emittierte Strahlung wieder selbst absorbieren. Der Zusammenhang zwischen Farbstoffkonzentration und Helligkeit kann also damit nicht linearer Natur sein.

¹Ein allgemeines Beispiel stellen die Aufheller bei Waschmitteln dar. Da Wäsche mit der Zeit vergilbt, gibt man den Waschmitteln fluoreszierende Aufheller zu, die das nicht sichtbare UV-Licht in blaues Licht umwandeln. Da Blau bei der additiven Farbmischung die Komplementärfarbe zu Gelb darstellt, wirkt die Wäsche insgesamt wieder weiß. Wenn zuviel Aufheller bzw. UV-Strahlen vorhanden sind, wird überkompensiert und das Kleidungsstück strahlt mehr sichtbares Licht ab, als einfällt. Es wird also scheinbar mehr als 100 % reflektiert – die Wäsche wird tatsächlich „weißer als weiß“. Diese, den Waschmitteln zugesetzten Aufheller, sind also der Grund dafür, warum weiße Kleidung bei Schwarzlicht blau aufleuchtet. Warum leuchtet dann aber dunkle Kleidung kaum bei der Beleuchtung mit Schwarzlicht? Die Menge des fluoreszierenden Aufhellers dürfte bei gleichem Waschmittel dieselbe sein. Wenn das UV-Licht auf die Kleidung fällt, kann es von dem Aufheller absorbiert werden und diesen zur Fluoreszenz anregen. Fällt es allerdings auf die Textilfaser, wird es entweder bei einem dunklen Stoff absorbiert, bei einem hellen Stoff reflektiert. Bei einem hellen Stoff hat das Licht also erneut die Chance, auf ein Aufhellerteilchen zu fallen. Dadurch, dass das UV-Licht innerhalb der hellen Textilien hin und her reflektiert wird, ist die Wahrscheinlichkeit, dass irgendwann mal ein Aufhellerteilchen getroffen wird, wesentlich höher. Dunkle Textilien absorbieren definitionsgemäß die Strahlung und wandeln sie in Wärme um. Das emittierte Licht der Aufhellerteilchen wird ohne Vorzugsrichtung gestreut. Fällt es auf eine helle Faser, wird es reflektiert, und somit wird die Chance größer, dass wir es sehen können. Bei dunklen Textilien sehen wir also nur die Aufhellerteilchen leuchten, die direkt vom UV-Licht getroffen wurden und dann direkt ihr Licht aus den Textilien emittiert haben. Somit geht die Farbe des Umfeldes gleich doppelt in die Helligkeit der Fluoreszenz ein. Zunächst wird das UV-Licht reflektiert, transmittiert und/oder absorbiert, nach der Fluoreszenz wird das emittierte Licht erneut reflektiert, transmittiert und/oder absorbiert. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Reflexions-, Transmissions- und Absorptionsgrade der anregenden und emittierten Strahlung nicht zwangsläufig gleich sein müssen.

3.3 Gammakorrektur



Kameras und Monitore arbeiten, was die Kodierung der Helligkeit angeht, nicht linear. Bei Computern ist es üblich, die Helligkeit eines Pixels mit einer Zahl zwischen 0 und 255 zu beschreiben. Dabei bedeutet die 0 schwarz, die 255 weiß, also 0 % und 100 % der Helligkeit. Nun könnte man denken, dass der Wert in der Mitte, also 128 entsprechend 50 % Helligkeit beschreiben würde. Die Gammakorrektur biegt allerdings an der Kurve, die den Zusammenhang zwischen Zahlenwert und Helligkeit beschreibt. Der Gamma-Wert gibt an, wie stark an dieser Kurve gebogen wird. Ein Gamma-Wert von 1 entspricht einer Proportionalität. Das obere linke Diagramm zeigt das Verhalten der Kameraseite. Gezeigt ist die Gamma-Transformation $W = I^{1/\gamma}$ für einen Gamma-Wert von 2,2. Wie man sieht, wird 0 % Helligkeit auf den Wert 0, 100 % Helligkeit auf den Wert 255 abgebildet. Das ist bei der Gamma-Transformation unabhängig vom Gamma-Wert sichergestellt. Gebogen wird also nur an den mittleren Helligkeiten, die entweder in Richtung heller oder dunkler verschoben werden. Die Helligkeit 50 % wird hier durch die Gamma-Funktion auf den Wert 186 abgebildet. Auf der Monitorseite wird die Umkehrfunktion $I = W^\gamma$ angewandt, wodurch der Wert 186 wieder auf die Helligkeit 50 % abgebildet wird. Bei der Begründung, warum man das macht, sind sich die Fachleute nicht ganz einig:

- Die physiologische Begründung: Nach dem Weber-Fechner-Gesetz verhält sich die physikalische Reizstärke I und die sensorischen Empfindung S logarithmisch zueinander: $S \sim \ln I$. Das bedeutet, dass eine geometrisch ansteigende physikalische Reizstärke als arithmetisch ansteigende sensorische Empfindung wahrgenommen wird. Erst, wenn es um 10 % heller wird, bemerkt ein menschlicher Beobachter, dass es heller geworden ist. Unsere Spezies ist in etwa in der Lage, 64 verschiedene Helligkeitswerte zu empfinden. Man bräuchte also eigentlich nur 6 Bit (da $2^6 = 64$), um die Helligkeiten zu kodieren. Man müsste aber der logarithmischen Kurve entsprechend kodieren. Würde man proportional kodieren, bräuchte man wesentlich mehr als 8 Bit, da dann die $2^8 = 256$ Werte nicht ausreichen würden, im dunklen Bereich die Helligkeiten stufenlos darstellen

zu können. Die Gamma-Transformaion $W = I^{1/\gamma}$ ist wie die Logarithmusfunktion nach oben durchgebogen. Kodiert man nach ihr, schafft man es, mit $2^8 = 256$ Helligkeitswerten die Helligkeit für die Empfindung des Menschen stufenlos kodieren zu können. Somit lässt sich die Helligkeit in einem Byte-Wert kodieren.

- Die elektrotechnische Begründung: Die Gamma-Korrektur gab es schon immer bei Fernsehern, weit vor der digitalen Revolution. Die Braunschen Röhren arbeiten aufgrund des abschirmenden Effekts der Elektronenwolke im Bereich der Kathode und der Leuchtdichteabhängigkeit der Phosphore nicht linear, sodass korrigiert werden muss.

Bei genauerem Durchdenken widersprechen sich die beiden Begründungen eigentlich nicht. Aber unabhängig, warum Gamma-korrigiert wird: Es ist die übliche Vorgehensweise.

Absurderweise arbeiten Macintosh-Rechner und PCs mit leicht unterschiedlichen Gamma-Werten. Während Macintosh-Rechner mit einem Gamma-Wert von 1,8 arbeiten, arbeiten PCs mit einem Gamma-Wert von 2,2. Damit werden Bilder, die für einen Macintosh-Rechner korrekt sind, auf einem PC zu dunkel dargestellt – umgekehrt werden Bilder, die für einen PC korrekt sind, auf einem Macintosh-Rechner zu hell dargestellt. Dieses Phänomen sorgt im Internet, wo sowohl PCs als auch Macintosh-Rechner vernetzt sind, für Irritationen. Fernseher arbeiten mit einem Gamma-Wert von 1,6. Kameras arbeiten häufig mit einem Gamma-Wert von 2,0, manchmal lassen sie sich auch auf einen Wert von 1,0 umschalten.

Mit dem Hersteller des verwendeten Geräts ließ sich klären, dass der Heidelberg-Retina-Angiograph im Wesentlichen proportional arbeitet. Es wird also keine Gamma-Korrektur durchgeführt, was einem Gamma-Wert von 1,0 entspricht. Da der PC-Monitor allerdings mit einem Gamma-Wert von 2,2 arbeitet, wird ein wesentlich dunkleres Bild dargestellt, als von dem Angiographen registriert wurde.

Kapitel 4

Mathematische Grundlagen der eingesetzten Datenkompression

4.1 Fitten einer Messkurve

Insgesamt entsteht ein Film mit etwa hundert Einzelbilder mit einer Auflösung von 256×256 Pixeln. Das ist eine nicht ganz unerhebliche Datenmenge. Unser Anliegen ist es nun, diese Datenmenge auf ihren eigentlichen Informationsgehalt zu reduzieren. Einerseits gibt es Störungen, die man gerne herausfiltern möchte (z. B. durch Blinzeln der untersuchten Person) und solche durch Rauschen, welches jeder realen Messung eigen ist. Jeden einzelnen Pixel kann man nun als eine Funktion aus etwa 100 Messpunkten auffassen. Unser Anliegen ist es nun, diese Funktion mit so wenigen Parametern wie möglich (um redundanten Datenballast loszuwerden), aber so vielen Parametern wie nötig (um eine informationserhaltende Beschreibung zu finden) zu beschreiben. Eine Funktion mit einem freien Parameter wäre zum Beispiel der Mittelwert, mit zwei freien Parametern eine lineare Funktion. Beliebte sind beim Fitten Polynome, da sie einerseits mathematisch einfach zu handhaben sind und andererseits häufig gut funktionieren. Der im Rahmen der quantitativen Fluoreszenzangiographie eines komplexen Einwasch-Auswasch-Vorgangs waren von Anfang an höhere Polynome zu erwarten. Es wurde daher anfangs versucht, mit einem Polynom zweiten Grades (quadratische Funktion \Rightarrow 3 Parameter), dritten Grades (kubische Funktion \Rightarrow 4 Parameter) und auch mit einem Polynom vierten Grades (\Rightarrow 5 Parametern) mathematisch zu modellieren. Die Polynome nullten bis dritten Grades waren, wie vermutet, nicht in der Lage, den Kurvenverlauf zu beschreiben. Das Polynom vierten Grades beschreibt nur unzureichend den Verlauf der Funktion, aber zum anderen benötigt man immerhin schon 5 Parameter. Da diese Versuche aber nicht zu guter Passung führten, ist dies eher ein Hinweis darauf, dass es keine sonderlich geeignete Wahl ist. Man kann natürlich noch Polynome höheren Grades ausprobieren. Aber das ist nur zu empfehlen, wenn von der Theorie her Argumente

vorliegen, dass so viele Parameter in dieser Form eine Rolle spielen. Ansonsten sind Fitversuche mit 5 oder mehr Parametern eher das Ergebnis einer Verzweiflungstat.

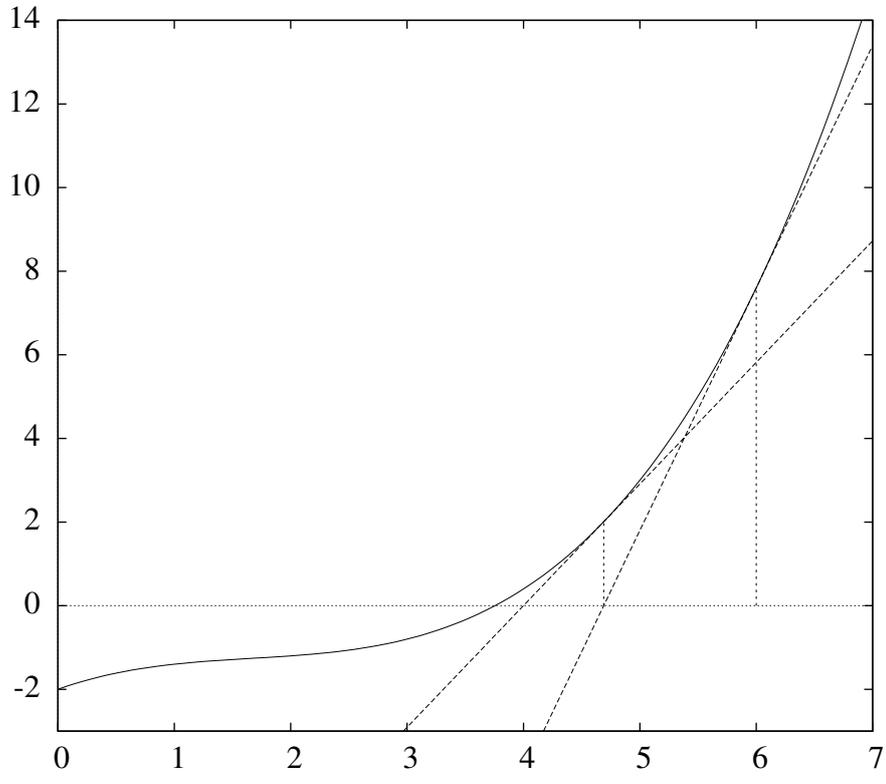
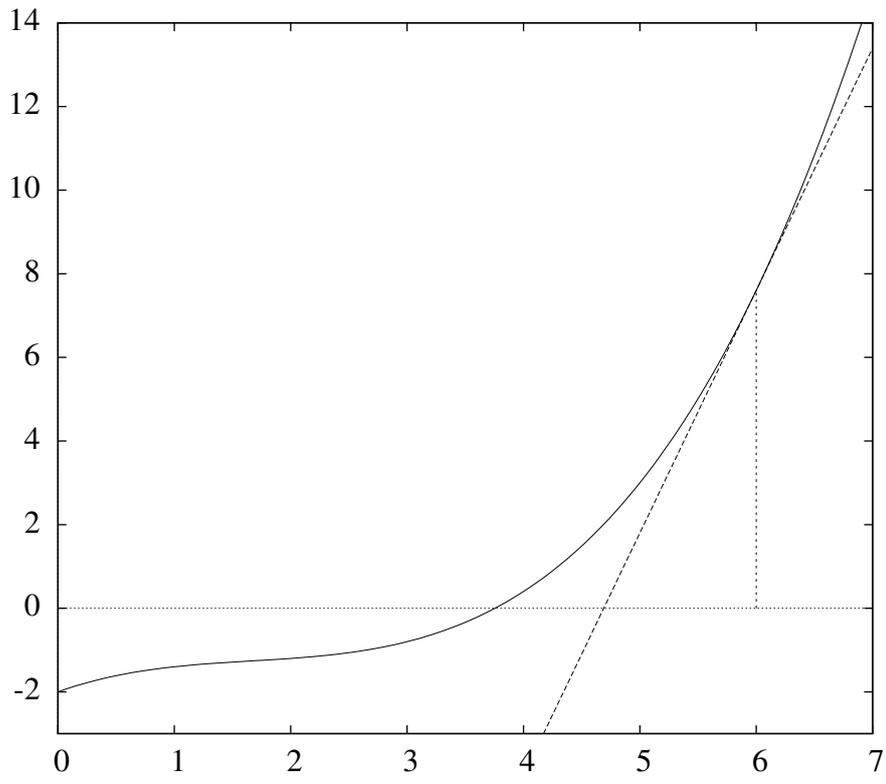
Fitten funktioniert im Allgemeinen so, dass man eine gemessene Funktion mit der unterstellten Funktion vergleicht und deren Parameter so wählt, dass sie möglichst ähnlich werden. Als Kriterium, wie nah man der gemessenen Kurve ist, ermittelt man jeweils pro Messpunkt die Abweichung zur gefitteten Kurve, quadriert sie (damit sich die positiven und negativen Abweichungen nicht wegmitteln können) und bildet die Summe der über diese quadrierten Abweichungen. Je kleiner diese Summe wird, desto mehr gleicht sich die gefittete Kurve der gemessenen Kurve an. Man sucht nun also das Minimum dieser Summe. Ein lokales Minimum findet man dadurch, indem man für die erste Ableitung die Stelle findet, an der sie den Wert Null ergibt.

4.1.1 Das Newtonsche Verfahren

Um nun auf verlässliche Weise diejenige Stelle festzustellen, an welcher eine Funktion den Wert Null erhält, kann man natürlich die Umkehrfunktion bilden und die Stelle damit ohne Umwege aufspüren. Leider ist dies nur bei sehr einfachen Funktionen möglich. In der Praxis ist man häufig darauf angewiesen, mit Näherungsverfahren zu arbeiten. Ein häufig angewandtes Verfahren zum Aufspüren von Nullstellen ist das Newtonsche Verfahren.

Das Newtonsche Verfahren funktioniert so, dass man von einer Stelle ausgeht und an diesem Punkt der Funktion eine Tangente an die Kurve legt. Dafür muss man die Steigung an dieser Stelle berechnen, was auf das Berechnen der ersten Ableitung hinausläuft. Wenn man nun mit $x_T = x_1 - \frac{f(x_1)}{f'(x_1)}$ bestimmt, wo diese Tangente die x -Achse schneidet, ist man deutlich näher an der Nullstelle. Dafür muss man also den Kehrwert der Ableitung bestimmen. Mit diesem neuen Wert kann man das Verfahren wiederholen, und so immer genauer den Ort der Nullstelle berechnen. Mit der Anzahl der Iterationen wächst die Genauigkeit. Als Faustformel kann man erwarten, dass sich mit jedem Iterationsschritt die Anzahl der korrekten Stellen verdoppelt wird. Es ist somit zwar nur ein Näherungsverfahren, aber es konvergiert sehr schnell und führt somit schnell zu recht genauen Ergebnissen.

Fängt man allerdings zu Beginn an der ungünstigen Stelle an zu suchen, macht das Verfahren Probleme. Dann kann es unkontrolliert hin- und herspringen, und es ist dann eher Zufall, ob es dabei mal in die Nähe einer Nullstelle gelangt und dann sauber konvergieren kann. Es kann auch sein, dass das gewählte Verfahren sich völlig verirrt. Hat man mehrere Nullstellen, sucht aber eine bestimmte, läuft man bei einer ungünstigen Startstelle Gefahr, dass man zwar sauber auf eine Nullstelle konvergiert, allerdings durch das anfängliche Umherirren eine falsche Nullstelle gefunden hat. Wenn man also bei einer eher gutmütigen Funktion halbwegs gute Startwerte hat, führt das Newtonsche Verfahren schnell zu brauchbaren Ergebnissen.



Für die spätere routinemäßige Anwendung der Näherung müssen gleichsam „knowledge based“ Strategien entwickelt werden, um zu brauchbaren Startwerten zu gelangen.

Die Strategien, die im Verlauf der Entwicklung zu der schließlich eingesetzten Routine geführt haben, wird im Diskussionsteil ausführlich geschildert und kann dann – ausgehend von der Darstellung des Erfolgs dieser Strategie bei dem aufgegriffenen praktischen Problem – aus den ja im Prinzip bekannten physikalisch-physiologischen Vorgänge im Rahmen der durchgeführten Untersuchungen theoretisch begründet werden. Hier sei nur angemerkt, dass sich dabei zeigen wird, dass die Gesamttransferfunktion in dem untersuchten Teil des menschlichen Kreislaufs durch komplexe Transferfunktionen mitbestimmt werden, die sich bei der Passage des Farbstoff-Blut-Gemisches vom Ende der Infusionskanüle bis zum Eintritt in die arteriellen Blutgefäße des Auges ereignen.

4.1.2 Das Angleichen (Fitten) einer Funktion mit mehreren Parametern

Oben wurde beschrieben, dass man beim Fitten einer Kurve versucht, die Summe der Quadrate der Abweichungen zwischen der gemessenen und zu fittenden Kurve zu minimieren. Dafür muss man die Funktion nach ihren zu fittenden Parametern ableiten, um dann die Nullstelle aufzuspüren, wo die Summe der Quadrate der Abweichungen ihr Minimum hat. Bei n Parametern sucht man dieses Minimum nun allerdings in einer Hyperfläche eines $(n + 1)$ -dimensionalen Raumes. Die „ $n + 1$ “ kommen durch die n Parameter plus den Wert der Summe der Quadrate der Abweichungen als Funktionswert in Abhängigkeit dieser Parameter zustande. In dieser Hyperfläche sucht man quasi das tiefste Tal – die Stelle, an der die Summe ihr Minimum hat. Man muss nun auch wieder, ähnlich wie beim Newtonschen Verfahren, den Kehrwert der Ableitungsmatrix bestimmen, was nun auf das Invertieren der Matrix hinausläuft. Bei einer 1×1 großen Matrix ist es tatsächlich schlicht der zugehörige Kehrwert. Auch 2×2 -Matrizen lassen sich auch noch relativ einfach berechnen, bei mehreren Parametern und damit größeren Matrizen wird das unangenehm mühsam. Glücklicherweise können Computer diese monotone Arbeit recht zügig bewältigen. Bei einem 256×256 großen Film gibt es insgesamt 65 536 Pixel. Da man das Fitten pro Pixel durchführt und jeweils für jeden Iterationsschritt eine Matrix zu berechnen und zu invertieren ist, benötigen auch heutige Rechner nur noch einige Minuten für das jeweilige Fitten einer Funktion mit 4 Parametern.

Mit diesen Vorgaben kann nun die Routine diskutiert werden, die letztlich in den vorliegenden Experimenten angewandt, d. h. auf ein konkretes Problem angewandt wurden. Dies ist wie folgt zu definieren: Wenn das Farbstoff-Blut-Gemisch über die Arteria ophthalmica an den Bulbus des Auges geführt wird, kann es von dort aus in die Mikrogefäße der Strombahnen weiterfließen; also sich zum Beispiel in die komplex gestalteten Gefäße der Aderhaut verteilen; der Vorgang des Einströmens ähnelt deswegen der Aufladung eines Kondensators, weil das angefärbte Blut das dort befindliche, nicht

angefärbte Blut verdrängt. Die Kapazität entspricht der geometrisch definierten Aufnahmefähigkeit des Gefäßnetzes, der elektrische Widerstand findet seine Entsprechung in dem Widerstand gegen Strömung in den Gefäßen, d. h. letztlich der Viskosität des Farbstoff-Blut-Gemisches. Dabei muss aber berücksichtigt werden, dass –wenngleich wahrscheinlich (s. u.) kein nennenswerter transmuraler Abfluss von Farbstoff in das Gewebe zwischen den Gefäßen erfolgt– zwei Vorgänge das Fassungsvermögen der verschiedenen Anteile der choroidalen Strombahn mitbestimmen, nämlich

1. denkbare Eindringen des Albumin-ICG-Gemisches in intrazelluläre Mikrovesikel in den Endothelzellen
2. variable Kompression der Venen, die in diesem wie in allen anderen bekannte Gefäßprovinzen ein wesentlich höheres Fassungsvermögen als die entsprechenden Arterien aufweisen (wie durch die Untersuchungen von Hunold und auch der Arbeitsgruppe um Kirschkamp eindrucklich bestätigt).

4.2 Savitzky-Golay-Filter

Ein wesentlicher Störfaktor bei der Filmverarbeitung ergibt sich aus den unwillkürlichen Augenbewegungen der Patienten. Erfreulicher Weise ist im Heidelberg-Retina-Angiograph eine Korrekturmöglichkeit integriert, bei dem die aufeinanderfolgenden Bilder passend aufeinander gelegt werden. Entsprechend entsteht ein Stapel von zueinander zurecht gerückten Bildern. Dadurch werden die Bewegungsartefakte zum größten Teil eliminiert. Allerdings bleiben nun noch zwei Artefakte übrig: Einerseits entstehen nun durch diese Korrektur am Rand schwarze Balken, da hier keine Bildinformation verfügbar ist. Andererseits werden zwar die Augenbewegungen zwischen den Aufnahmen zweier Bilder ausgeglichen, aber Augenbewegungen während des Scans eines Bildes führen immer noch zu –wenn auch kleineren– Artefakten. Ist ein Pixel von helleren oder dunkleren Bereichen umgeben, ergeben sich für die Messkurve dieses Pixels entsprechend bewegungsbedingte Ausreißer nach oben oder unten. Die schwarzen Balken am Rand bzw. unwillkürliche Blinzelbewegungen sorgen jeweils für Ausreißer nach unten. Mit einer Savitzky-Golay-Filterung kann man diese Kurve glätten [8].

Auch beim Savitzky-Golay-Filter wird mittels Polynomen gefittet. Diese sind beim Fitten extrem gutmütig: Unabhängig vom Startwert ergibt sich schon nach nur einer einzigen Iteration das Endergebnis (üblicherweise wählt man als Startwert aller Parameter den Wert „0“, da sich dadurch der Rechenaufwand verringert). Wie dargestellt, lassen sich unsere gemessenen Kurven nicht brauchbar durch Polynome darstellen. Die Savitzky-Golay-Filterung geht daher einen etwas abgewandelten Weg: Es wird nicht die ganze Kurve durch ein Polynom gefittet, sondern für jeden Punkt wird ein Ausschnitt der Funktion durch ein Polynom gefittet. Dies geschieht nicht mit dem Anspruch, dass dieses Polynom diesen Ausschnitt oder gar die ganze Funktion korrekt wiedergibt,

sondern nur mit der Absicht, um diesen einen jeweiligen Punkt zu justieren. Man erhält als Endergebnis also keine Funktion, sondern wieder eine Reihe von Messpunkten – nur dass sie nun geglättet wurden und die Ausreißer entsprechend den benachbarten Messpunkten eingereiht werden.

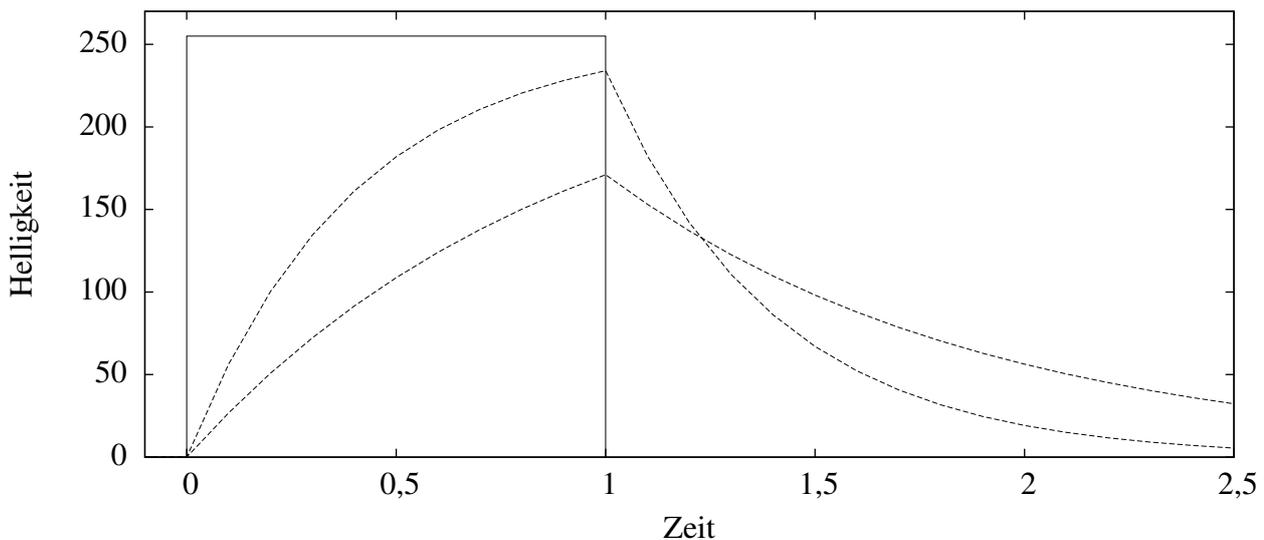
Bei einem Film von 100 Einzelbildern ergibt sich pro Pixel also eine Messreihe von 100 Messpunkten. Damit müssen für die Savitzky-Golay-Filterung größenordnungsmäßig 100 Fitvorgänge pro Pixel berechnet werden. Auf einer Workstation (mit 2 GHz) benötigt dieser Vorgang etwa 20 Minuten, das ist um ein Vielfaches länger, als der dann anschließende Fitvorgang für die gesamte Kurve benötigt. Wie im Kapitel 9 dargestellt werden wird, hat der große Aufwand, der in der vorliegenden Pilotstudie an einem teilweise besonders schwierigen Patientenkollektiv eingesetzt wurde, allerdings gezeigt, dass in künftigen Untersuchungen dieser nicht mehr unabdingbar sein wird und statt dessen das im eingesetzten Gerät vorgehaltene Potenzial von 512×512 Pixeln eingesetzt werden kann.

4.3 Mögliche Kandidaten von Funktionen

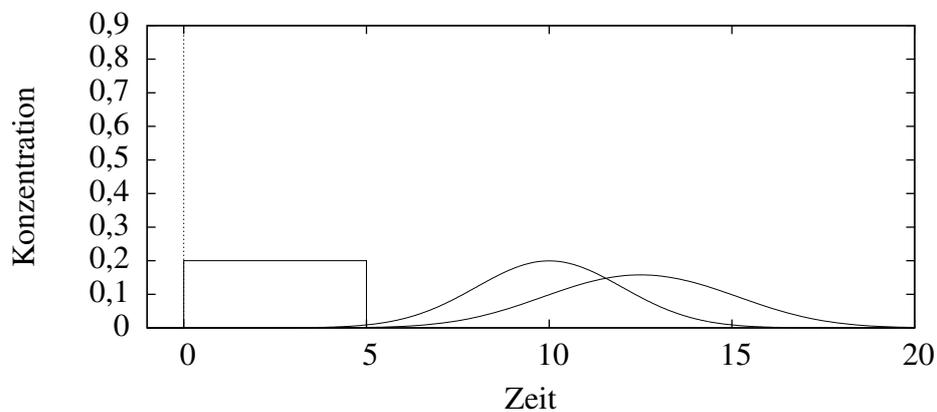
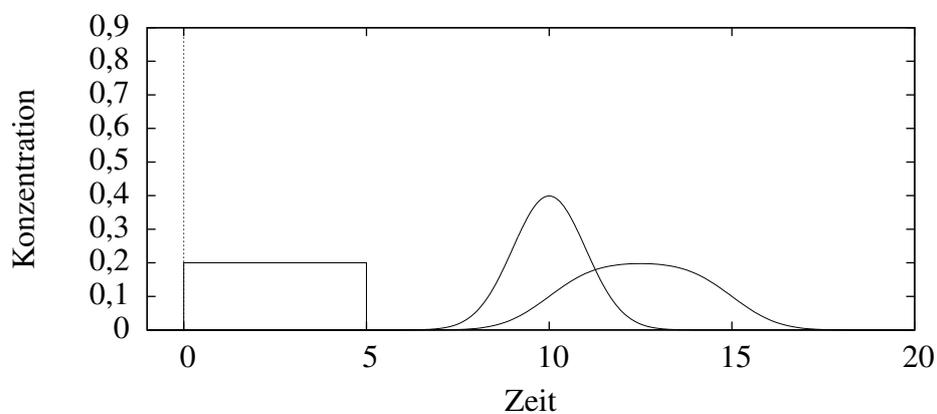
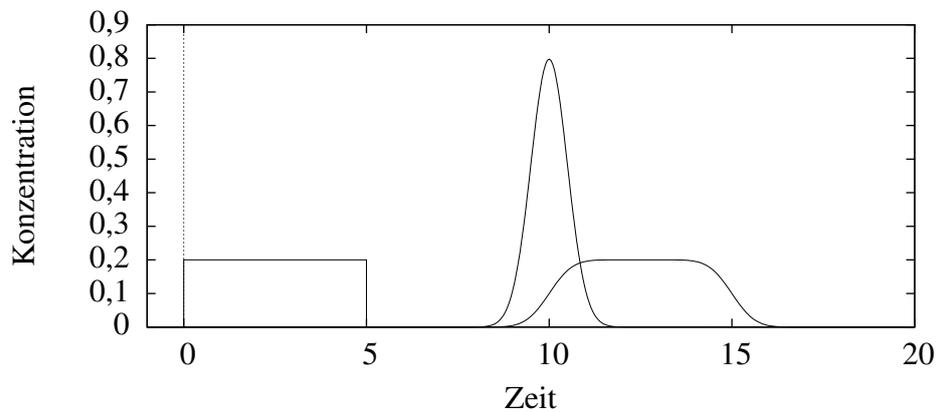
4.3.1 Die Auf- bzw. Entladekurve eines Kondensators als Modell

Wenn der Farbstoff in das Auge gelangt, kann er zwar in das Gewebe hineindiffundieren, er ist aber fest an das Makromolekül Albumin komplex gebunden, der nicht wesentlich aus den Mikrogefäßen entweichen kann, diese aber als Folge der geringen Volumina derselben für längere Zeit anfüllt, um danach ausgewaschen zu werden. Das ganze ähnelt der transienten Aufladung eines Kondensators. Die Kapazität des Kondensators entspricht nun der Aufnahmefähigkeit des mikrovasculären Netzwerkes, der elektrische Widerstand findet seine Entsprechung in der Behinderung der konvektiven intravasculären Strömung durch die Blut- bzw. Plasmaviskosität, welche die Verteilung in einem Netzwerk determiniert und als „Dispersionvorgang“ bezeichnet werden kann. Die Ladekurve eines Kondensators lautet: $U_C = U(1 - e^{-\frac{t}{RC}})$, die Entladekurve $U_C = Ue^{-\frac{t}{RC}}$, was dem Wiederauswaschen des Farbstoffes entspräche, nachdem die Farbstoffkonzentration des nachfließenden und später hindurchfließenden Blutes gesunken ist. Die Graphik zeigt die Rechteckfunktion, die der Farbstoffkonzentration des hindurchfließenden Blutes entsprechen soll. Wenn der Widerstand gering ist, steigt beim Anfluten des Farbstoffes die Kurve schnell an, wird danach allerdings im Vergleich zur anderen Kurve schneller ausgewaschen.

Wie viele Parameter hätte die zu fittende Funktion? Zum einen die Geschwindigkeit, mit der die intravasculäre Dispersion stattfindet, was im elektrischen Fall dem $1/RC$ entspräche. Da der Rechteckimpuls aufgrund fluidmechanischer und haemodynamischer Vorgänge mal früher oder später erfolgen kann, ergibt sich für diesen variablen Delay ein weiterer zu ermittelnder Parameter. Aus der Sicht des jeweils untersuchten einzelnen Pixels – der entweder heller oder dunkler sein kann – ergibt sich eine Multiplikation mit einem in y -Richtung zu skalierender Helligkeitsparameter. Insgesamt unterlägen dieser Funktion also 3 Parameter.



Das Modell mit dem sich auf- und dann entladenden Kondensator hat allerdings eher einen veranschaulichenden und auch heuristischen Wert. Praktisch ist es nicht zu gebrauchen. Die gemessenen Kurven sehen völlig anders aus. Das Modell ist zu simpel. Schließlich folgt die Farbstoffkonzentration des Blutes keiner Rechteckfunktion. Der Farbstoff wird in die Armvene injiziert. Zu diesem Zeitpunkt mag die Farbstoffgabe ja noch näherungsweise einem Rechteckimpuls entsprechen. Aber nun muss der Farbstoff mittels eines durch das parabolische Geschwindigkeitsprofil gekennzeichneten Vorgangs laminarer Strömung durch das Armvenensystem zum rechten Herzen, wird von ihm durch die Lunge gepumpt, um dann wieder durchs das linke Herz über das arterielle System bis zum Auge zu gelangen. Es gibt hier also genug Möglichkeiten, wie das strömende Blut unter pulmonaler und cardialer Dynamik im einzelnen Patienten etwas schneller oder langsamer bis zum Auge gelangt. Das parabolische Geschwindigkeitsprofil, das allen Rohrströmungen eigen ist, sorgt zusätzlich für Streuung in der Verzögerung. Nach dem Zentralen Grenzwertsatz verbreitert sich die Farbstoffkonzentration in Form einer Gaußschen Glockenkurve. Mathematisch wäre das Ergebnis eine Faltung zwischen der Rechteckfunktion (durch die Injektion) und einer Gaußschen Glockenkurve. Die Rechteckfunktion verliert somit die Schärfe ihrer Flanken und rundet sich ab. Je nach Stärke der gaußschen Unschärfe würde die Funktion ein Zwischending zwischen Rechteckfunktion und Gaußkurve darstellen.



Mit einer solchen Maßnahme könnte das Modell schon realistischer gestaltet werden. Vielleicht ließen sich die Differentialgleichungen noch analytisch lösen. Allerdings ist das Modell auch damit nicht wirklich zu retten. Es zeigt sich nämlich ein a priori nicht erwartetes Verhalten für das Stromgebiet der menschlichen Choroidea; die Logik: „Was schnell angeflutet wird, wird auch schnell wieder ausgewaschen“ wird *nicht* durch die gemessenen Kurven bestätigt. Diese scheinbare Anomalie lässt sich allerdings erklären. Es muss nämlich auch der einfachen Vorstellung widersprochen werden, dass das

Farbstoff-Blut-Gemisch durch einen immer gleichen Widerstand aus den beobachteten Regionen nach Art eines ihm gleichen Diffusionsvorgang abfließt. Sicher ist auf Grund der Beobachtungen des Raumes zwischen den Gefäßen, dass nur eine geringe transmurale Exsudation stattfindet. Es muss aber die Möglichkeit in Betracht gezogen werden, dass das Albumin-ICG-Gemisch in intraendotheliale Vesikel transferiert wird, die zweifellos an allen Endothelien möglich sind: Hier bilden sich membranumhüllte Vesikel, welche deren Wirkungen darin bestehen, dass sie eine bisher nicht beachtete Retardation des Auswaschs darstellen. Hinweise für diese Möglichkeit im vorliegenden Fall der Messung mit ICG sind in Zusammenarbeit mit dem Institut für Physiologie und der Augenklinik der RWTH durch den seinerzeitigen Privatdozenten Effert erhoben worden. Er hatte beobachtet, dass der auch für Leberfunktionsmessungen angewandte Farbstoff ICG noch als Restfluoreszenz dokumentiert werden konnte, als es im zirkulierenden Blut nicht mehr nachgewiesen werden konnte. Die näheren Details der Inkorporation von Albumin-Indozyanin-Komplexe in intraendotheliale Vesikel konnten aber bisher nicht näher untersucht werden, auf jeden Fall bleibt der Hauptbefund, nämlich dass zu einer Zeit, in der – im Rahmen üblicher Leberfunktionstests im zirkulierenden Blut an Albumin gekoppelte ICG mehr nachgewiesen werden konnten – die choroidalen Mikrogefäße jedoch noch fluoreszierten, wenngleich nicht feststeht, ob es tatsächlich noch an Albumin gebunden ist.

Es trifft also nicht zu, dass der Farbstoff, der auf dem arteriellen Blutweg eingewaschen wurde, den gleichen Weg nimmt, um wieder ausgewaschen zu werden. Er kann genauso gut von dort woanders hin diffundieren, anstatt auf dem Weg, aus dem er gekommen ist, zurückzudiffundieren. Gerade diese ungerichtete Bewegung zeichnet die Diffusion ja aus. Im elektrischen Beispiel würde das bedeuten, dass wir nicht nur einen einzigen Widerstand und einen Kondensator haben, sondern davon einige Gruppen hintereinander arbeiten. Zum anderen wären diese mit den Systemen der räumlich benachbarten Pixel vernetzt. Dieses Modell ist vermutlich deutlich realistischer, aber so komplex, dass man damit nicht konkret rechnen kann. Man hätte zu viele Unbekannte, als dass es uns in der Praxis weiterhilft. Eine, auf sauberem analytischen Wege theoretisch hergeleitete Funktion, die die Helligkeitsentwicklung eines Pixels beschreiben würde, wird man so kaum herleiten können.

Hier kann daher mit folgender Situation argumentiert werden: Die mögliche Sequestrierung von Albumin-ICG-Gemischen bringt einen bisher nicht berücksichtigten, diffusionsartigen Prozess ins Spiel.

Es liegt auf der Hand, dass in Fortsetzung der oben genannten früheren Erfahrungen diese Thematik weiteren Untersuchungen unterworfen werden sollte.

4.3.2 Die Differenz zweier Exponentialkurven

Ein möglicher Kandidat für die zu fittende Funktion wäre die Differenz zweier fallender Exponentialkurven gewesen. Wie die Kurvendiskussion zeigt, beginnt sie mit einem näherungsweise linearen Anstieg, besitzt ein Maximum, um dann mit einem Wendepunkt näherungsweise exponentiell abzufallen. Sie beschreibt den Ein-/Auswaschvorgang im Allgemeinen recht gut, aber ist bei unserer Problemstellung unpraktikabel. Denn aufgrund der in Kapitel 4.3.1 beschriebenen Vorgeschichte folgt die Farbstoffkonzentration des im Auge einströmenden Blutes einer schiefssymmetrischen Glockenkurve. Somit ergibt sich bei der Messung eine Kurve, die auch im Anstieg schon einen Wendepunkt hat. Die Kurve stellt zwar einen deutlichen Fortschritt gegenüber dem vorher diskutierten Modell des Kondensators dar, benötigt allerdings einen Parameter zusätzlich. Kam das Kondensator-Modell noch mit 3 Parametern aus, benötigt diese Funktion schon 4: die beiden Parameter in der Funktion und je einen für die Skalierung der Helligkeit bzw. für den zeitlichen Delay.

Andere mögliche Kandidaten hätten sich aus dem Produkt eines Polynoms mit einer fallenden Exponentialfunktion ergeben. Allerdings wären dort noch mehr Parameter ins Spiel gekommen, sodass dieser Weg nicht weiter verfolgt wurde.

4.3.3 Der Kehrwert der Summe einer steigenden und einer fallenden Exponentialkurve

Aus der Theorie hatte sich eindeutig ergeben, dass der Auswaschvorgang näherungsweise durch eine fallende Exponentialfunktion beschrieben wird. Versucht man nun, den Einwaschvorgang auch durch eine – verständlicherweise steigende – Exponentialkurve zu beschreiben, ergibt die schlichte Summe der beiden keine brauchbare Funktion. Große Exponenten sorgen für sinnlos große Werte. In dieser Situation half eine Anregung von Herrn cand. ing. Nikolai Blanik Institut für Hochfrequenztechnik der RWTH Aachen (Prof. V. Blazek) mit der neuartigen Idee weiter, von dieser Summe den Kehrwert zu nehmen. Damit werden aus den großen Werten Werte gegen 0 gehend, was im Randbereich den gemessenen Kurven entspricht. Durch die Benutzung des Kehrwertes tauschen gleichsam die steigende und die fallende Exponentialkurve ihre Aufgabe. Insgesamt entsteht eine Formel mit einer hohen formalen Symmetrie, was die mathematische Handhabbarkeit im Rahmen des schwierigen Fittens von Funktionen sehr nachhaltig begünstigt. Die Funktion erhält ihre Asymmetrie erst durch die unterschiedlich großen Werte für die Ein- bzw. Ausstromgeschwindigkeit (d und b).

Die Kurvendiskussion ergibt ferner, dass diese Funktion einen Anstieg mit Wendepunkt besitzt, um dann nach dem Maximum mit einem Wendepunkt wieder abzustiegen. Während der Abstieg mit der Theorie verträglich ist, gilt dies nicht für den Anstieg: Die Funktion fängt nicht bei Null an. Bevor der Farbstoff injiziert wurde, kann es nicht zu

einer Fluoreszenz kommen. In der Praxis spielt dieser offensichtliche Mangel kaum eine Rolle:

- Da die Aufnahme erst mit dem Beginn des Anströmens des Farbstoffes begonnen wird, geht der Zeitraum vorher nicht in den Fitvorgang ein.
- Aufgrund des Rauschens ergibt sich nie die Helligkeit 0.
- Beim Fittvorgang wird mit möglichst kleinen Änderungen der Parameterwerte ein möglichst effizientes Anpassen an die gemessenen Werte angestrebt. Im Randbereich, wo die Funktion sehr kleine Werte aufweist, sind Änderungen der Parameter nahezu wirkungslos. Dementsprechend werden sie beim Fitvorgang kaum berücksichtigt.

Der Nachteil, dass man mit dieser Funktion nicht direkt auch schon den Beginn des Einströmens registrieren kann, lässt sich durch Extrapolation, wie in Kapitel 4.4 beschrieben, nachahmen.

Der Vorteil dieser Funktion ist darin zu sehen, dass man beim Fitvorgang den Beginn nicht durch eine Fallunterscheidung jeweils gesondert behandeln muss, was die mathematische Handhabbarkeit deutlich erhöht.

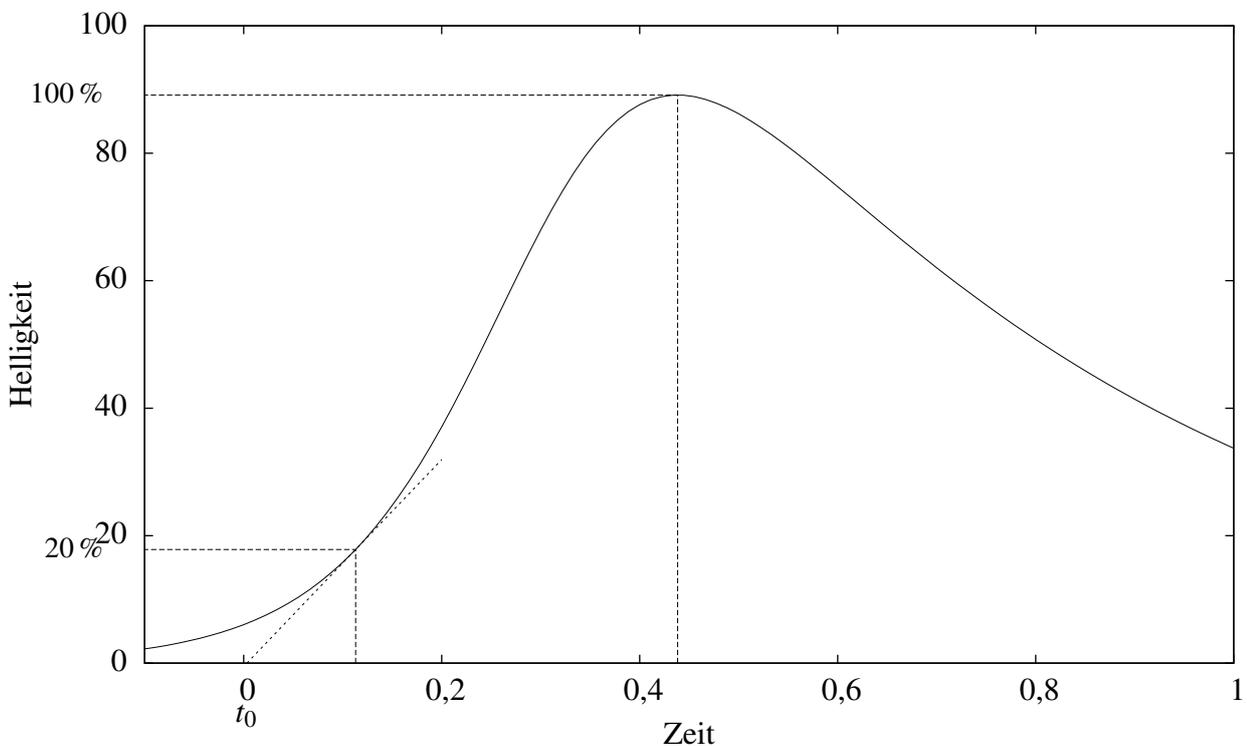
Insgesamt hat diese Funktion 4 Parameter, wobei durch das Zusammenspiel der Parameter die Skalierung der Helligkeit und der zeitliche Delay schon enthalten sind.

Der Film zeigt das Ergebnis. Links ist in Falschfarben der Originalfilm dargestellt. In der Mitte wird der Savitzky-Golay-gefilterte Film dargestellt. Rechts ist der zunächst gefittete und dann mit den gefitten Parametern zurückgerechnete Film dargestellt. Es ist beeindruckend, wie ähnlich sich die Filme sind. Während der linke Film naturgemäß Artefakte durch Augenbewegungen und Blinzelbewegungen aufweist, sind diese im gefilterten und gefitteten Film weitgehend eliminiert. Die einzelnen Pixel im Randbereich des gefitteten Filmes, die eine abwegige Färbung aufweisen, sind das Ergebnis eines erfolglosen Fittes. Diese ließen sich problemlos durch die Abweichung zur gemessenen Kurve identifizieren und blieben bei den Auswertungen entsprechend unberücksichtigt. Dieser Film zeigt, dass die wesentliche Information der Pixel durch jeweils 4 Parameter beschrieben wird. Der Datenballast von etwa 100 Bildern pro Film lässt sich also auf den Informationsgehalt –repräsentiert durch 4 Parameter pro Pixel– verdichten.

Das Beispiel dieses einen hier dargestellten Filmes zeigt, dass die wesentliche Information der rund 100 mal pro Experiment erfassten 65 536 Pixel durch jeweils 4 Parameter beschrieben werden. Der Datenballast von etwa 100 weitgehend redundanten Bildern pro Film lässt sich also auf deren eigentlich funktionell relevanten Informationsgehalt –repräsentiert durch nicht mehr als 4 Parameter pro Pixel– verdichten. Dies kann als wesentliche Voraussetzung für die spätere routinemässige Anwendung der im Rahmen des vorliegenden Projekts entwickelten Werkzeuge betrachtet werden.

4.4 Extrapolation des Beginns der Anflutung

Da als Anflutungskurve auch eine Exponentialkurve gewählt wurde, ist es nun nicht möglich, den Zeitpunkt zu bestimmen, an dem die Kurve mit dem Wert Null beginnt, da eine fallende Exponentialkurve der x -Achse zwar beliebig nahe kommt, sie aber nie erreicht. Daher wurde so vorgegangen, dass zuerst das Maximum der Kurve bestimmt und auf 100 % gesetzt. Dann wird der Punkt berechnet, dem 20 % entsprechen, um von dort mit seiner Steigung den Nullpunkt zu extrapolieren. Zwar ist die Wahl dieser 20 % noch etwas willkürlich, allerdings hat dieser Parameter kaum Auswirkungen auf die interessierenden Größen, da es lediglich zu einem Shift der Zeitachse kommt, der sich bei allen Messungen ähnlich auswirkt. Der Wert 20 % wurde gewählt, da er mit der Fluoreszenzsteigerung durch bloße Augenscheinnahme aller Filme von einem Probanden am besten zu harmonisieren schien.

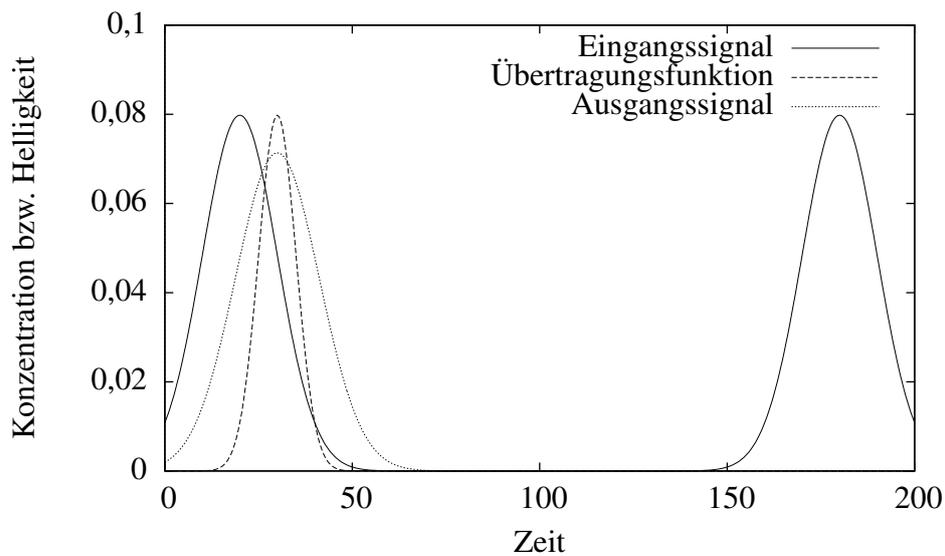
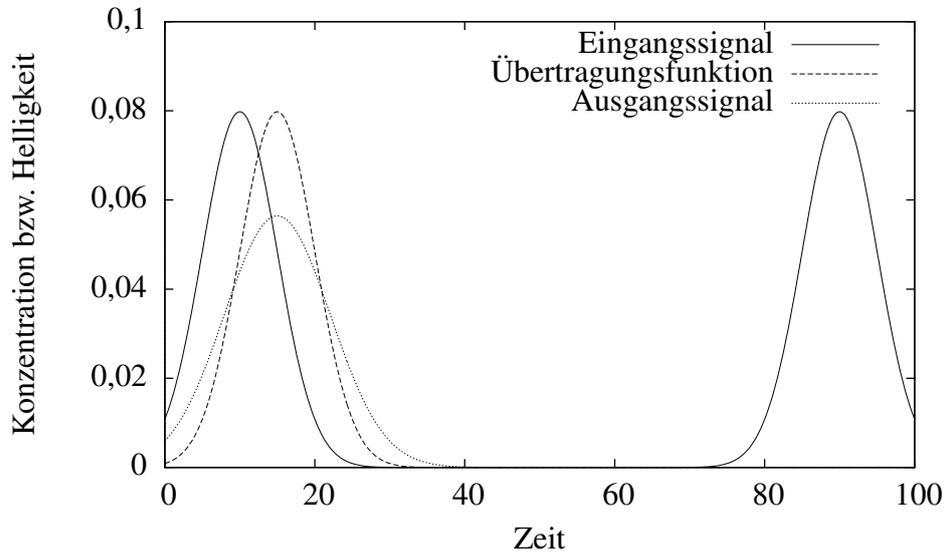


4.5 Der Einfluss der Übertragungsfunktion auf das Maximum der Ausgangsfunktion

Die beiden nachfolgenden Diagramme stellen den Einfluss der Übertragungsfunktion auf die maximale Höhe der Ausgangsfunktion dar. Zu beachten ist, dass die Abszisse beim unteren Diagramm einen doppelt so langen Zeitraum darstellt, also das Geschehen zeitlich langsamer ist. Zum Verständnis dieses Experiments und seiner Darstellung muss berücksichtigt werden, dass erstens zwei Gefäßbetten (choroideale und retinale Netze) erfasst werden, dass sich jedoch zweitens normalerweise die retinale Durchblutung mit erheblichem Verzug gegenüber der choroidealen verlangsamt darstellt. Das macht verständlich, dass mittels nur einer durchgezogenen Linie das Eingangssignal – links für das arterielle Blut der Choroidea – rechts für das Blut der retinalen Arterien repräsentiert wird. Aus topologischen Gründen erreicht das Farbstoff-Blut-Gemisch die Choroidea deutlich vor den retinalen Gefäßen. Eigentlich müssten die Glockenkurven unsymmetrisch dargestellt werden, da der Auswaschvorgang länger dauert als der Einwaschvorgang. Aber das würde die nun folgende Diskussion unnötig verkomplizieren. Es wird sich herausstellen, dass bei den AMD-Erkrankten der Ein-/Auswaschvorgang des Farbstoff-Blut-Gemisches wesentlich länger dauert als beim Gesunden. Während man die retinalen Arterien direkt beobachten kann (die hintere durchgezogene Linie), scheint die Fluoreszenz bei der Choroidea indirekter und diffuser durch die Epithelschicht. Bei der von hinten versorgenden Choroidea sehen wir das Leuchten erst, wenn der Farbstoff durch die Strömung in den Kapillaren und durch Diffusion in der Epithelschicht nach vorne gebracht wurde. Während wir die Fluoreszenz in den retinalen Arterien direkt sehen, wirkt sich bei der choroidalen Fluoreszenz eine verzögernde Übertragungsfunktion aus. Der Stofftransport wird durch Konvektion (gerichteter Transport) und Diffusion (ungerichteter Transport) sichergestellt. Die Diffusionsgeschwindigkeit hängt von der absoluten Temperatur ab, die wohl bei allen Menschen nahezu konstant ist. Beim an AMD erkrankten Menschen dauert die Konvektion also deutlich länger, wodurch die Diffusion mehr Zeit hat, die Konzentrationsunterschiede des Stoffes auszugleichen und damit für eine Art kompensatorischer Homogenisierung sorgt.

Das Ausgangssignal (die gepunktete Linie), das wir als Fluoreszenz beobachten, hat nun eine Breite, die sich aus der Breite des Eingangssignals und der Übertragungsfunktion ergibt. Die Übertragungsfunktion in beiden Diagrammen ist gleich. Dass sie in dem unteren Diagramm schmaler aussieht, liegt daran, dass der dargestellte Zeitraum doppelt so lang ist und somit die Konvektion verlangsamt, die Übertragungsfunktion relativ dazu beschleunigt abläuft. In beiden Diagrammen sorgt die gleiche Übertragungsfunktion dafür, dass die Breite des Eingangssignals ein breiteres Ausgangssignal verursacht. Da das Eingangssignal im unteren Diagramm aber schon zeitlich breiter ist, wirkt sich das dort relativ betrachtet weniger stark aus. Durch die zeitliche Dehnung des Ausgangssignals erfährt es in der Höhe eine Absenkung. Diese wirkt sich bei einem

schon ausgedehnteren Eingangssignal (unteres Diagramm) weniger stark aus als bei einem zeitlich schärferen Signal.¹



¹Wir kennen diese Phänomen aus dem Alltag. Beim Donnerrollen stellt der Donner das Eingangssignal dar. Ist dieser weit entfernt, wird durch Brechung, Beugung und Reflexion der Schall auf unterschiedlichen Wegen unterschiedlich lange zu uns brauchen. Dadurch ergibt sich eine Übertragungsfunktion. Was wir hören ist dann das Ausgangssignal, das Donnerrollen – der Donner wurde zeitlich gedehnt. Es ist leiser als der Donner. Einerseits, weil wir weiter weg sind – andererseits, weil der Lärm zeitlich gedehnt wurde. Ist man näher am Entstehungsort des Donners, ist er sehr laut. Die maximale Lautstärke beim Knall selbst ist extrem. Beim Donnerrollen ist die maximale Lautstärke aufgrund der zeitlichen Dehnung wesentlich leiser.

Anders verhält es sich beim eher gleichmäßigen „Rausen“ einer weiter entfernten Autobahn. Das Eingangssignal (Lärm der Autos) ist zeitlich gedehnt. Hat man eine größere Entfernung zur Autobahn, wird es natürlich leiser. Aber es kommt zu keiner Absenkung der maximalen Lautstärke aufgrund der Übertragungsfunktion: Das Ausgangssignal läuft zeitlich nicht mehr weiter auseinander, da das Eingangssignal schon zeitlich ausgedehnt war. Wenn der frühe Autolärm einen längeren Weg nahm und mit dem späteren Autolärm, der einen kürzeren Weg nahm, überlagert wird, ergibt sich ein gleichmäßig lautes Ausgangssignal.

Kapitel 5

Probleme der Farbmeterik aus der Sicht auswertender Beobachter von Falschfarbenbildern

Da wir Menschen für das Farbsehen drei verschiedene Zapfenarten haben, haben alle theoretischen Farbmodelle 3 Dimensionen. In der Technik ist der RGB-Farbraum weit verbreitet, da er die additive Farbmischung, die bei Farbfernsehern und Monitoren zum Einsatz kommt, gut beschreibt. RGB steht dabei für die Komponenten Rot, Grün und Blau. Im Alltag ist der HSI-Farbraum gewohnter. HSI steht für die Begriffe „Hue“ (Farbton), „Saturation“ (Sättigung) und „Intensity“ (Helligkeit). Die Helligkeit ist die trivialste Größe und beschreibt den Übergang von dunkel nach hell. Beim Regenbogen wird der Farbton von rot, orange, gelb, grün, türkis bis blau bzw. blauviolett durchlaufen. Irritierend auch für Ophthalmologen als Betrachter von Falschfarbendarstellungen kann der Sachverhalt sein, dass die umgangssprachlichen Bezeichnungen nicht zwischen Farbton und Farbe unterscheiden. Rot kann also sowohl einen Farbton als auch eine Farbe (wobei auch die Komponenten Sättigung und Helligkeit beschrieben werden) benennen. Die Farbsättigung sorgt für den Unterschied zwischen Farben wie zum Beispiel zwischen rot und rosa oder blau und babyblau. Während die Spektralfarben eine 100 % Sättigung aufweisen, hat Weiß die Sättigung 0 %. Rosa kann man also als Mischung zwischen der Spektralfarbe Rot (im Sinne des Farbtons) und Weiß auffassen. Je mehr Weiß bzw. je weniger Rot enthalten ist, desto weniger gesättigt ist das Rosa.

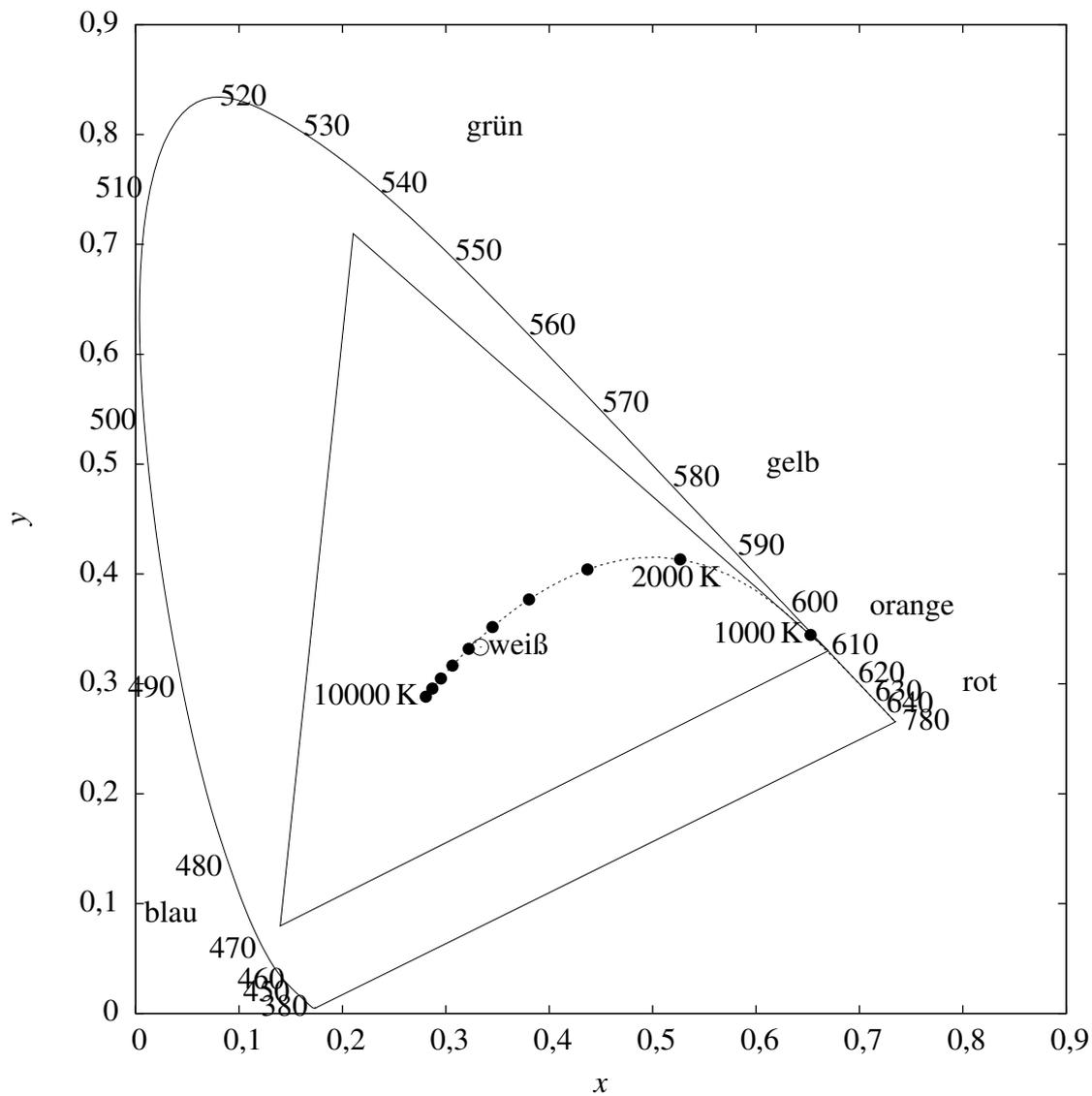
Während alle Farbmodelle 3 Dimensionen haben, ist das häufig benutzte Farbdreieck nur zweidimensional – ansonsten könnte man es nicht auf einer Fläche darstellen. Eine wichtige Dimension fehlt also. Die Größe, die man nicht im darstellt, ist die Helligkeit. Fährt man mit einer Lichtquelle, die monochromes Licht aussendet, also Licht, das nur eine Wellenlänge besitzt, die Spektralfarben durch, erhält man die Spektralkurve. Es ist die große bogenförmige konvexe Kurve, auf der die vollständig gesättigten Farben liegen. In der Mitte des Farbdreiecks liegt der Weißpunkt. Folgt man einer Geraden vom

Weißpunkt zu einem Punkt auf der Spektralkurve, durchläuft man die Farbsättigung von 0 bis 100 %, also zum Beispiel von weiß über rosa nach knallrot. Die Spektralkurve durchläuft das Spektrum von rot als warme Farbe bis blau (bzw. blauviolett) als kalte Farbe. Nicht enthalten im Regenbogen und damit auf der Spektralkurve sind die Purpur-Farbtöne. Während jede Wellenlänge des Lichtes einem Farbton zugeordnet werden kann, gibt es kein Licht mit nur einer Wellenlänge, dass purpur wäre. Die Farbtöne der Purpurlinie ergeben sich immer nur durch Mischungen. Die untere äußerste Linie, Purpurlinie genannt, ergibt sich aus der Mischung von Rot und Blau. Je nachdem, ob eher der rote oder blaue Anteil überwiegt, ergibt sich ein eher wärmeres oder kälteres Purpur. Um auch diesen Farbtönen eine Wellenlänge zuordnen zu können, greift man zu einem Trick: Man beschreibt diese Farbtöne durch die Wellenlänge der in Relation zum Weißpunkt gegenüberliegenden Spektralfarbe (der Komplementärfarbe der additiven Farbmischung) und versieht sie, um sie unterscheiden zu können, mit einem Minuszeichen.

Eingezeichnet ist noch das RGB-Dreieck. Die Ecken entsprechen den Farben des Phosphors der Bildschirme. Sie liegen nicht auf der Spektralkurve, da sie nicht wie Laser bzw. LEDs nur eine Wellenlänge emittieren, sondern ein Spektrum abstrahlen, wodurch sich schon eine Mischung ergibt. Je nachdem, wie stark die Komponenten vertreten sind, ergeben sich alle Farben zwischen diesen drei Punkten, wodurch das Dreieck die durch eine Bildröhre darstellbaren Farben beschreibt. Die Kurve, die vom Roten am Weiß vorbei läuft, ist die Schwarze-Strahler-Kurve. Je nach Temperatur strahlt ein dunkler glühender Gegenstand über Rotglut, Gelbglut bis Weißglut diese Farben ab. Nur diese Lichtquellen empfinden wir als natürlich (Glühbirnen strahlen eigentlich kein weißes, sondern oranges, Halogenbirnen gelbes Licht ab) und die unbewusste „Weißkorrektur“ des Auges korrigiert je nach Lichtverhältnissen diese Farben zu Weiß.

Der Zusammenhang zwischen dem im Alltag gewohnten HSI-Farbraum, der Farben nach der Helligkeit (hell vs. dunkel), der Sättigung („bunt“ vs. „unbunt“) und dem Farbton (die Regenbogenfarben) unterscheidet, zu dem in der Bildschirmtechnik im Einsatz befindlichen RGB-Farbraum, ist nicht sonderlich schwer. Die Helligkeit ist trivial. Wenig Helligkeit bedeutet dunkel und im RGB-Farbraum geringe rote, grüne und blaue Komponenten. Kennt man die RGB-Komponenten, ergibt sich die Helligkeit als (gewichtete) Summe dieser drei Komponenten. Der Farbton ergibt sich durch die dominierende Komponente, wodurch sich die Farbtöne der additiven Farbmischung ergeben: rot, grün und blau. Dominieren zwei der drei Komponenten, ergeben sich die Farbtöne der Mischfarben der additiven Farbmischung: rot + grün \Rightarrow gelb, grün + blau \Rightarrow türkis und blau + rot \Rightarrow violett. Wenn bei drei Farbkomponenten zwei dominieren, ist eine der drei Komponenten unterlegen. Je größer diese dritte Komponente ist, desto größer ist der Weißanteil und entsprechend ungesättigter ist die Farbe. Wenn man den Wert der kleinsten Komponente jeweils von den beiden anderen Komponenten subtrahiert, ist dies der Weißanteil. Der den beiden größeren Komponenten jeweils verbleibende Rest ist der Anteil der Spektralfarbe. Somit kann man jede Farbe als Mischung von Weiß und ihrer dem Farbton entsprechenden Spektralfarbe verstehen, die

jeweils mit Schwarz auf die jeweilige Helligkeit (oder eher „Dunkelheit“) abgedunkelt wird.



5.1 Der Einsatz der RGB-Methode bei der Perfusographie

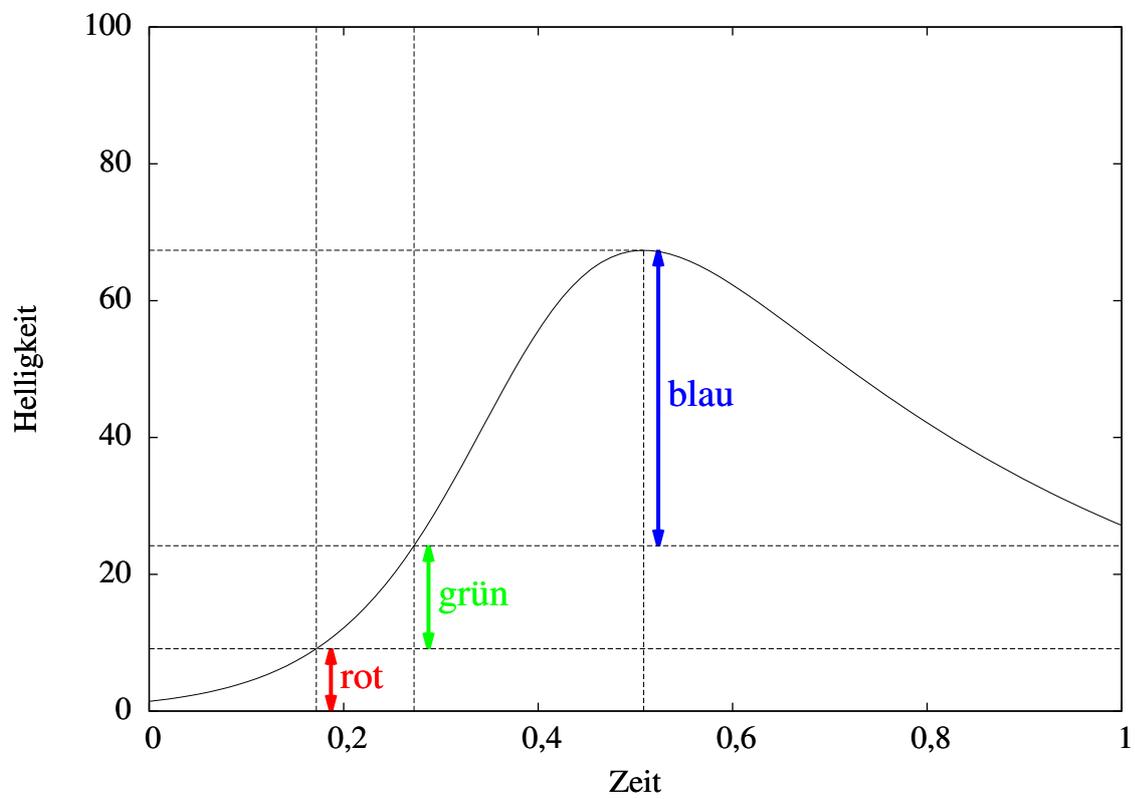
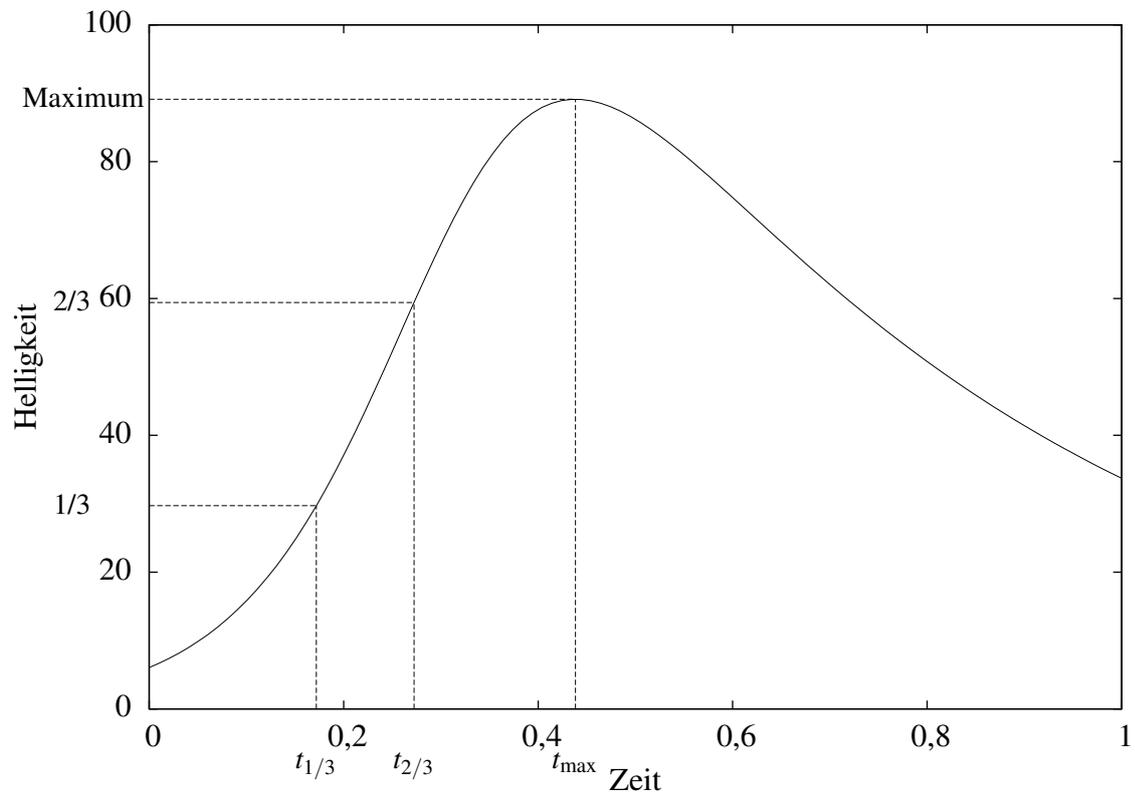
Die ursprüngliche Hypothese lautete, dass man eine schlechte Durchblutung an ihrer Inhomogenität erkennt. Somit wurde eine Methode entwickelt, mit der man die Inhomogenität visualisieren kann. Wie man am Diagramm erkennt, wird zunächst für jeden Pixel das Maximum bestimmt (was durch eine übliche Kurvendiskussion problemlos erreichbar ist). Dann wurde jeweils die Stelle bestimmt, an der die Kurve $\frac{1}{3}$ bzw. $\frac{2}{3}$ dieses Maximums erreicht hat (diese Aufgabe lässt sich mit dem Newtonschen Verfahren lösen). Die Zeiten, zu denen $\frac{1}{3}$, $\frac{2}{3}$ und 100 % des Maximums erreicht wurden, werden nun für alle Pixel jeweils getrennt ermittelt, um dann gemittelt zu werden. Sie werden im weiteren als $t_{1/3}$, $t_{2/3}$ und t_{\max} bezeichnet. Die Helligkeit, die das Videobild zur Zeit $t_{1/3}$ hat, wird nun die rote Komponente des Falschfarbenbildes. Der Helligkeitszuwachs zwischen dem Videobild zur Zeit $t_{1/3}$ und dem Videobild zur Zeit $t_{2/3}$ wird zur grünen Komponente des Falschfarbenbildes. Die blaue Komponente des Falschfarbenbildes ergibt sich aus dem Zuwachs zwischen dem Videobild zur Zeit $t_{2/3}$ zum Maximum des einzelnen Pixels (es sei denn, das Maximum ereignet sich schon während der grünen oder gar roten Phase, dann wird das Maximum selbiger zugeschlagen). Dadurch ist sichergestellt, dass die Summe der drei Komponenten der maximalen Helligkeit des Pixels entspricht – das Bild also die maximale Helligkeit des Filmes wiedergibt. Zur Vergleichbarkeit wurde die mittlere Helligkeit der Falschfarbenbilder auf eine Helligkeit normiert.

Wäre die Durchblutung von ihrem zeitlichen Verhalten her homogen, entstünden folglich Schwarzweißbilder, da die gemittelten Zeitpunkte den tatsächlichen Zeiten für jeden einzelnen Pixel entsprechen würden und somit die rote, grüne und blaue Komponente jeweils gleich stark wäre. Die Helligkeiten wären aufgrund der in Kapitel 3 dargestellten Gründe unterschiedlich, also entstünde ein farbloses Bild. Die Pixel, die $\frac{1}{3}$ des Maximums eher als der Durchschnitt erreichen, werden nun „röter“ dargestellt. Entsprechend werden Pixel, die später als der Durchschnitt $\frac{2}{3}$ des Maximums erreichten, „blauer“ dargestellt. Diejenigen Pixel, die sich wie der „Durchschnittspixel“ verhalten, werden aus den genannten Gründen zwangsweise farblos. Bei kleineren Abweichungen würde man pastellfarbene Falschfarbenbilder erhalten. Für größere Abweichungen erhält man bunte Falschfarbenbilder.

Diese Methode ist invariant gegenüber zeitlicher Streckung oder Stauchung. Ob man also den Originalfilm, seine Zeitlupe oder Zeitraffer durch diesen Algorithmus zu einem Falschfarbenbild umrechnet, spielt für das Endergebnis keine Rolle. Man kann diesen Falschfarbenbildern also nicht ansehen, wie schnell im Mittel die Ein-/Auswaschkurven des Fluoreszenzfarbstoffes durchlaufen wurden. Daher wird in dieser Dissertationschrift der jeweilige Durchschnittswert bis zum Erreichen des Maximums darunter angegeben und muss vom Betrachter beachtet werden. Es zeigte sich, dass die Bilder alle ähnlich bunt sind, unabhängig davon, ob die Untersuchten krank oder gesund sind.

Die Inhomogenität ist von der Schwere der Erkrankung also kaum betroffen. Sehr stark korrelieren allerdings die Größen zwischen Visus und dem Durchschnittswert bis zum Erreichen des Maximums. Da diese Visualisierungsmethode gerade invariant gegenüber dieser Größe ist, kann man sie in den Bildern nicht sehen.

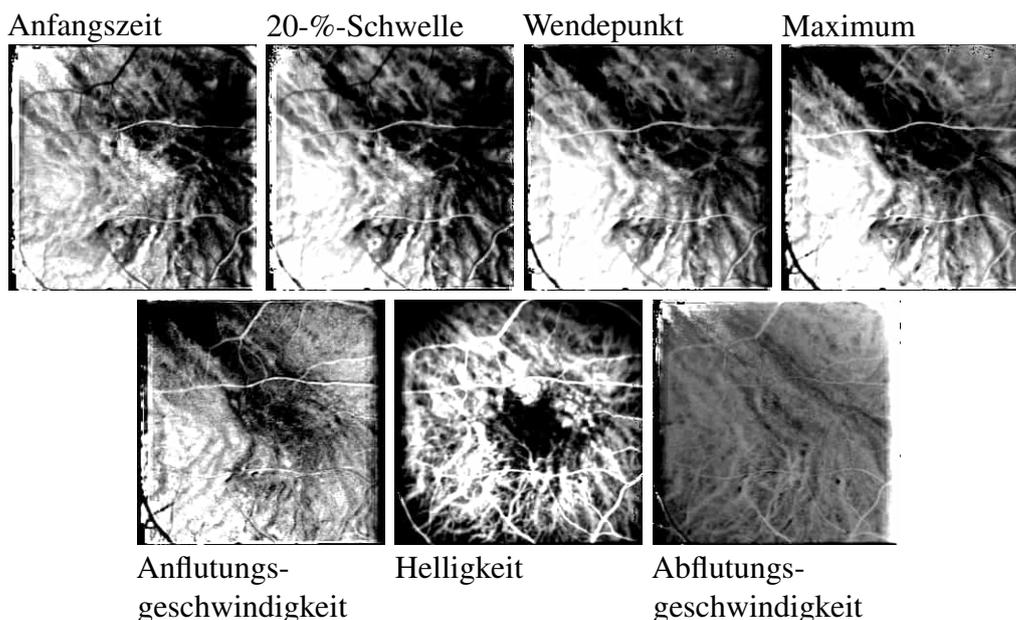
Wie in Kapitel 4.3.3 gezeigt wurde, lässt sich die wesentliche Information über den Ein-/Auswaschvorgang des Fluoreszenzfarbstoffes pro Pixel mit 4 Parametern beschreiben. In dem Falschfarbenbild sind 3 Komponenten enthalten, und somit beschreibt das Bild $\frac{3}{4}$ der Information, die im Film enthalten waren. Da nur das Verhalten bis zum Maximum ausgewertet wurde, fehlt folglich die Information zum Auswaschverhalten. Der komplette Einwaschvorgang und das Erreichen des Maximums des Filmes wird somit verdichtet in einem einzigen Falschfarbenbild dargestellt. Dadurch lassen sich diese Falschfarbenbilder verschiedener Untersuchungen gut miteinander vergleichen – was bei Filmen kaum realisierbar ist.



Kapitel 6

Visuelle Analyse des Anflutverhaltens

6.1 Visuelle Darstellung von sieben Parametern der Anflutkinetik in Grauwerten



Ohne hier auf topologische Einzelheiten einzugehen, soll mit den oben genannten sieben Beispielen illustriert werden, welche Möglichkeiten sich aus der Datenextraktion ganzer Videosequenzen ergeben, wenn die Information aus 70 bis 133 Bildern mit je 65536 Pixeln jeweils durch einzelne parametrische Bilder dargestellt werden.

Die Übersicht zeigt in der oberen Reihe (von links nach rechts):

- den Zeitpunkt des Beginns des Anflutens (hell früh, dunkel spät)
- den Zeitpunkt des Erreichens der 20 % des Maximalwertes

- den Zeitpunkt des Wendepunktes (also des maximalen Zuwachses)
- den Zeitpunkt des Maximums

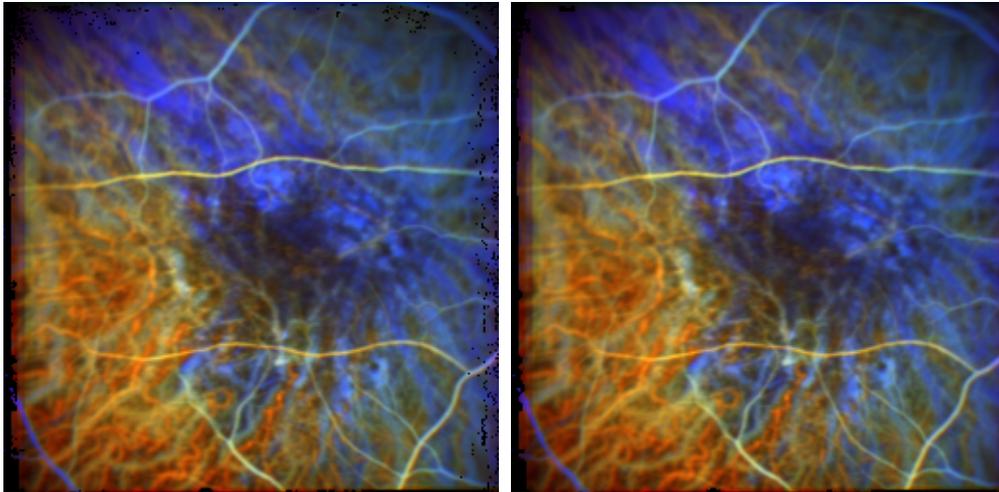
Die Übersicht zeigt in der unteren Reihe (von links nach rechts):

- den Parameter „ d “ in der Formel – er entspricht der Geschwindigkeit, mit der der Pixel von 0 % auf 100 % der Helligkeit kommt, unabhängig davon, wann er begann (hell bedeutet schnell – dunkel langsam)
- die maximale Helligkeit (ermöglicht so in der Regel die Ortung der Makula)
- den Parameter „ b “ in der Formel – er entspricht der Geschwindigkeit, wie schnell der Pixel von 100 % auf 0 % der Helligkeit kommt, unabhängig davon, wann das Maximum stattfand (hell bedeutet schnell – dunkel langsam)

Von dem oberen linken Bild, welches das frühe/späte Erscheinen darstellt, entwickelt sich die obere Reihe nach und nach zu dem Bild, in dem der Zeitpunkt des Maximums dargestellt wird (oben rechts). Es fällt auf, dass diese Darstellung dem Bild unten links ähnelt, in dem das schnelle/langsame Anfluten dargestellt wird. Umgangssprachlich ausgedrückt führt das zu folgendem vorläufigen Resumé: Auf längere Zeit gewinnen die schnellen Teile des Netzes, unabhängig davon, ob bei ihnen der Einwaschvorgang früher oder später startete. Das aber führt zu einer in funktioneller Hinsicht wichtigen Schlussfolgerung: Hat man sowohl die Information aus dem parametrischen Bild, in dem die Verteilung der Erscheinungszeiten dargestellt ist, als auch die entsprechende Information über die Anflutgeschwindigkeit, kann daraus das gesamte Anflutverhalten rekonstruiert werden.

Die wichtige Botschaft für das Verständnis der hier erfassten Kinetik eines bisher nie quantitativ erfassten Mikrozirkulationsgebietes ist, dass die Verteilung der Abflutgeschwindigkeit (das Bild unten links) keineswegs mit der Verteilung der Anflutgeschwindigkeit (das Bild unten rechts) korreliert. Somit ähnelt es keinem der Bilder, die die Verteilungen der Anflutcharakteristiken wiedergeben. Das aber führt zu einer wichtigen Schlussfolgerung hinsichtlich der mathematischen Mindestanforderungen an die künftigen Evaluationen: Die Verwendung von 3 Parametern ist mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit nicht ausreichend, also ist das erzielte Resultat, nämlich mit nur 4 Parametern auszukommen, als sehr befriedigende Lösung des Problems zu betrachten.

6.2 Reparatur kleiner nicht präzise gefitteter Stellen



Auf der linken Abbildung ist die Situation wiedergegeben, welche sich bei artefaktbelasteten Aufnahmen ergibt, die bei der funktionellen Einschränkung bei schwerer Ausprägung von altersabhängiger Makuladegeneration unvermeidlich ist. Im Randbereich sind einzelne Pixel nicht definiert und somit schwarz dargestellt. Da dies den Betrachter des Bildes irritieren könnte, wurden diese Stellen im rechten Bild durch Mittelung der benachbarten Pixel geglättet. Dabei wird die sogenannte 8er-Umgebung des Pixels ausgewertet, wobei die Kanten doppelt so hoch gewichtet werden wie die Ecken.

1	2	1
2	?	2
1	2	1

Kapitel 7

Die Visualisierung der einzelnen Fälle

Auf den nachfolgenden Seiten stellt bei allen Bildern die Helligkeit die maximale Helligkeit des Pixels im Film dar.

Zur Einführung in die mit den beschriebenen Strategien erreichbaren Tools sind in den hier präsentierten gerechneten Bildern Verteilungen dargestellt, und zwar in der Weise, dass die einzelnen Pixel auf den ersten Blick als Abweichungen vom Durchschnittswert erkennbar sind. Mit der **roten** Falschfarbe werden Pixel markiert, die

- beim Parameter „Beginn des Anflutens“ **früh** – analog zur Arm-Auge-Zeit
- beim Parameter Anstiegsgeschwindigkeit (d. h. „*d*“ in der Formel) **schnell**,
- beim Parameter Abflutgeschwindigkeit (d. h. „*b*“ in der Formel) **schnell**

berechnet wurden, bzw. mit **Blau** jeweils deren Gegenteil (also **spät** bzw. **langsam**). Die dazwischen liegenden Pixel (**gelb-grün**) stellen Farben in der Nähe des **Durchschnitts** dar.

Im unteren großen Bild wird das Anflutverhalten über die Zeit wiedergegeben. Würde das Anströmen überall homogen erfolgen, wäre das Bild schwarzweiß. Rot bedeutet, dass es früher – Blau dagegen, dass es später als im Durchschnitt kam. Diese Darstellung entspricht dem Windhundprinzip: Wer zuerst ankommt, hat gewonnen, egal ob früh gestartet und/oder schnell gelaufen wurde. Einmal mehr sei aber daran erinnert, dass die Information über die absolute Geschwindigkeit, mit dem sich der Einfüllvorgang (genauer gesagt der Ersatz des ungefärbten Blutes mit fluoreszenzmarkiertem Blut) sich in der ersten Zahl unter dem Bild, d. h. einem in allen nachfolgenden Bildern gleichartig ermittelten Zeitfaktor eröffnet, d. h. vom Betrachter mit berücksichtigt werden muss. Die Zeiten sind jeweils in Frames angegeben – bei einer Framerate von 4 Bildern pro Sekunde entspricht ein Frame somit $\frac{1}{4}$ Sekunde. Die dann folgende Prozentzahl gibt die zweite wichtige Information wieder: Mit nur einer einzigen Zahl wird die Streuung

wiedergegeben, die sich aus den 65 536 Pixeln während der etwa 100 Bilder ergibt, mit denen das gesamte Experiment auf dem Videofilm wiedergegeben wurde (s. u.).

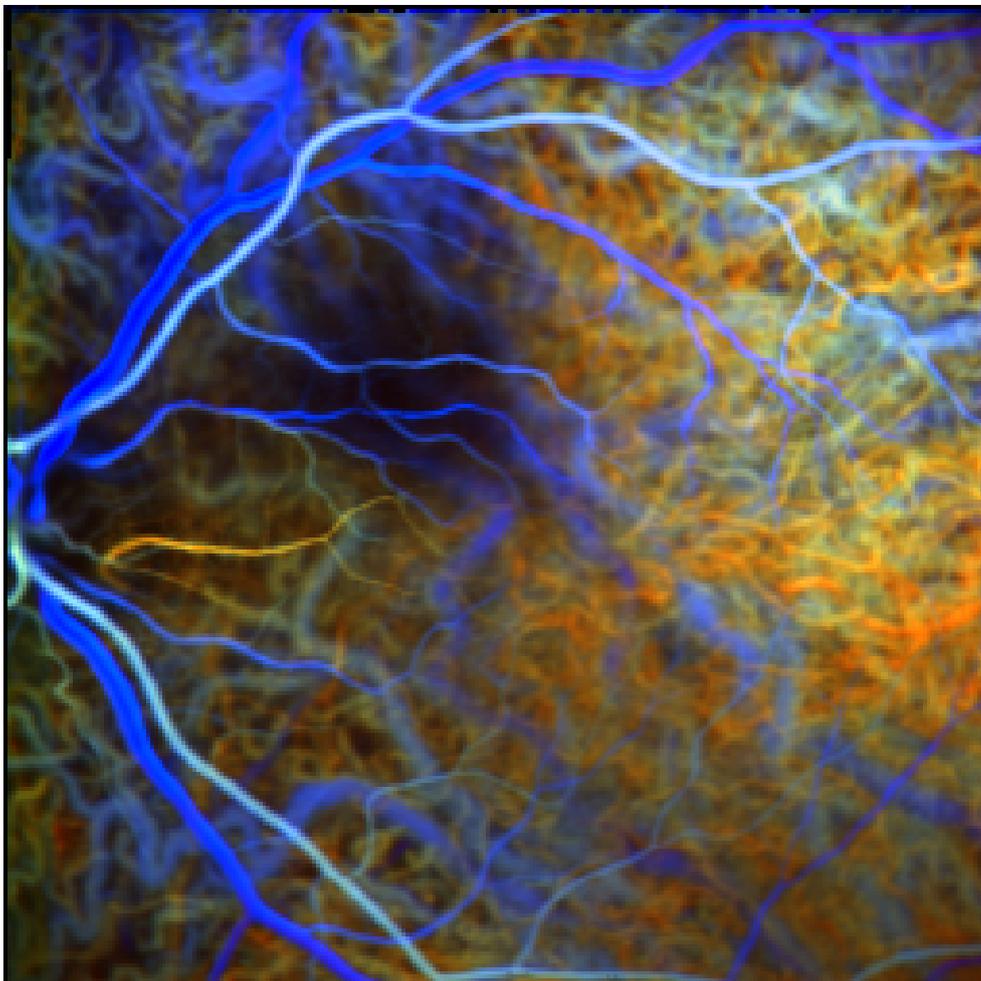
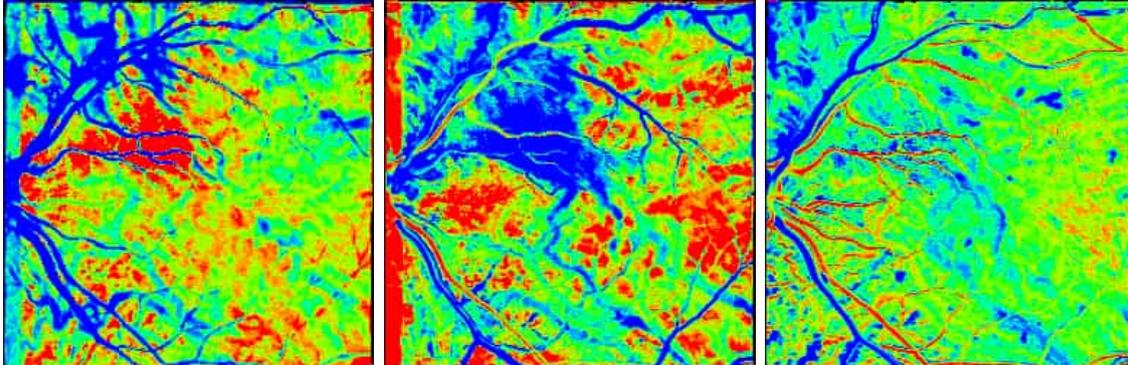
Auf der jeweils nachfolgenden Seite (jeweils durch kleine runde Teilbilder ausgezeichnet) wird aus den jeweiligen vier Gesamtbildern die zu vermutende Makularegion wiedergegeben. Dazu wurde anhand der Angioarchitektur der Retiniagefäße ein Bereich gleichsam ausgestanzt, der einem Durchmesser von etwa 1,5 mm entspricht. Aus den im Computer generierten Daten konnten wiederum für die Regions of Interests durch objektiv errechnete Zahlen gekennzeichnet werden. Im Großen und Ganzen entsprachen sich die jeweiligen Daten des Gesamtbildes mit denen der untersuchten ROI (s. u.).

7.1 Kontrollproband (Normalbefund)

Anfang:
 $\sigma = 3,0 f$

Anfluten:
 $d = 0,1895/f \pm 17,2 \%$

Abfluten:
 $b = 0,0227/f \pm 29,3 \%$



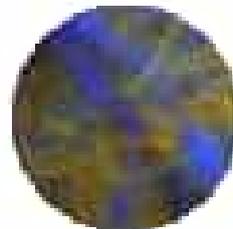
Zeit des Maximums: $26,5 f \pm 19,6 \%$

Visus: 1,00

Anfang:
 $\sigma = 1,1 f$

Anfluten:
 $d = 0,1944/f \pm 11,4 \%$

Abfluten:
 $b = 0,0217/f \pm 10 \%$



Zeit des Maximums: $25,7 f \pm 11,5 \%$
Visus: **1,00**

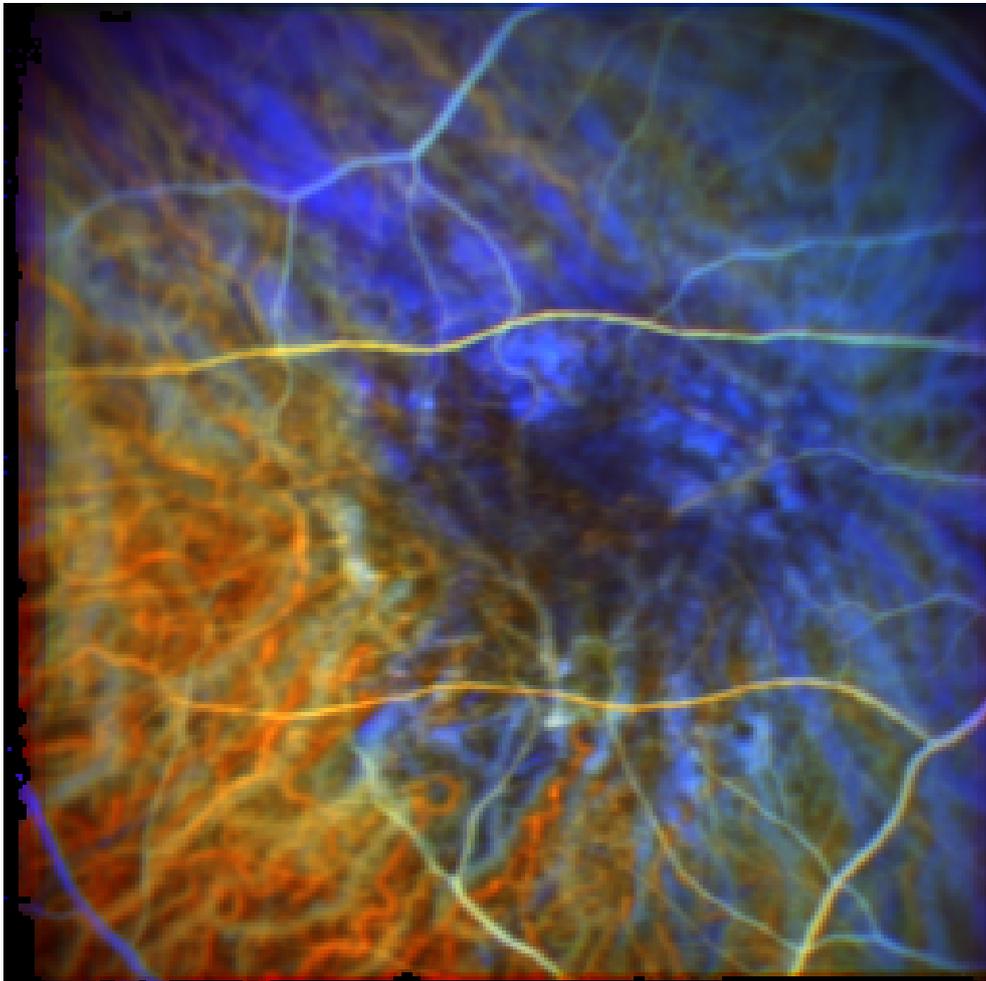
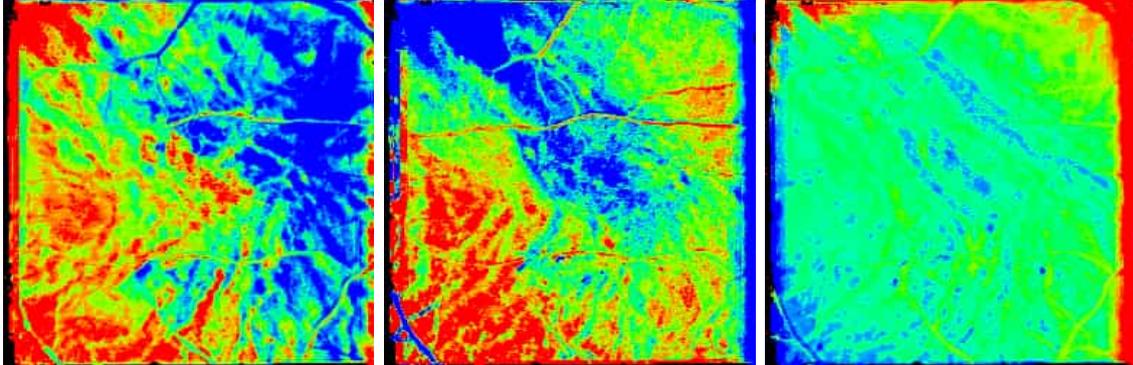
Diese Darstellung zeigt einige Besonderheiten, auf die noch eingegangen wird. Betrachtet man lediglich die untere Bildhälfte, so kann hier sehr gut erkannt werden, dass sich mit dem Verfahren reproduzieren lässt, dass sich die choroidalen Gefäße zwar deutlich früher als die eindeutig erkennbaren retinalen Gefäße gefüllt haben: diese sind hellblau (für die Arterien, und dunkelblau für die korrespondierenden Venen dargestellt). Es gibt davon aber eine mit dem Verfahren erkennbare Ausnahme, die sich in einem frühzeitig angefärbten Gefäß unklarer Herkunft zeigt (in der linken Mitte). Was die Darstellung im oberen linken Quadranten betrifft, so präsentiert sich die Stärke des Verfahrens darin, dass dieser Bereich eine sehr ausgeprägte frühe Einstromdynamik zeigt, aber ein retardiertes Anfluten (Parameter „ d “) bei unauffälligem Abfluten zeigt. Es bestand beim Probanden eine klinisch nicht identifizierte Anomalität, die jedoch die Indikationsstellung für die Untersuchung darstellte.

7.2 Patient mit AMD trockener Form

Anfang:
 $\sigma = 5,7 f$

Anfluten:
 $d = 0,0914/f \pm 17,8 \%$

Abfluten:
 $b = 0,0186/f \pm 59,1 \%$



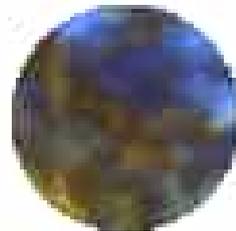
Zeit des Maximums: $50,4 f \pm 14,3 \%$

Visus: **0,30**

Anfang:
 $\sigma = 3,8 f$

Anfluten:
 $d = 0,0808/f \pm 8,6 \%$

Abfluten:
 $b = 0,0150/f \pm 11,9 \%$



Zeit des Maximums: **56,0 f \pm 7,5 %**

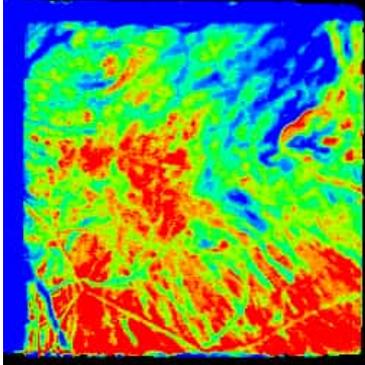
Visus: **0,30**

Sowohl der Anfang der Perfusion als auch die Anflutgeschwindigkeit im Makulabereich sind deutlich gegenüber der übrigen Choroidea retardiert (deren Verhalten im linken unteren Quadranten repräsentiert ist). Auch der Parameter „Zeit des Maximums“ (mit etwa 56 im Vergleich zu etwa 26 f beim gesunden Probanden) zeigt diese Anomalität, wobei es bemerkenswert ist, dass praktisch alle Anteile der retinalen Arterien deutlich früher durchströmt werden als die Choroidea im oberen rechten Quadranten und vor allem im Bereich der Makula. Die Betrachter seien daran erinnert, dass sich in diesem Fall die normale Durchblutungssituation mit Hyperperfusion der Choroidea in ihr Gegenteil verkehrt hat; jetzt ist die durch die gleiche Arteria ophthalmica angeströmte Retina ungeachtet ihrer topologischen Nachteile hämodynamisch bevorzugt.

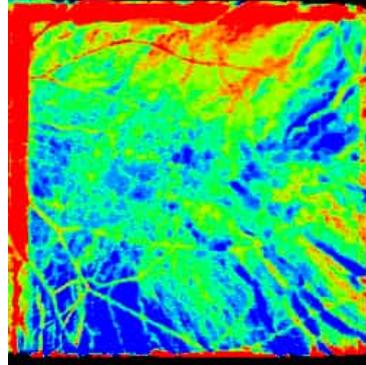
7.3 Responder

7.3.1 Responder vor der ersten Rheophese

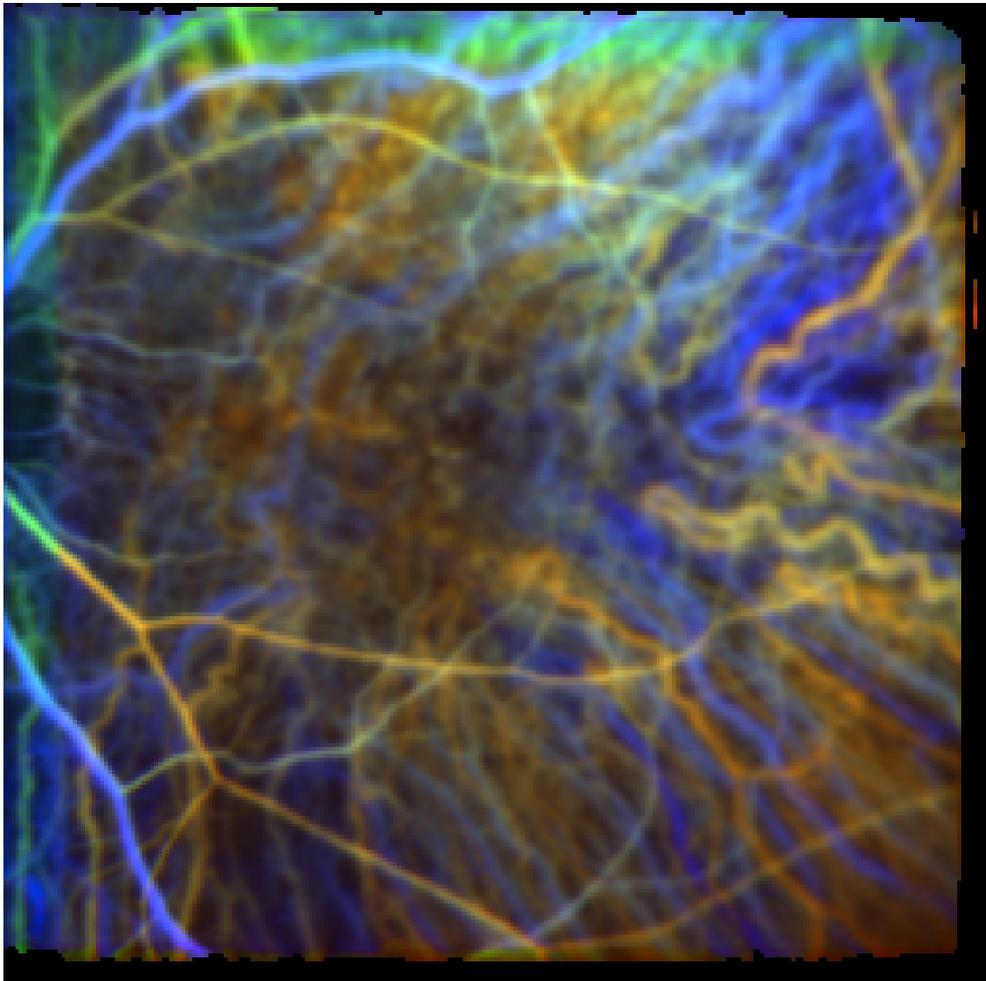
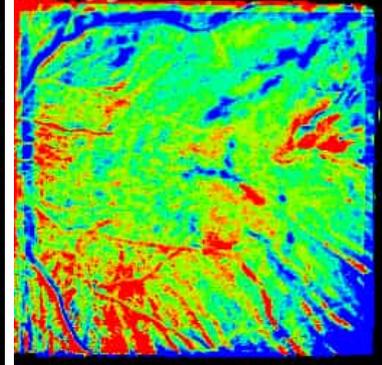
Anfang:
 $\sigma = 6,5 f$



Anfluten:
 $d = 0,0830/f \pm 22,4 \%$



Abfluten:
 $b = 0,0162/f \pm 18,5 \%$



Zeit des Maximums: $55,4 f \pm 10,1 \%$

Visus: **0,50**

Anfang:
 $\sigma = 3,3 f$

Anfluten:
 $d = 0,0760/f \pm 7,2 \%$

Abfluten:
 $b = 0,0164/f \pm 7,0 \%$



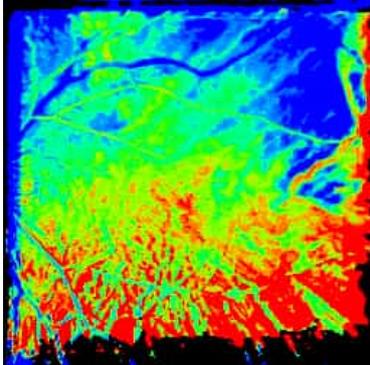
Zeit des Maximums: **$57,7 f \pm 5,9 \%$**

Visus: **0,50**

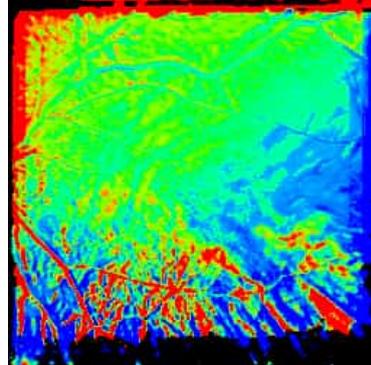
Hier zeigen sich weitgehende Analogien zum 2. Fall: Wiederum fällt auf, dass ein erheblicher Teil der choroidalen Venen deutlich verzögert angefärbt wird, sodass jetzt im Vergleich dazu nicht allein die retinalen Arterien, sondern sogar ein Teil der retinalen Venen weist schnelleren Anfang auf. Man beachte, dass die Zeit bis zum Erreichen des Maximums im Vergleich zur Normalsituation in Abb. 1 mehr als verdoppelt ist. Jetzt kann aber auch gezeigt werden, dass in diesem Fall die submakuläre Choroidea besonders stark retardiert durchblutet wurde. Das Bild zeigt darüber hinaus – besonders in der Nähe des rechten Bildrandes – dass sich arterielle choroidale Segmente (gelb angefärbt) von korrespondierenden Venen (blau) unterscheiden lassen.

7.3.2 Responder nach der ersten Rheophere

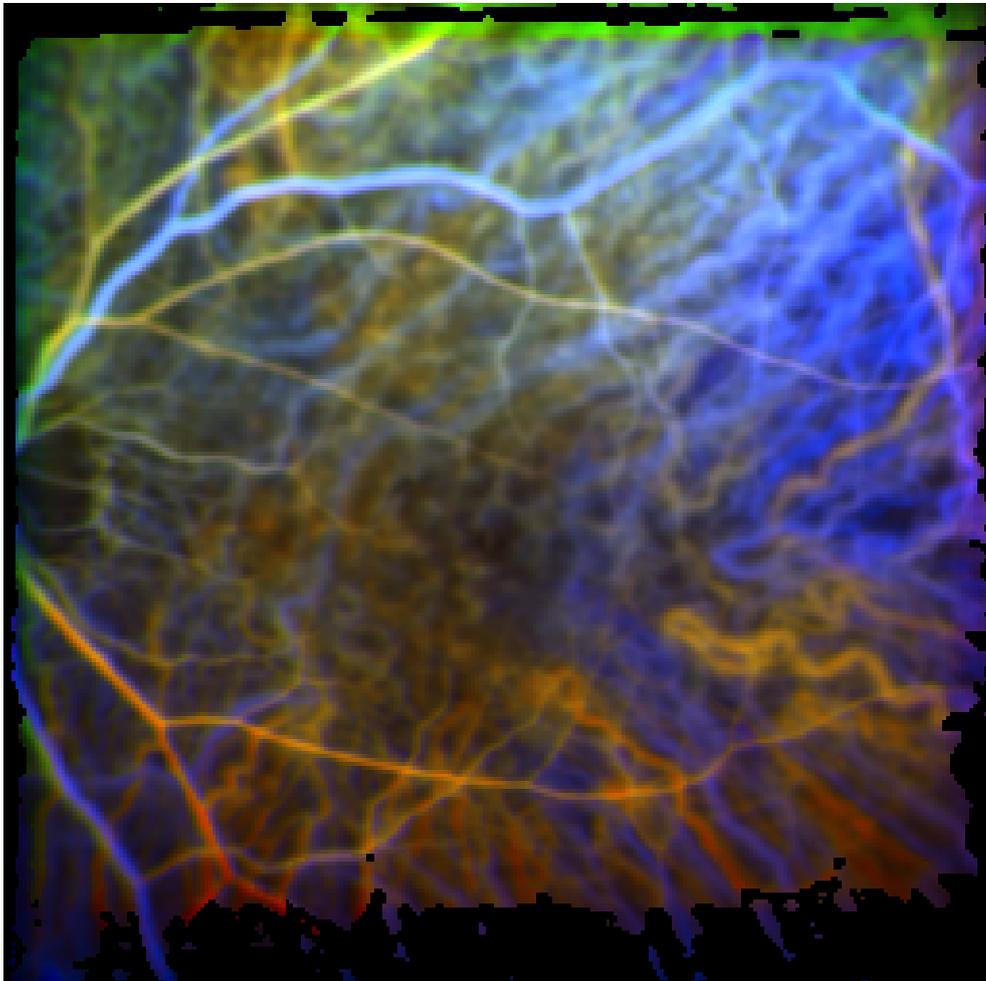
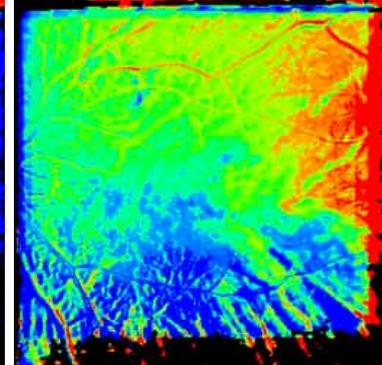
Anfang:
 $\sigma = 6,7 f$



Anfluten:
 $d = 0,0893/f \pm 36,4 \%$



Abfluten:
 $b = 0,0186/f \pm 48,5 \%$



Zeit des Maximums: $53,3 f \pm 14,5 \%$

Visus: **0,63**

Anfang:
 $\sigma = 2,0 f$

Anfluten:
 $d = 0,0821/f \pm 12,9 \%$

Abfluten:
 $b = 0,0152/f \pm 16,0 \%$



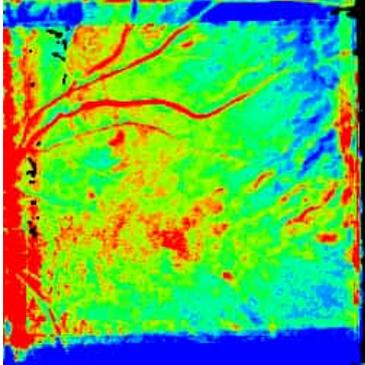
Zeit des Maximums: **55,4 f \pm 8,1 %**

Visus: **0,63**

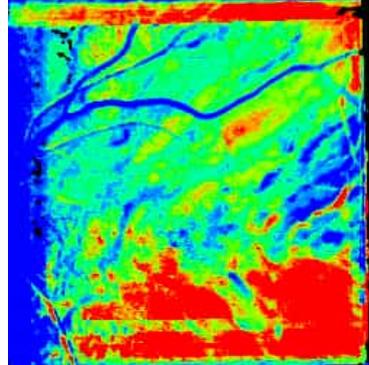
Im Vergleich zur vorangegangenen Untersuchung fällt weiterhin die vergleichsweise rasche Anfärbung der retinalen bei insgesamt aber weiterhin stark retardierter Perfusion auf: Die Verteilung der Zeiten des Maximums hat sich nicht wesentlich geändert. Man beachte jedoch, dass wiederum die retinale Arterie insgesamt schneller perfundiert wird als die Mehrzahl der choroidalen Gefäße. Dies ist ein erster Befund, der sehr klar darauf verweist, dass es die okuläre Durchblutung und damit ein auf die retinale Strombahn fokussierter, viskositätsbedingter Effekt der Rheopherese ist.

7.3.3 Responder nach der dritten Rheosphere

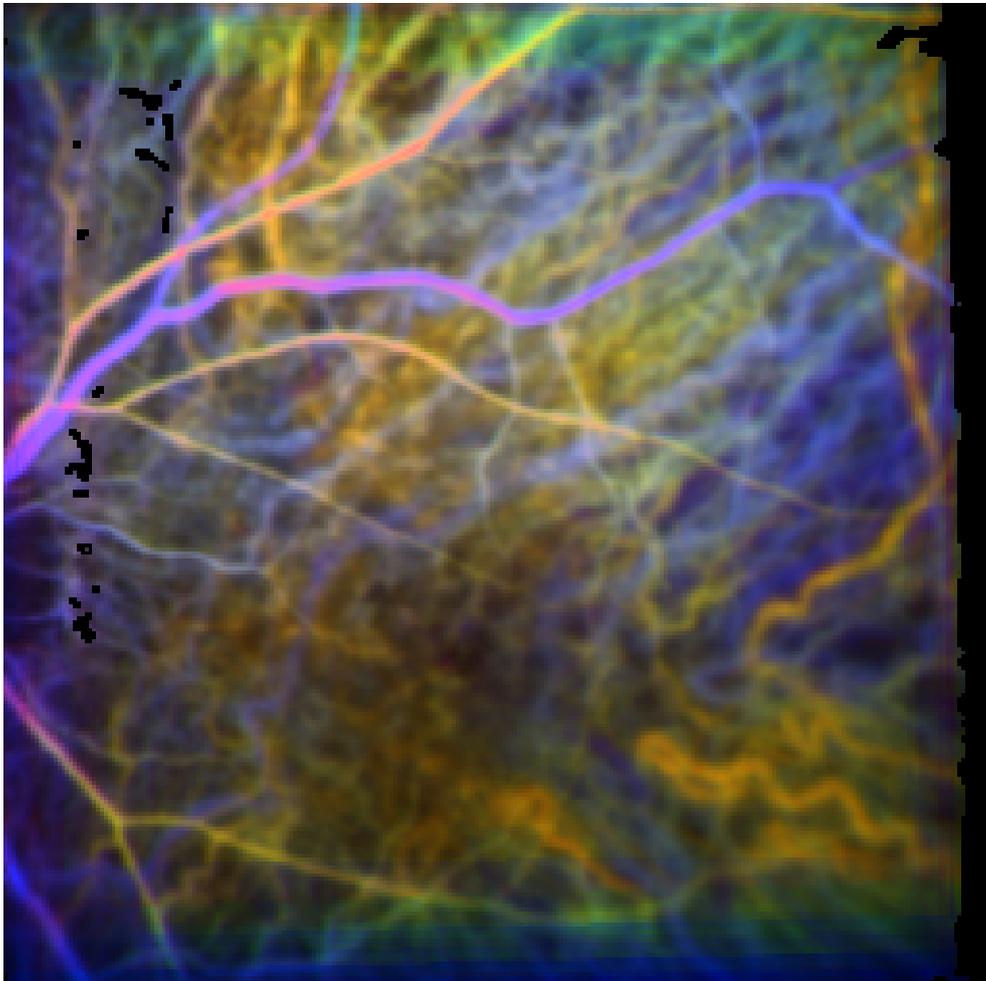
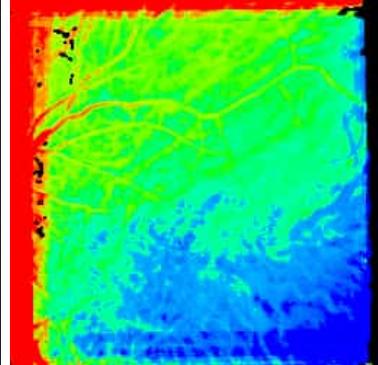
Anfang:
 $\sigma = 4,1 f$



Anfluten:
 $d = 0,1352/f \pm 24,3 \%$



Abfluten:
 $b = 0,0267/f \pm 48,8 \%$



Zeit des Maximums: $34,7 f \pm 13,8 \%$

Visus: **0,80**

Anfang:
 $\sigma = 1,6 f$

Anfluten:
 $d = 0,1404/f \pm 15,4 \%$

Abfluten:
 $b = 0,0199/f \pm 9,1 \%$



Zeit des Maximums: **$34,2 f \pm 8,2 \%$**

Visus: **0,80**

Die wichtigste Information liegt in der deutlichen Verkürzung der mittleren Zeit bis zum Erreichen des Maximums, aber auch in der Information, dass in den beiden unteren Quadranten die Anflutgeschwindigkeit überproportional angestiegen ist. Dabei muss beachtet werden, dass der Patient an diesem Tag etwas anders fixiert hat als bei den beiden anderen Versuchstagen, sodass der wahrscheinlich besonders profitierende Teil gar nicht gleichmäßig abgebildet ist. Dies mag damit zu tun haben, dass sich aber sein Visus während der Behandlung deutlich erhöht hat.

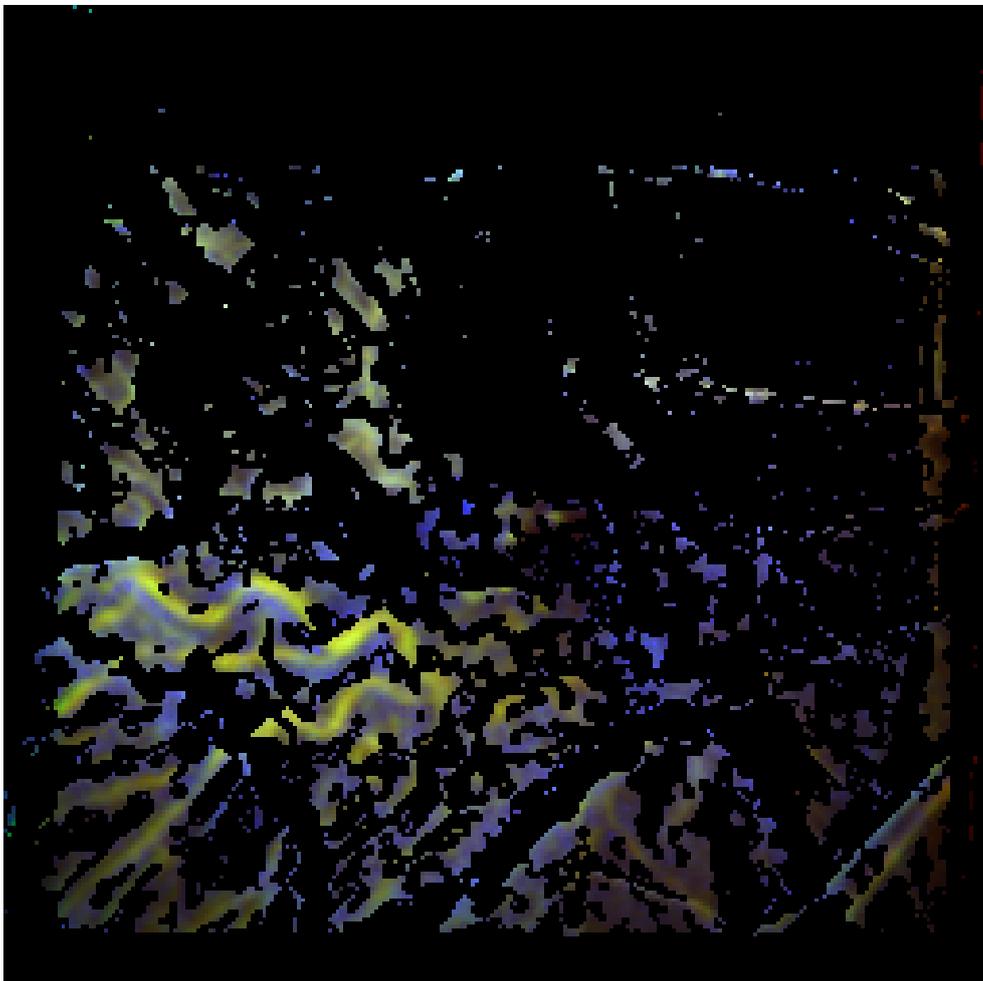
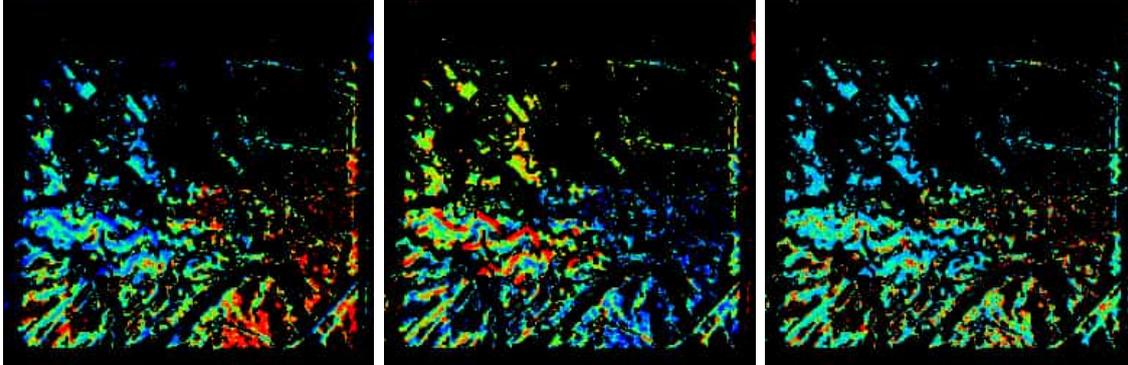
7.4 Nonresponder

7.4.1 Nonresponder vor der ersten Rheophese

Anfang:
 $\sigma = 10,3 f$

Anfluten:
 $d = 0,0529/f \pm 42,9 \%$

Abfluten:
 $b = 0,0249/f \pm 154,7 \%$



Zeit des Maximums: $93,6 f \pm 17,3 \%$

Visus: $0,25$

Leider wurde die Aufnahme schon zu einem Zeitpunkt abgebrochen, wo das Maximum noch nicht erreicht war. Daher ist es kaum möglich, den Kurvenverlauf zu fitten, sodass nur 12 % der Pixel gefittet werden konnten. Somit konnte die Untersuchung nicht bei der statistischen Auswertung berücksichtigt werden.

Anfang:
 $\sigma = 13,8 \text{ f}$

Anfluten:
 $d = 0,0443/\text{f} \pm 33,0 \%$

Abfluten:
 $b = 0,0278/\text{f} \pm 137,0 \%$

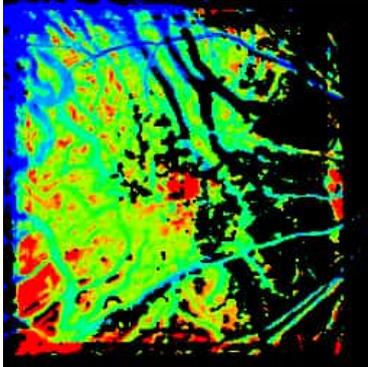


Zeit des Maximums: $103,2 \text{ f} \pm 16,8 \%$
Visus: **0,25**

7.4.2 Nonresponder nach der ersten Rheopherese

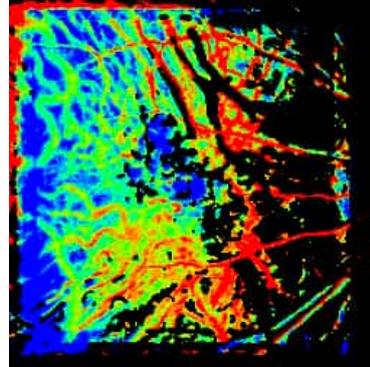
Anfang:

$$\sigma = 11,4 f$$



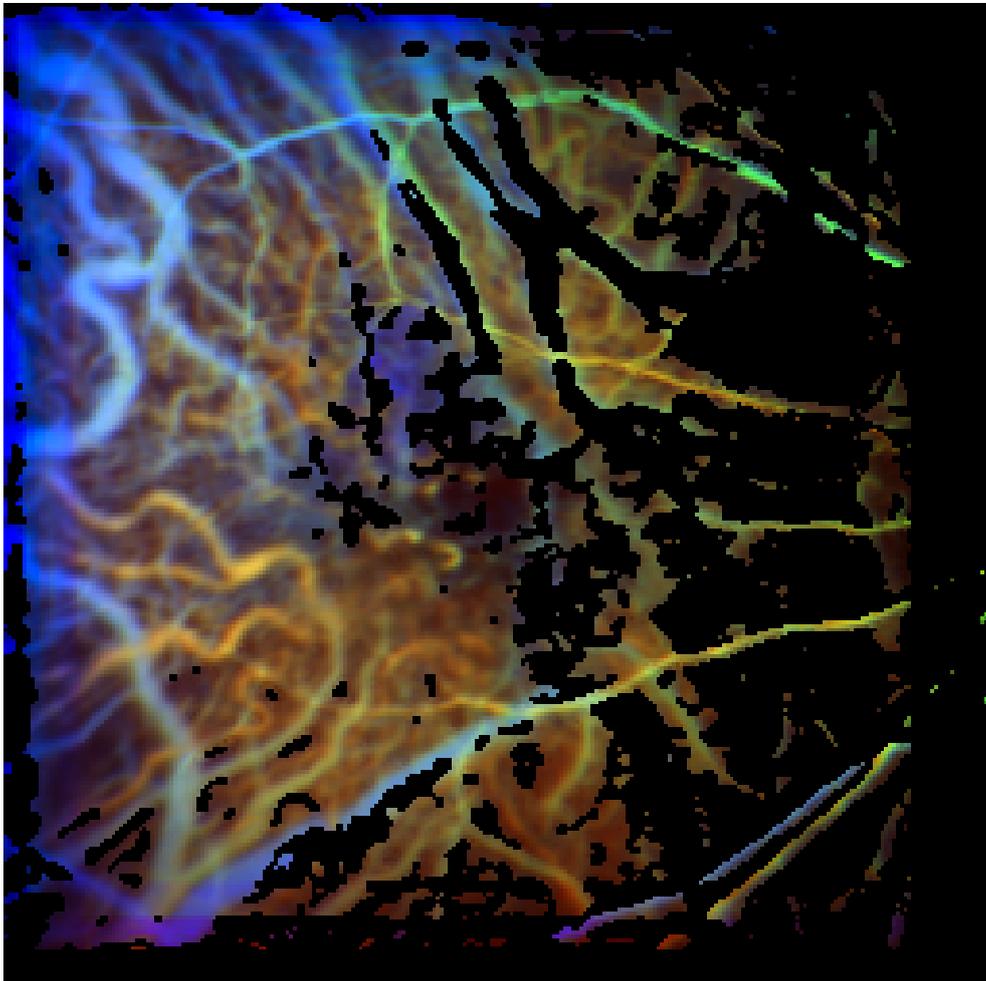
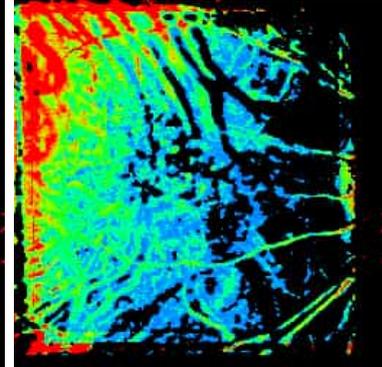
Anfluten:

$$d = 0,0953/f \pm 24,0 \%$$



Abfluten:

$$b = 0,0024/f \pm 118,4 \%$$



Zeit des Maximums: $74,1 f \pm 14,5 \%$

Visus: –

Leider wurde die Aufnahme schon zu einem Zeitpunkt abgebrochen, wo das Ausschwemmen des Farbstoffs noch nicht erreicht war. Daher ist es nur teilweise möglich, den Kurvenverlauf zu fitten, sodass nur die Hälfte der Pixel gefittet werden konnten. Da bei dieser Untersuchung der Visus nicht bestimmt wurde, konnte sie nicht in der Statistik zur Klärung der Korrelation mit dem Visus berücksichtigt werden.

Anfang:
 $\sigma = 12,2 f$

Anfluten:
 $d = 0,0900/f \pm 20,8 \%$

Abfluten:
 $b = 0,0009/f \pm 64,2 \%$



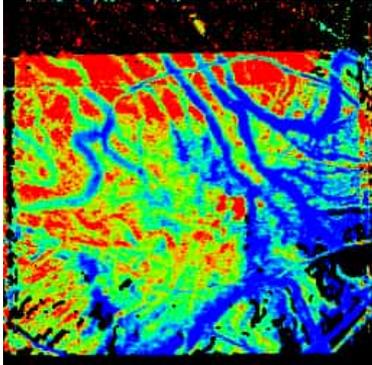
Zeit des Maximums: **86,4 f \pm 14,8 %**

Visus: –

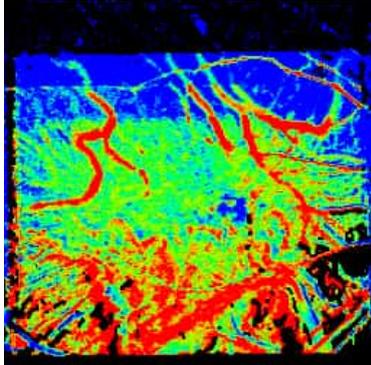
Trotz noch deutlicher Defizite ist aber erkennbar, dass sowohl die retinalen als auch die choroidalen Gefäße deutlich verlangsamt perfundiert werden. Immerhin ist ein interessanter Trend zu erkennen: Der Anfang der Durchblutung im Bereich der Makula tritt vergleichsweise früh ein, wohingegen die Anflutung retardiert ist (Parameter d). Dies ist eine häufig beobachtete Parameterkombination bei den Patienten mit altersabhängiger Makuladegeneration, wie auch schon in Abb. 2 erkennbar.

7.4.3 Nonresponder vor der dritten Rheosphere

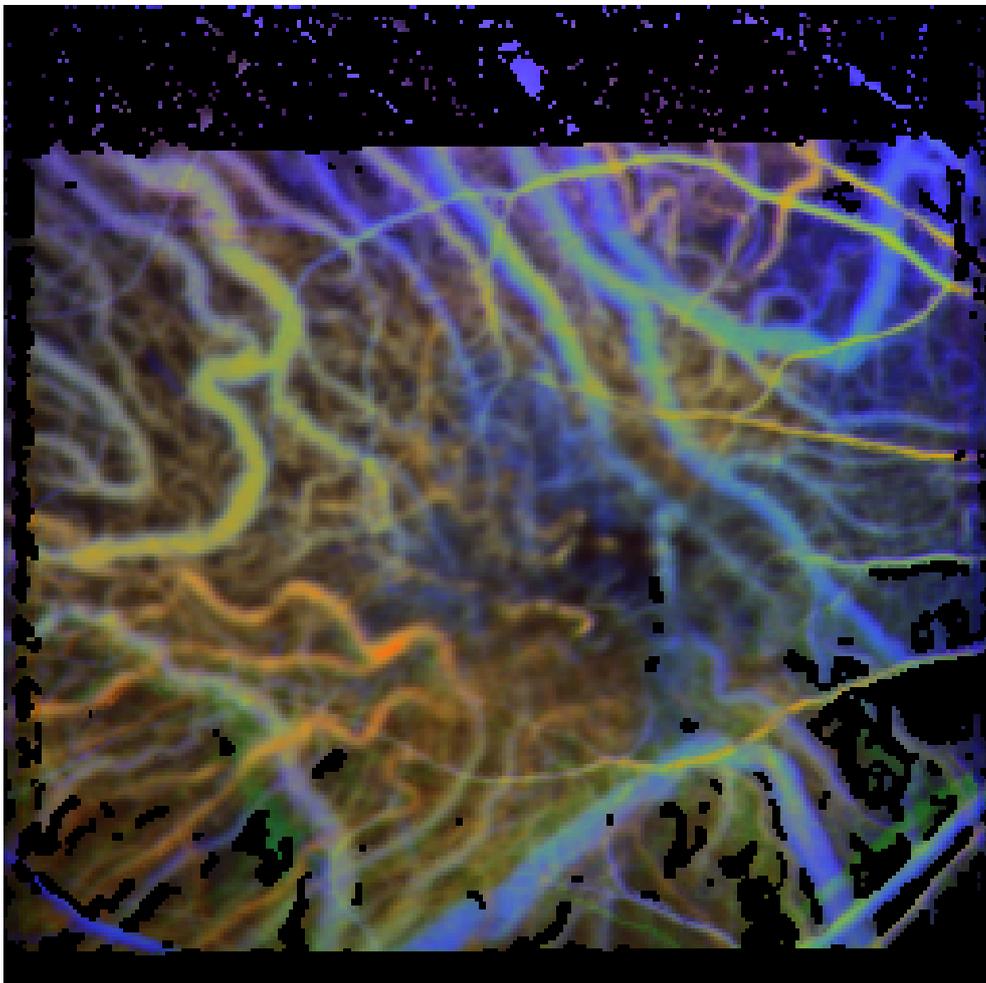
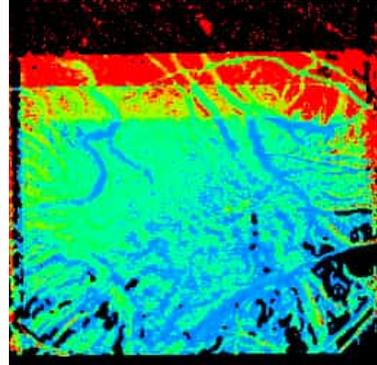
Anfang:
 $\sigma = 4,5 f$



Anfluten:
 $d = 0,0982/f \pm 24,6 \%$



Abfluten:
 $b = 0,0159/f \pm 120,1 \%$



Zeit des Maximums: $52,4 f \pm 10,1 \%$

Visus: **0,32**

Leider wurde die Aufnahme schon zu einem Zeitpunkt abgebrochen, wo das Ausschwemmen des Farbstoffs noch nicht erreicht war. Daher ist es nur teilweise möglich, den Kurvenverlauf zu fitten, sodass nur 70 % der Pixel gefittet werden konnten. Die farbigen Balken in den oberen Bildern sind Artefakte aufgrund der Bewegungskorrektur des Angiographens. Sie traten am Ende der Aufnahme auf. Wäre die Aufnahme nicht vorzeitig abgebrochen worden, wären die Artefakte herausgefiltert worden.

Anfang:
 $\sigma = 4,2 f$

Anfluten:
 $d = 0,0978/f \pm 14 \%$

Abfluten:
 $b = 0,0072/f \pm 43,7 \%$



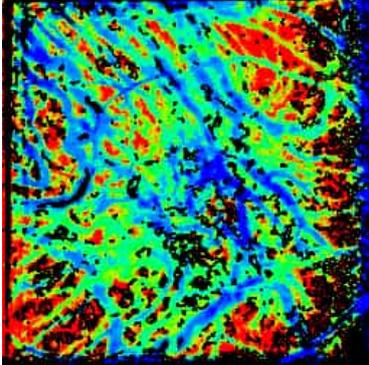
Zeit des Maximums: **56,1 f \pm 9,0 %**

Visus: **0,32**

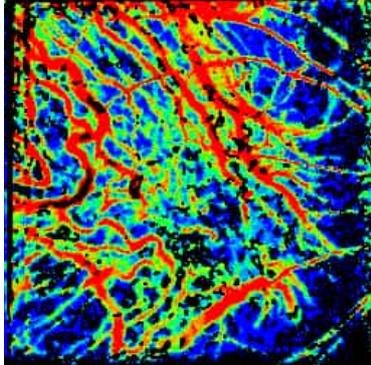
Der Hauptbefund liegt hier zunächst einmal in der gegenüber Abb. 4.1 und 4.2 deutlich verkürzten Zeit bis zum Erreichen des Maximums; davon ist der Makulabereich insgesamt wenig betroffen, die erkennbaren Reste zeigen wieder vergleichsweise frühen Anfang und verlangsamte Anflutung. Wieder zeigt sich die vergleichsweise schnelle Anfärbung der Retinagefäße, während die choroidalen Gefäße im Wesentlichen in der linken Bildhälfte beschleunigte Perfusion zeigen.

7.4.4 Nonresponder nach der dritten Rheophese

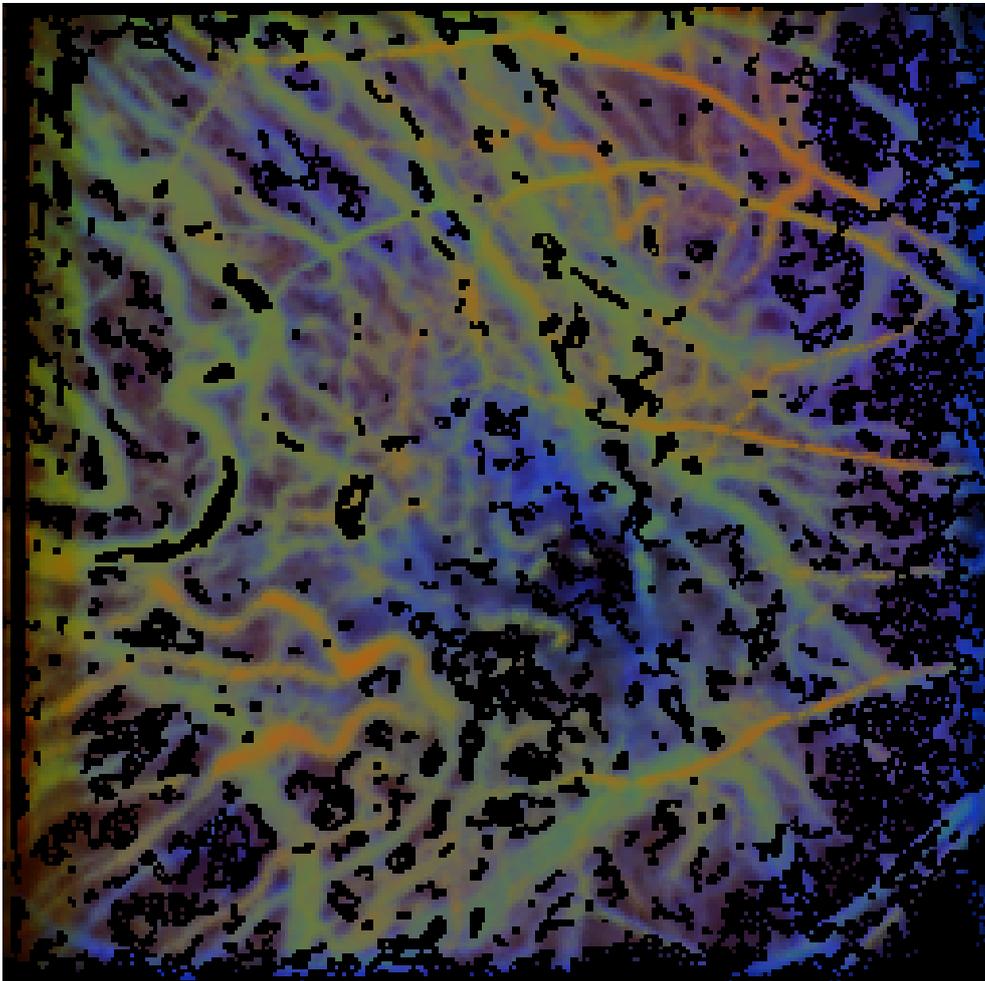
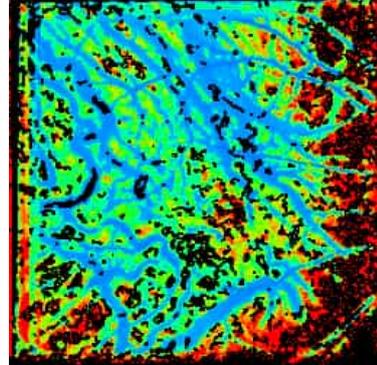
Anfang:
 $\sigma = 8,0 f$



Anfluten:
 $d = 0,0755/f \pm 28,4 \%$



Abfluten:
 $b = 0,0147/f \pm 109,8 \%$



Zeit des Maximums: $66,4 f \pm 8,6 \%$

Visus: **0,20**

Leider wurde die Aufnahme schon zu einem Zeitpunkt abgebrochen, wo das Ausschwemmen des Farbstoffs noch nicht erreicht war. Daher ist es nur teilweise möglich, den Kurvenverlauf zu fitten, sodass nur die Hälfte der Pixel gefittet werden konnten.

Anfang:
 $\sigma = 6,5 f$

Anfluten:
 $d = 0,0687/f \pm 24,5 \%$

Abfluten:
 $b = 0,0160/f \pm 62,6 \%$



Zeit des Maximums: **67,0 f \pm 5,1 %**
Visus: **0,20**

Nach der dritten Rheopherese haben sich Visus und Gesamtdurchblutung – gemessen an dem Zeitraum bis zum Maximum im Vergleich zur Situation in Abb. 4.3. und zum Anfang der Therapie – deutlich verschlechtert. Der Vergleich mit Abb. 4.1. zeigt nunmehr, dass trotz des insgesamt sehr fragmentierten Bildes ähnliche Verteilungen der Farbmuster der relativen Durchblutungsparameter in farbkodierter Form präsentiert werden können. Im vorliegenden Experiment hat dieser Patient insofern in der Makularegion ein Defizit erlitten, als jetzt nicht mehr die bei den anderen AMD-Patienten – und bei ihm selbst in den früheren Untersuchungen – relativ frühe Anfärbung des Makulabereichs registrierbar ist.

7.5 Analyse der Perfusogramme

7.5.1 Kontrollproband (Normalbefund)

In 7.1, bei dem alle Strategien umgesetzt wurden, die zur Konstruktion der in dieser Arbeit erstmals generierten Falschfarbenbilder geführt haben, wird die Gesamtheit aller Ablaufmuster so dargestellt, dass der für die registrierte Situation durchschnittliche Wert für die Erscheinungszeit unbunt bzw. grünlich repräsentiert wird. Daneben prävalieren vor allem in den choroidealen Regionen gelbe und orange Regionen und damit definitionsgemäß leichte überdurchschnittlich frühe oder schnelle Ereignisse, außerdem natürlich blau für spät bzw. langsame Ereignisse. Auf den ROIs besonders interessant sind jetzt die Unterschiede der Wiedergabe retinaler und choroidealer Dynamik: Entsprechend etabliertem Lehrbuchwissen ist Letztere langsamer als Erstere. Betrachtet man nunmehr weitere Details, so fällt auf, dass die offenkundig retinalen Venen tiefblau dargestellt sind und nur scheinbar paradox ist die Wiedergabe (fast) aller retinalen Arterien hellblau. Wie allerdings in Kapitel 5 dargestellt, wird mit der Überlagerung von Schwarzweißinformation mit Farbinformation eine Informationsverdichtung erreicht. Weiß steht für unbunt und damit durchschnittlich, Blau steht für verspätet. Das auffallend gelbe Segment kann aufgrund seiner Streckung als retinale Arterie verstanden werden, welches anhand der Färbung als in diesem Experiment überdurchschnittlich früh angeflutetes Gefäß identifiziert wird. Diese Befundkombination muss mit dem unbekanntem Prozess zu tun haben, der die zur Indikationsstellung für die hier dargestellte Angiographie im Rahmen umfassender Diagnostik geführt hatte. Betrachtet man nunmehr die offensichtlich choroidealen Abschnitte, so wird durch die rechnergestützte Festlegung Grün bzw. Unbunt Durchschnittlichkeit, durch Gelb bzw. Orange Überdurchschnittlichkeit und wiederum Blau Unterdurchschnittlichkeit repräsentiert.

7.5.2 Patient mit AMD trockener Form

Betrachtet man nunmehr 7.2, so springt der Befund retinalarterieller Überdurchschnittlichkeit ins Auge: Dies beweist unmittelbar, dass bei diesem Beispiel altersabhängiger Makuladegeneration die physiologische Luxusperfusion der Choroidea eingeschränkt bzw. teilweise aufgehoben ist. Wie alle weiteren Bilder von AMD-Patienten zeigen, ist retinal-arterielle Überdurchschnittlichkeit – und damit eine als pathologische zu bezeichnende Unterdurchschnittlichkeit choroidealer Durchblutung ein offenbar universelles Symptom von AMD. Außerdem zeigt sich in 7.2, dass der rechte obere Teil des Bildes durch Unterdurchschnittlichkeit, der linke untere durch Überdurchschnittlichkeit der Hämodynamik charakterisiert wird. In den nicht besonders gut erkennbaren retinalen Venolen prävaliert wieder Hellblau: Wie oben dargestellt, hat dies eine unbunte Komponente und steht somit für eine leichte Unterdurchschnittlichkeit.

7.5.3 Responder

Es ist sinnvoll, im Fall des Responders die Situation vor der ersten und nach der dritten Rheopherese zu vergleichen: In der unteren Bildhälfte fällt in 7.3.1 auf, dass gestreckt retinale und gewunden choroideale Gefäßabschnitte als Orange (deutliche Überdurchschnittlichkeit) gekennzeichnet sind, was natürlich die mehrfach erwähnte Elimination choroidealer Luxusperfusion objektiviert. Springt man nunmehr auf 7.3.3, das heißt der Situation, in der der Patient durch deutliche Erhöhung des Visus von der Behandlung profitiert hatte, dass ganz besonders die retinale Perfusion profitiert hatte, und dies sich auch bei der retinalen Vene zeigte, die nunmehr offenkundig durch Überdurchschnittlichkeit gekennzeichnet ist. Hier tritt eine interpretationsbedürftige Farbgebung auf. Neben Hellblau findet sich das Lila, welches bereits in Kapitel 5 diskutiert worden ist. Der rote Anteil dieser Falschfarbe repräsentiert schnelles, der blaue Anteil spätes Anfluten. Die Geometrie und die Prävalenz von Blau zeigt eindeutig, dass es sich um eine retinale Vene handelt, wobei aber der Zufluss einer Venole in Orange (deutlich überdurchschnittlich) suggeriert, dass es sich um einen Shunt handeln könnte. Unter Berücksichtigung der genannten objektiven Fakten kann nunmehr das Perfusogramm unmittelbar nach der ersten Rheopherese 7.3.2 näher untersucht werden. In der unteren Bildhälfte sind diskrete aber deutliche Verschiebungen ins Orange erkennbar, in der oberen Bildhälfte fällt das bereits mehrfach erwähnte Hellblau (Unbunt) der Vene ins Auge. Ferner ist in den begleitenden Arterien eine Tendenz zu Gelb-Grün (leichte Überdurchschnittlichkeit) erkennbar. So diskret diese Veränderungen sind und auch die Abnahme der Zeit des Maximums von 55 zu 53 f auch sein mögen, sie sind mit der Visuszunahme von 0,5 auf 0,63 assoziiert, das heißt der Beginn einer Tendenz, die im Visus von 0,8 kulminierte, dann zusammen mit den beschriebenen, wesentlich deutlicheren Zeichen verbesserter Perfusion (s. Abb. 7.3.3).

7.5.4 Nonresponder

Es wäre vermessen, die Perfusogramme 7.4.1 und 7.4.2 näher analysieren zu wollen. Immerhin ist es aber möglich, die Situationen längere Zeit nach der zweiten, das heißt kurz vor der dritten Rheopherese mit der Situation nach derselbigen zu vergleichen. In 7.4.3 ist der am besten verlässliche Wert, nämlich die Zeit bis zum Erreichen des Maximums 52,4 f bei einem Visus von 0,32, nach der dritten Rheopherese wird das Maximum nach 66,4 f erreicht, der Visus verschlechtert sich auf 0,2.

7.6 Fazit der Analyse der Perfusogramme

Mit den jetzt in einer kleinen Population von Probanden erhobenen Befunden kann eine Ausgangsvorstellung bezüglich der Strategien formuliert werden, die in der Zukunft für die Stratifizierung von Patienten mit altersabhängiger Makuladegeneration im Rahmen von Therapieversuchen verfolgt werden sollte: Es sollten die im Rahmen der Untersuchung dieses Patienten erhobene kombiniert hämodynamischfunktionellen Diagnostik so verfeinert werden, dass mit kurzfristig applizierten Probeapheresen wahrscheinliche Versager identifiziert, deren funktionelle Defizite mit der Vorgeschichte und anderen internistischen und ophthalmologischen Befunden korreliert werden. Die Besprechung dieses Falls soll zum Anlass genommen werden, dem betroffenen Patienten, mit seinen Initialen JAH gekennzeichnet, zu danken; er hat die sehr aufwendige Therapie aus eigener Tasche finanziert und damit zur Erarbeitung wichtiger Kriterien beigetragen, die bei der weiteren Erforschung der Erkrankung und bei der Erarbeitung von Therapie- bzw. Präventionsstrategien als richtungsweisende Anregungen zu gelten haben.

Kapitel 8

Statistische Auswertung

8.1 Übersicht der auftretenden Korrelationen

		Gesamt- bild	ohne Makula	artefakt- freier Bildaus- schnitt	artefakt- frei ohne Makula	Makula
Zeit	Schwellw. 20 %:	—	—	—	—	—
	Wendep. rauf:	—	—	—	—	—
	max. Helligkeit:	—	—	—	—	—
	Wendep. runter:	—	—	—	—	—
	geo. Mittel	—	—	—	—	—
1. Ableitung	Steigung rauf	++	++	++	++	++
2. Ableitung	Krümmung	++	++	++	++	++
1. Ableitung	Steigung runter	++	++	++	++	+
Steigung	geo. Mittel	++	++	++	++	++
Parameter	Parameter b:	+	+	++	++	
	Parameter d:	+	+	+	+	+
	geo. Mittel	++	++	++	++	++
rel. Stdabw. der Zeit	Schwellw. 20 %:					
	Wendep. rauf:					
	Steigung rauf					
	max. Helligkeit:	+	+			
	Krümmung					
rel. Stdabw.	Wendep. runter:		+			
	Steigung runter					
	Parameter a:					
rel. Stdabw.	Parameter b:					
	Parameter c:					
	Parameter d:					
	Wendep. rauf:	+	+	+	+	
rel. Stdabw.	max. Helligkeit:	+	+	+	+	
	Wendep. runter:	+	+	+	+	—

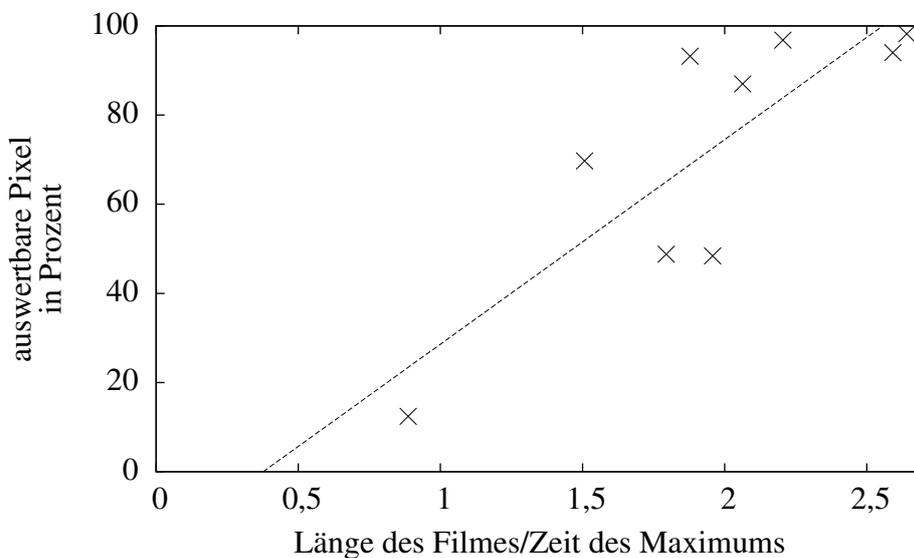
- +: positive Korrelation mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit $\leq 5\%$
- : negative Korrelation mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit $\leq 5\%$
- ++: positive Korrelation mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit $\leq 1\%$
- : negative Korrelation mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit $\leq 1\%$

Dargestellt sind die Korrelationen der jeweiligen Größen zum Visus

- der gesamten Netzhaut,
- der Makularegion und
- der Netzhaut ohne die Makularegion.

Da die schwarzen Balken im Randbereich der Filme, die sich aufgrund der Bewegungskorrektur ergaben, eventuell das Ergebnis verfälschen könnten, wurde die Auswertungen für den artefaktärmeren Innenbereich jeweils noch einmal gesondert durchgeführt. Wie man sieht, ergab sich dadurch keine wesentlichen Änderung in Bezug auf die Korrelationen. Daher beziehen sich die nachfolgenden statistischen Auswertungen jeweils auf die gesamte Netzhaut. Insgesamt fällt auf, dass die Dauer des An-/Abflutvorganges jeweils negativ mit dem Visus korreliert, die Geschwindigkeit bzw. Beschleunigung des An-/Abflutvorganges dagegen positiv mit dem Visus korreliert. Da sich die Dauer aus dem Kehrwert der Geschwindigkeit ergibt, sind diese beiden Aussagen äquivalent.

8.2 Auswertbarkeit über Aufnahmedauer

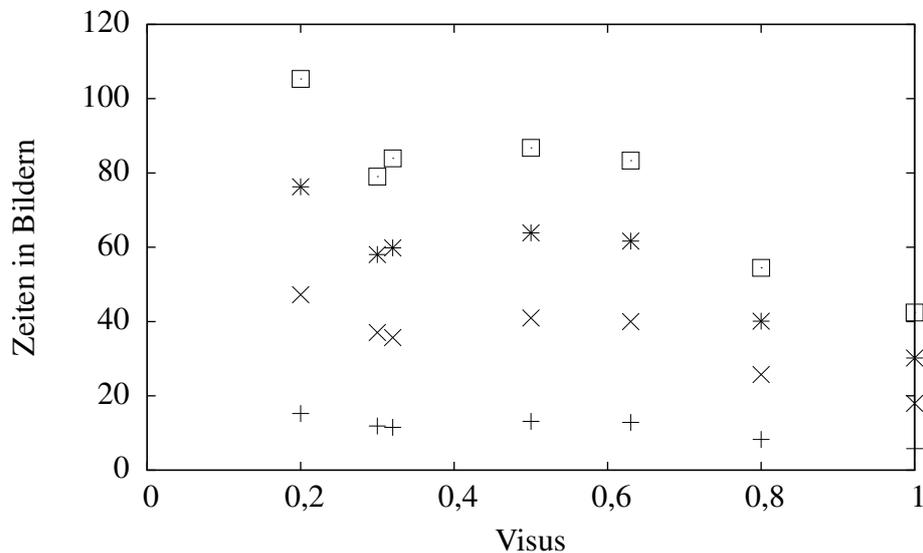


Trägt man den Prozentwert der auswertbaren Pixel über den Quotienten der Länge des Filmes geteilt durch die Zeit bis zum Erreichen des Maximums, erkennt man, dass die Länge des Filmes mit der Auswertbarkeit des Filmes korreliert (p -Wert 0,6 %). Hintergrund dieser Darstellung ist, dass eine Funktion gefittet wird, die einen Anstieg mit Wendepunkt, Maximum und Abstieg mit Wendepunkt besitzt. Ist nur der Anstieg im Film enthalten, kann der Fitvorgang das Maximum nicht bestimmen und in der Formel kippt beim Parameter b (der eigentlich für die Geschwindigkeit des Abfallens

vorgesehen ist) das Vorzeichen ins Negative, wodurch die zu fittende Funktion zwar steigt, aber nie mehr fällt. Dadurch verändert die zu fittende Funktion ihren Charakter völlig und man erhält keinen adäquaten Fit mehr. Bei dem Punkt unten links ergibt der Quotient einen Wert von 0,9, das heißt, es war nicht einmal der komplette Anstrom auf der Aufnahme enthalten, somit war weder das Maximum, noch das Auswaschen des Farbstoffes auf der Aufnahme festgehalten. Damit ergibt sich das desaströse Ergebnis, dass nur 12 % der Pixel in diesem Film auswertbar sind.

Daraus muss ein praktisch bedeutsamer Schluss gezogen werden: Es ist wichtig, gerade bei unklaren Fällen die Aufnahme des Filmes künftig nicht mehr mit dem Erreichen des Maximums abzubrechen, sondern auch so lange zu registrieren, bis das Auswaschen des Farbstoffes mit erfasst wird. Hinsichtlich der Auswertemöglichkeit ergeben sich wichtige Daumenregeln: Die Filme, die einen Quotienten größer als 2,2 aufweisen, sind zu fast 100 % auszuwerten. Der kleine Anteil von nicht auswertbaren Pixel beschränkt sich auf die Randbereiche der Bilder, wo die Bewegungskorrektur des Angiographen im Film schwarze Balken produzierte, und entsprechend zu wenige Daten vorlagen, um den Kurvenverlauf zu analysieren.

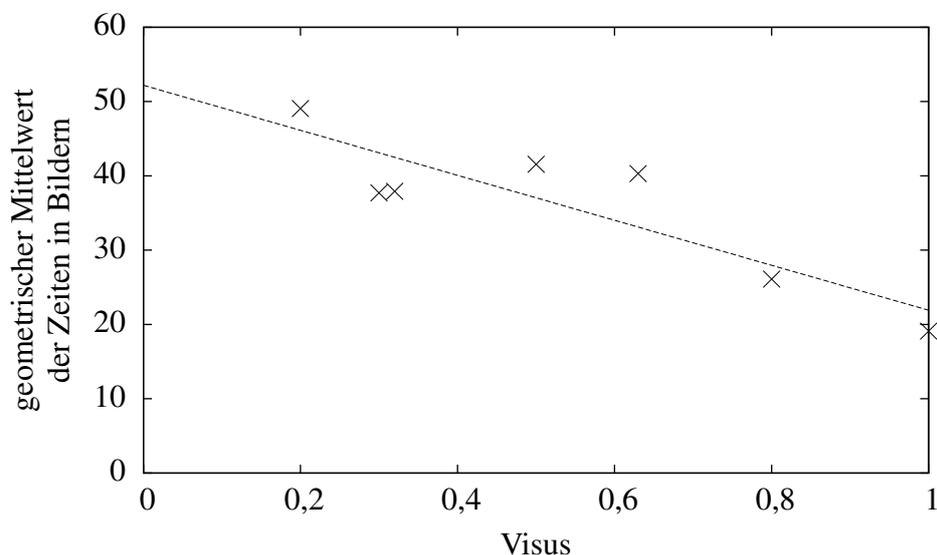
8.3 Dauer über Visus



Trägt man die Zeiten (der 20-%-Schwelle, des Wendepunktes (steigend), des Maximums und des Wendepunktes (fallend)) auf, erkennt man, dass sie mit dem Visus korrelieren. Alle erhobenen Befunde lassen sich in einem einzigen Diagramm darstellen, aus dem in rheologischer Hinsicht wichtige Befunde wiedergegeben sind; je besser der Patient zum Zeitpunkt der Angiographie sehen kann, desto schneller wurde die Kurve des Anflutens und Abflutens des Farbstoffes durchlaufen. Für die kleine Population von

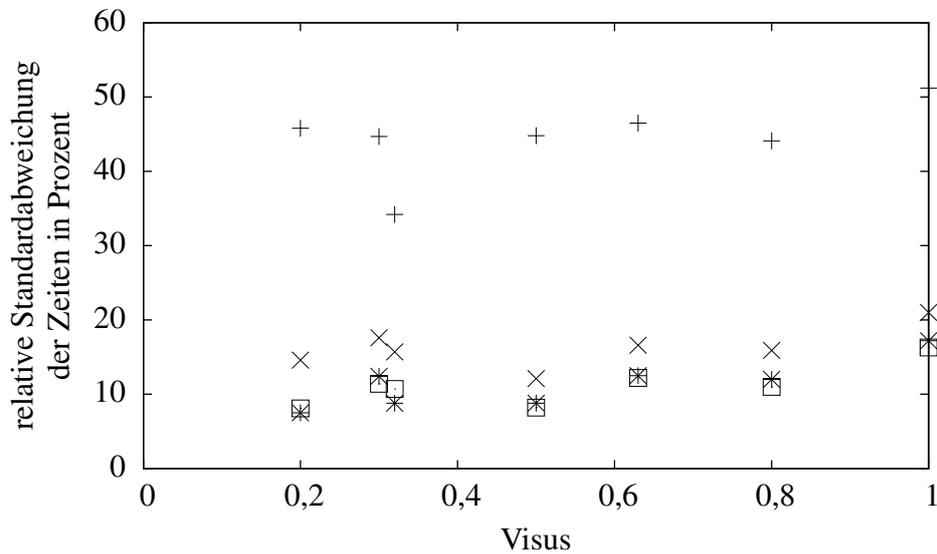
Patienten gilt, dass jeweils ein Korrelationskoeffizient zwischen $-85,5\%$ bis $-89,7\%$, mit einem p -Wert von $0,6\%$ bis $1,4\%$ gilt. Welche dieser Zeiten am besten geeignet ist, die Verbesserung der Durchblutung zu beschreiben, lässt sich mit den sieben auswertbaren Untersuchungen noch nicht entscheiden. Zwar ließen sich zwei der Filme nur teilweise (48% bzw. 70%) auswerten, allerdings schmälert dies die Aussagekraft der Korrelationen nicht. Denn wie oben gezeigt, ist das Problem der nicht auswertbaren Pixel, dass die Aufzeichnungsdauer in Relation zum An- und Abflutvorgang zu kurz war. Damit werden bevorzugt die Pixel nicht fitbar, deren An- und Abfluten faktisch langsamer war. In den nur teilweise auswertbaren Filmen dürften somit die schnelleren Pixel unter ihnen überrepräsentiert in den Durchschnittswert eingehen. Der wahre Durchschnittswert würde ergeben, dass er noch etwas langsamer wird. Aus Mangel an einschlägiger Erfahrung wurde der Registrierungsvorgang bei den Aufnahmen, bei denen die Durchblutung verlangsamt war, zu früh beendet. Eine längere, dem Einzelfall gerecht werdende Aufnahmedauer hätte ergeben, dass der Vorgang tatsächlich noch langsamer war, als anhand des fehlerhaften Dokumentes vermutet wird. Insgesamt müssten diese Korrelationen bei einer allgemein längeren Aufnahmezeit (zumindest bei Patienten mit langsameren An- und Abflutverhalten) eher noch deutlicher zu Tage treten.

8.4 Geometrisches Mittel der Dauer über Visus



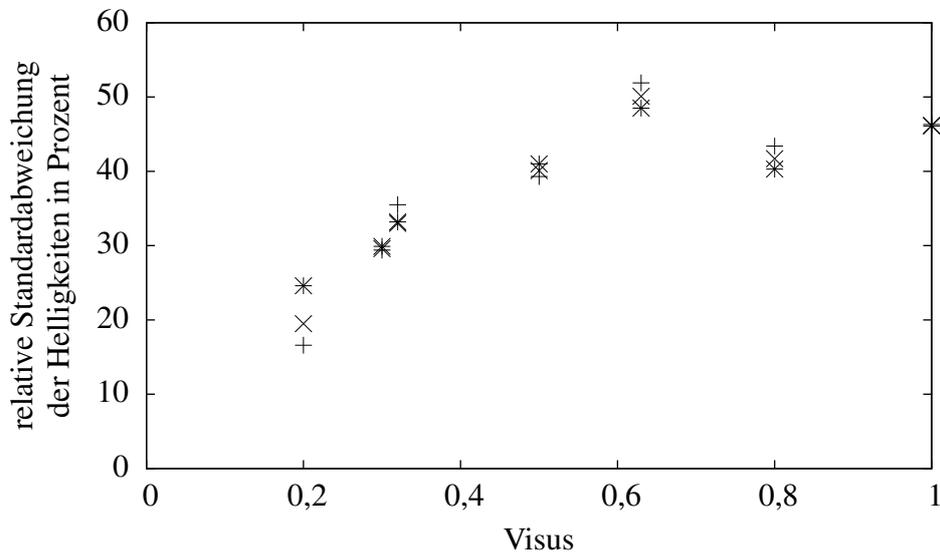
Dieses Diagramm zeigt den geometrischen Mittelwert der oben angegebenen Zeiten. Da der arithmetische Mittelwert größere Werte dominieren lässt, wurde der geometrischen Mittelwert genutzt, da bei ihm die relativen Änderungen der Einzelwerte gleichberechtigt in den Mittelwert eingehen. Diese Auswertung ergibt eine Korrelation mit einem Korrelationskoeffizienten von $-87,6$ bei einem p -Wert von $0,9\%$.

8.5 Inhomogenität der Dauer über Visus



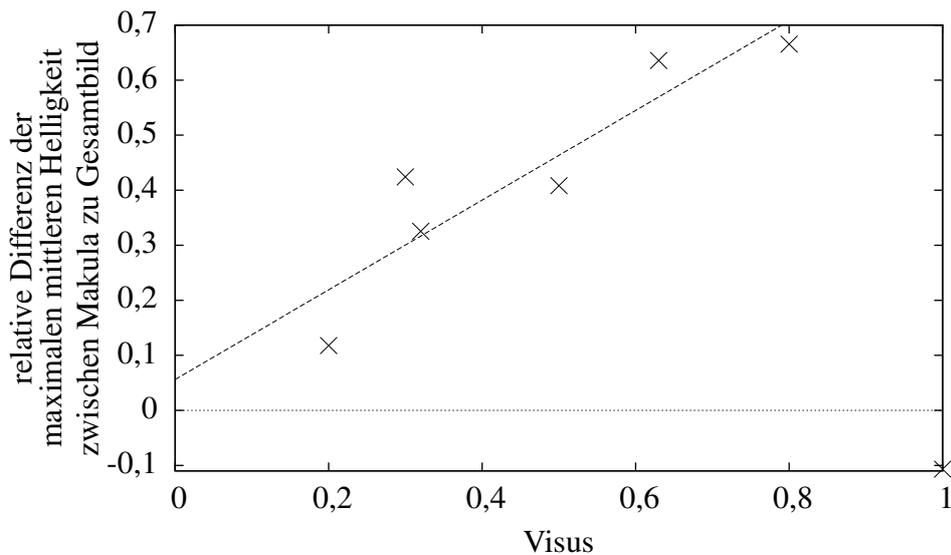
Trägt man die relativen Standardabweichungen der Zeiten über den Visus auf, fällt auf, dass sie bei unterschiedlichem Visus fast gleich bleiben. Die Inhomogenität ist also ziemlich unabhängig von der Dauer des An- bzw. Abflutens des Farbstoffes bzw. des Visus. Rechnet man es im Detail durch, ergibt sich sogar eine positive Korrelation: Je homogener die Durchblutung, desto schlechter der Visus. Dies Ergebnis widersprach allen Vermutungen, mit denen dieses Verfahren begonnen worden war: Es könnte sein, dass mit der Gesamtverbesserung der Durchblutung wieder Vasomotion als Determinante von Durchblutungsvariation ins Spiel kam. Für die Zeit des Maximums ergibt sich sogar eine Korrelation mit einem p -Wert von 2,7 %, was für eine solche Deutung sprechen könnte.

8.6 Inhomogenität der Helligkeit über Visus



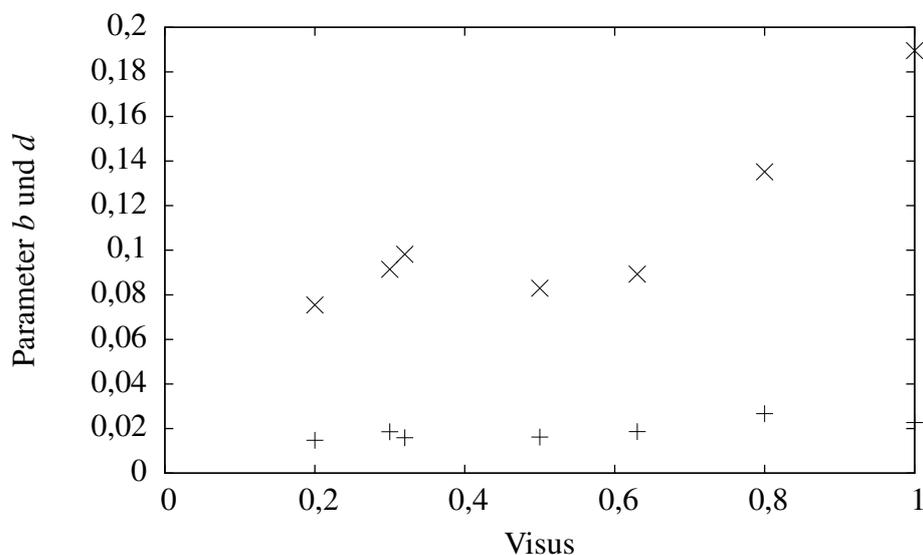
Trägt man die relativen Standardabweichungen der Helligkeiten über den Visus auf, ergibt sich wieder eine positive Korrelation: Je homogener die Durchblutung, desto schlechter der Visus. Es ergeben sich Korrelationen mit einem p -Wert von 2,1 % bis 3,4 %.

8.7 Abdunkelung der Makula über Visus



Die Makula ist in der Regel weniger gut fluoreszenzangiographisch darstellbar (also „dunkler“) als die restliche Netzhaut. Einerseits gibt es keine hellen Retinalgefäße, andererseits absorbiert das Melanin der Epithelschicht einen Teil der ICG-Fluoreszenz (wenn auch einen geringeren Teil als beim Natriumfluoreszein). Trägt man nun diese Abdunkelung der Makula gegenüber der restliche Netzhaut über dem Visus auf, ergibt sich ein paradoxes Ergebnis: je besser der Visus, desto stärker die Abdunkelung (und umgekehrt). Wenn man die maximale Helligkeit (also die Fluoreszenzintensität) mit der Durchblutung gleichsetzt, würde dies bedeuten, dass die nutritive Versorgung der Makula der AMD-Patienten umso besser (in Relation zur restlichen Netzhaut) ist, je schlechter ihr Visus ist. Eine mögliche Erklärung kann aufgrund der Überlegungen über unterschiedliche Übertragungsfunktionen (d. h. ein den Unterschieden über Blitz und Donner, siehe Kapitel 4.5) gegeben werden. Das Maximum der Helligkeit muss sich allein schon aufgrund der Verlangsamung des An-/Abflutvorganges verschieben und wird als Resultat des Zusammenspiels von Eingangs- und Übertragungsfunktion relativ vergrößert. Es ergibt sich eine Korrelation von 91,2 % mit einem p -Wert von 1,1 %.¹

8.8 Anflut- und Abflutgeschwindigkeiten über Visus

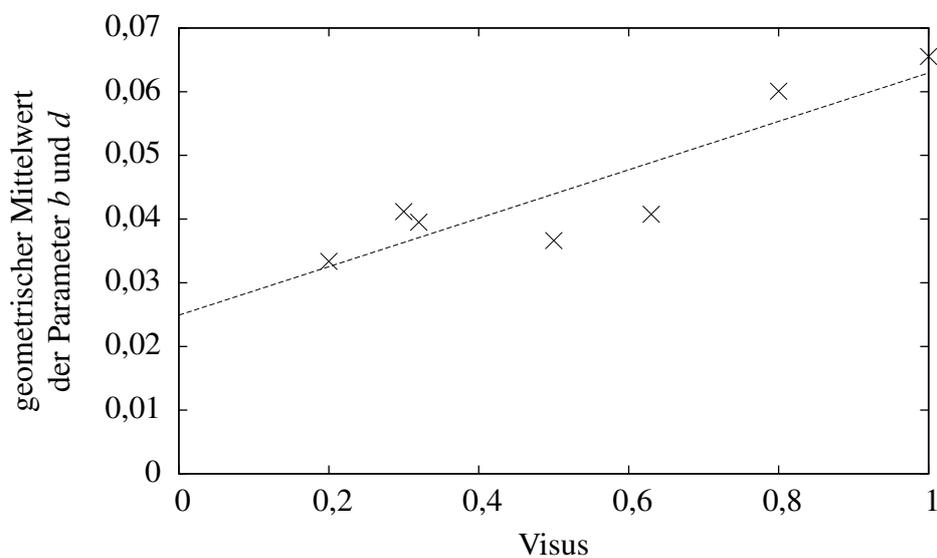


Der Parameter d (jeweils dargestellt durch die „x“) beschreibt die Geschwindigkeit des Anflutens, b (jeweils dargestellt durch die „+“) des Abflutens. Trägt man diese

¹Der Proband aus Abbildung 7.1 wurde bei dieser Auswertung nicht berücksichtigt. Der Messwert unten rechts liegt nicht nur fern der Gerade, auf der sich die anderen befinden, sondern er ist negativ: Die Makula ist im Mittel heller als die restliche Netzhaut. Der „Proband“ ist nicht gesund und wurde dementsprechend mit dem Retina-Angiographen untersucht. Zwar blieb seine Makula ohne Befund – aber außerhalb der Makula gibt es einen großen dunklen ungewöhnlichen Fleck, der insgesamt dafür sorgt, dass die Netzhaut im Mittel dunkler wird als die Makula.

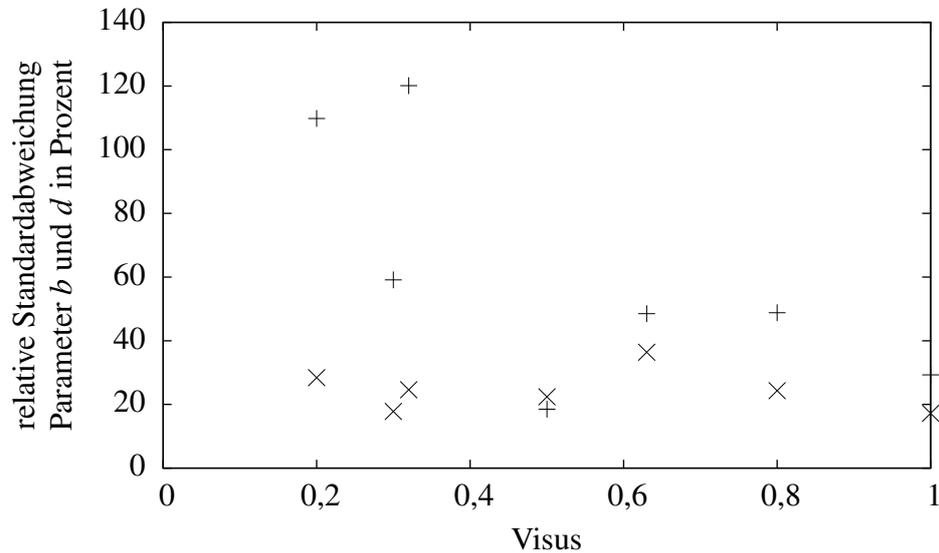
Parameter über den Visus auf, ergibt sich eine positive Korrelation, was die objektive Auswertung der Zeiten bestätigt: Je schneller die An- bzw. Abflutkurven durchlaufen werden, desto besser können die Patienten sehen. Sie korrelieren mit einem p -Wert von 1,2 % bzw. 2,9 %.

8.9 Geometrisches Mittel der Anflut- und Abflussgeschwindigkeiten über Visus



Trägt man den geometrischen Mittelwert aus den beiden Parametern d und b auf, ergibt sich eine positive Korrelation mit einem Korrelationskoeffizienten von 89,7 % bei einem p -Wert von 0,6 %.

8.10 Inhomogenitäten der Geschwindigkeiten über Visus



Trägt man die relativen Standardabweichungen der Parameter d und b über den Visus auf, ergeben sich keine Korrelationen. Die Inhomogenität der Geschwindigkeiten zeigt also keine Korrelation mit dem Visus. Diese Darstellung bestätigt den Aspekt aller produzierten parametrischen Bilder. Entgegen der ursprünglichen Erwartungen scheint es nicht möglich zu sein, in dieser Anwendung aus der Homogenität auf die Funktionsfähigkeit des hier erstmals untersuchten choroidealen Gewebes zu schließen.

Kapitel 9

Diskussion

Erfahrungsgemäß verbessert eine rheopheretische Behandlung, in einer beträchtlichen Anzahl von Patienten, aber keineswegs gesetzmässig, das subjektive Sehvermögen von Patienten, die an der trockenen Form der altersabhängigen Makuladegeneration erkrankt sind. Durch die Rheopherese werden die Fließeigenschaften des Blutes positiv verändert, wodurch die Durchblutung im Allgemeinen verbessert werden dürfte – dementsprechend auch die des Auges. Damit geht häufig eine Verbesserung des Visus einher. Ziel dieser Dissertation ist es, ein rein objektives Kriterium für die Durchblutungsqualität im Auge – als Zwischenglied in dieser Kausalkette – zu finden. Dass eine bessere Durchblutung die Situation eines AMD-Patienten verbessern kann, bedeutet nicht zwangsläufig, dass eine schlechte Durchblutung die letztendliche Ursache einer AMD-Erkrankung sein muss. Aber auch eine rein symptomatische Verbesserung der Situation stellt für die Betroffenen einen enormen Gewinn an Lebensqualität dar.

9.1 Vergleichende Deutung der experimentellen Erfahrungen

Der Blick ins Auge ermöglicht zwar, auch ohne invasive Eingriffe, die Durchblutung der Retina bzw. Choroidea beobachten zu können – aber aufgrund der (besonders im fortgeschrittenen Alter) Trübung der Linse und der individuell unterschiedlich stark ausgeprägten Anfärbung des Pigmentepithels ist eine standardisierte Bewertung der Durchblutung bei der Fluoreszenzangiographie unter Einsatz des bisher in der Ophthalmologie bevorzugten Natriumfluorescein problematisch. Bei der gewählten optischen Anregung mit langwelligem Licht wird der jetzt eingesetzte Farbstoff Indocyaningrün hinter der Epithelschicht (und zwar auch bei Patienten mit ausgeprägter Pigmentation) zwar wenig absorbiert, sodass eine durch dieselbe provozierbare Fluoreszenzanregung und damit eine videoangiographische Beobachtung der vorwiegend interessierenden

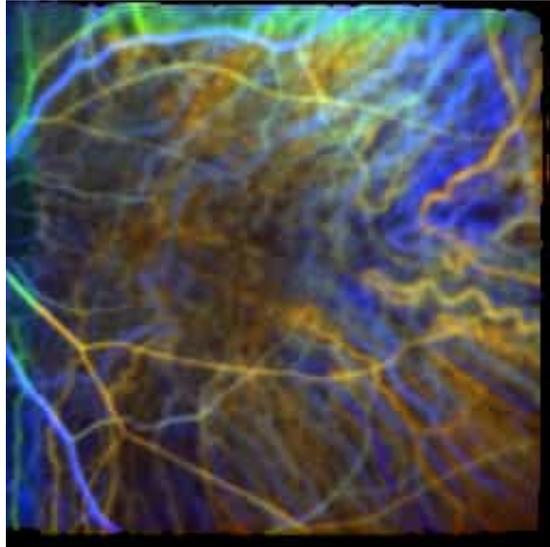
submakularen Durchblutung ermöglicht wird. Aber der Versuch, von der Helligkeit auf die Stärke der Durchblutung zu schließen, scheitert an den individuellen Eigenschaften der jeweiligen Patientenaugen. Der ursprüngliche Ansatz der Untersuchung ging davon aus, dass es primär Homogenität bzw. Inhomogenität der Perfusion sein könnte, die über das funktionelle Defizit entscheidet (wie dies ja auch von Friedman postuliert war). Diese einfache Extrapolation von Erfahrungen aus anderen Gefäßprovinzen konnte allerdings nicht bestätigt werden. Stattdessen zeigte sich, dass es wohl hauptsächlich die jetzt erstmals über Umwege objektivierbare Gesamtpfusion der Choroidea ist, die mit dem immer nur subjektiv ermittelten Visus korreliert. In physiologischer Hinsicht macht dies unerwartete Ergebnis Sinn, denn man muss auch unter dieser Prämisse davon ausgehen, dass die unterschiedlichen Anteile der nach Hunold und Friedman zu fordernden Quellgebiete für choroideale Unterregionen in unterschiedlicher Weise beeinträchtigt werden, damit aber auch erfolgreich therapiert werden können. Tatsächlich zeigte sich, wenn man für das Gesamtgebiet einen Homogenitätsparameter (relative Standardabweichung sämtlicher Pixel) berechnet, dieser sogar negativ mit dem Visus korreliert. Auch dafür lässt sich eine Deutung nachreichen, wenn unterstellt wird, dass die choroideale Strombahn als ein typischerweise hyperperfudiertes Gefäßgebiet mit stark regulatorischen Potenzen für den Augeninnendruck durch Vasomotion bzw. neurogene Vasokonstriktion rhythmisch moduliert wird. Es entspricht vielfacher klinischer Erfahrung, dass mit erfolgreicher rheologischer Therapie vasomotorische Potenzen restituiert werden können, wie sie sich beispielsweise aus dem Verhältnis von Spitzen- und Ruhedurchblutung im Routinetest der sogenannten reaktiven Hyperaemie bei arterieller Gefäßerkrankung zeigen. Beim vorliegenden Patientengut ergaben sich somit positive Korrelationen zwischen der An-/Abflutgeschwindigkeit und dem Visus – bzw. negative Korrelationen zwischen der Dauer des An-/Abflutvorganges und dem Visus, jeweils auf einem Signifikanzniveau von 1 %. Während die Größen Geschwindigkeit oder Dauer jeweils bei den Patienten innerhalb des Auges von $\pm 10\%$ schwankten, ergab sich für die Unterschiede zwischen den Patienten ein Faktor von ungefähr 3. Der An-/Abflutprozess war beim AMD-Patienten mit einem Visus von 0,2 also etwa dreimal langsamer als bei einem Gesunden. Somit war es möglich, rechnergestützt, objektive, physikalisch nachvollziehbare Größen (Geschwindigkeit bzw. Dauer, die sich reziprok zueinander verhalten) zu ermitteln: Es wird darauf verwiesen, dass dieses Verfahren gegenüber der Auswertestrategie von Scheffler [17] nicht mehr darauf angewiesen ist, sich auf irgendwelche willkürlich festgelegte Schwellenwerte zu stützen.

Zwar gab es massive Probleme, einige der Filme auszuwerten, aber der Störfaktor wurde identifiziert und dürfte bei zukünftigen Messungen leicht zu vermeiden sein: Bei den Patienten, bei denen der An-/Abflutprozess verlangsamt abläuft, muss die Aufnahmedauer entsprechend verlängert werden, da man sowohl den An- als auch den Abflutvorgang benötigt, um den kompletten Vorgang mathematisch nachbilden zu können.

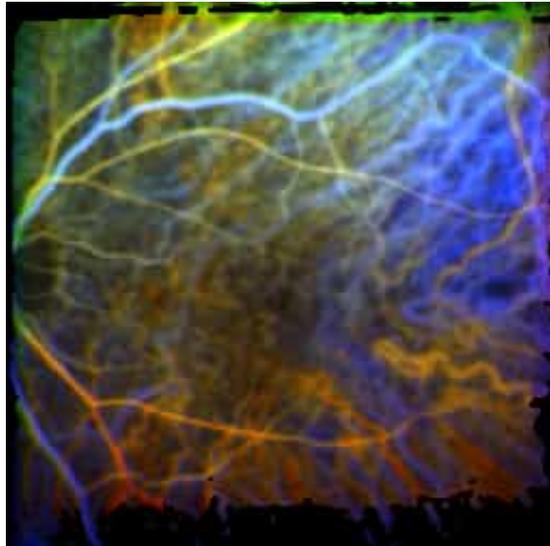
Die drei Perfusogramme zeigen die Entwicklung der Perfusogramme des erfolgreich behandelten Patienten (bzw. des „Responders“). Wie dargestellt, waren die bisher prä-

Falschfarbenbilder des Responders normiert auf den Anfang der Therapie

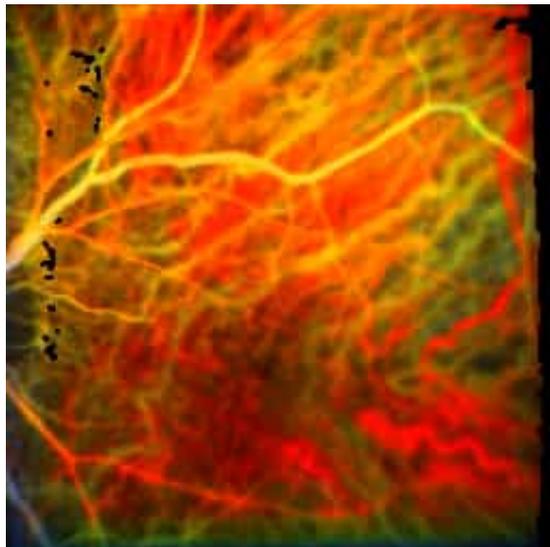
Responder vor der
ersten Rheopherese
Zeit des Maximums:
 $55,4 \text{ f} \pm 10,1 \%$
Visus: 0,50



Responder nach der
ersten Rheopherese
Zeit des Maximums:
 $53,3 \text{ f} \pm 14,5 \%$
Visus: 0,63



Responder nach der
dritten Rheopherese
Zeit des Maximums:
 $34,7 \text{ f} \pm 13,8 \%$
Visus: 0,80



sentierten und analysierten Perfusogramme in dieser Arbeit jeweils auf errechneten Mittelwert aller Pixel, d. h. auf den Mittelwert des eigenen Gesamtbildes normiert. Es sei daran erinnert, dass zwar blau einer kalten Falschfarbe, grün dagegen schon einer neutralen, und gelb und orange einer warmen Falschfarbe entspricht. Das obere Perfusogramm zeigt den Zustand vor der Therapie, d. h. die Ausgangssituation. Wie erkennbar, repräsentieren die Falschfarben eine Situation, in der die kalten und warmen Anteile des Gesamtbildes ausgeglichen sind (was auch den objektiven Tatsachen entspricht, da dieses Bild nun einmal auf seinen eigenen, vorher ermittelten Mittelwert normiert wurde). Mit den nachfolgenden Bildern wird eine neuartige Information vermittelt, indem weiterhin eine Normierung auf die Mittelwerte erfolgte, die sich für die Ausgangssituation ergeben hat. Unter dieser Prämisse können die nach erfolgter Therapie erstellten Perfusogramme verstanden werden. Betrachtet man das untere Bild, das nach insgesamt 3 rheopheretischen Therapien erzielt wurde, ist es völlig unzweifelhaft, dass jetzt die „warmen“ Farben, mit denen schnelle Einstromdynamik repräsentiert wird, die analysierte fluiddynamische Situation dominieren. Man beachte, dass dies außer im deutlich erhöhten Visus (0,80 vs. 0,50) quantitativ in der kürzeren Zeit bis zum Erreichen des Maximums messbar geworden ist. Betrachtet man sorgfältig das mittlere Bild unmittelbar nach der ersten Therapie, so zeigt sich schon eine angedeutete Verschiebung in Richtung auf wärmere Farben, objektiv messbar durch die leicht verkürzte Zeit bis zum Erreichen des Maximums; mit einem Visus von 0,63 war auch schon eine Funktionsverbesserung erreicht. Das mittlere Bild war kurz nach der ersten Behandlung, das untere Bild nach insgesamt drei Behandlungen und damit deutlich später (6 Wochen) erstellt worden, jedoch wurden sie immer noch auf genau den Mittelwert normiert, der schon bei der Erstellung des Ausgangsperfusogramms eingesetzt worden war. Mit dieser Überlegung wird eine Auswertestrategie geschaffen, die es erlaubt, die nach einer Behandlung erzielten Veränderungen der Durchblutung auf die Dynamik derselben vor Anfang der Therapie zu normieren.

Diese verbesserte Durchblutung korreliert mit einem verbesserten Visus. Es ist zu erkennen, dass das Bild insgesamt „röter“ wurde. Die wesentliche Botschaft lautet somit:

- Es profitieren alle Bereiche des Auges, sowohl die retinal, als auch die lediglich über die Choroidea versorgten Bereiche.
- Würde die Therapie selektiv auf bestimmte Bereiche wirken, würde sich dies in den – auf sich selbst normierten – Bildern dadurch äußern, dass rote Bereiche blauen gegenüberstehen (wobei Rot und Blau dann allerdings extrem farbgesättigt sein müssten).

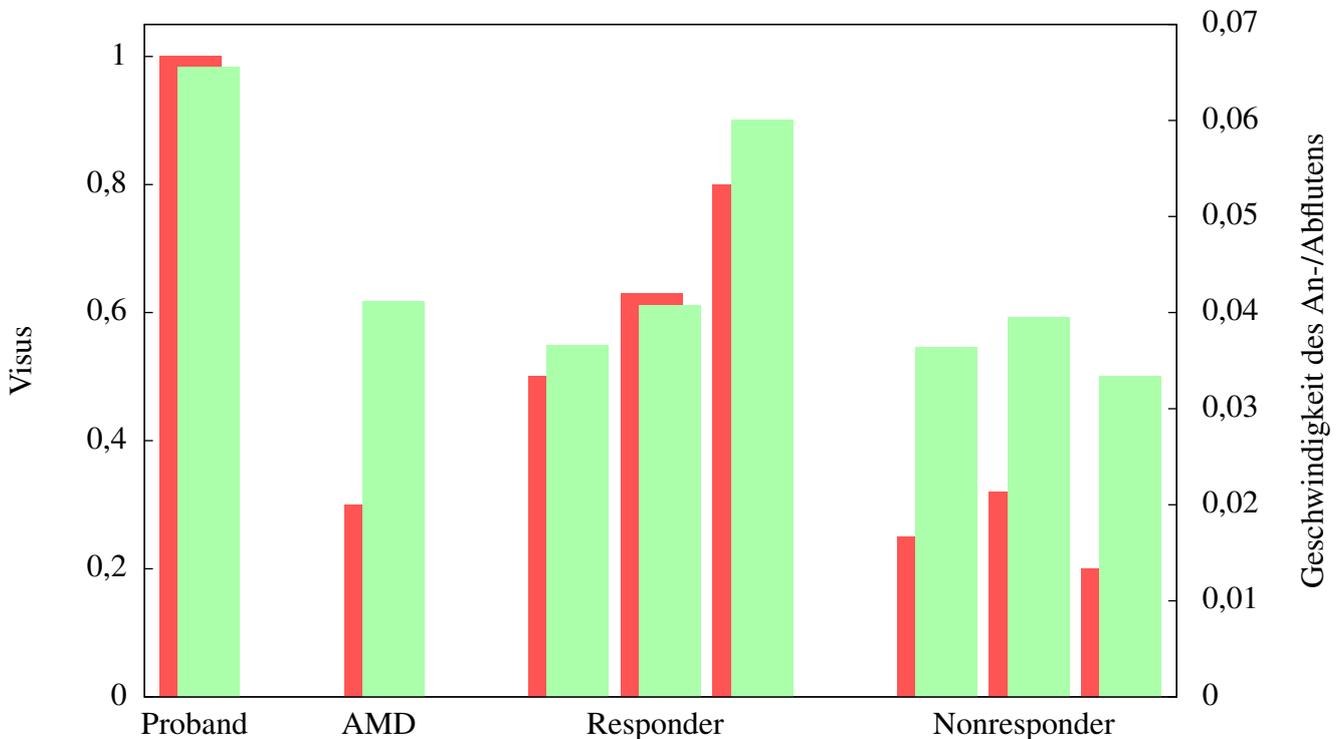
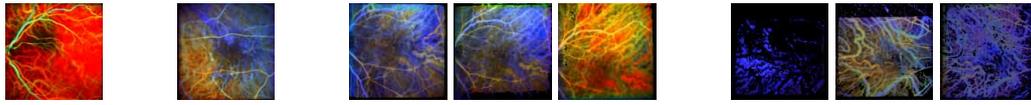
Tatsächlich sind die auf sich selbst normierten Bilder sind zwar bunt, aber durchaus differenziert in ihrer Farbsättigung: Es muss aber festgehalten werden, dass sie jeweils eine Streuung von etwa $\pm 10\%$ repräsentieren. Diese Streuung, die der topologisch bedingten, also der Strukturinhomogenität entspricht, ist in etwa in allen Aufnahmen

ähnlich, unabhängig von der konkreten bzw. therapeutisch veränderten Durchblutungssituation des Auges. Um dies Argument zu bekräftigen sei daran erinnert, dass, wenn die Durchblutung in einem Film homogen wäre, dies zu einem schwarzweißen Bild führen müsste. Daneben gilt zu beachten, dass das Naturphänomen einer Mehrphasenströmung – sei sie normal oder pathologisch verfälscht – durch eine hochgradige Komplexität im Fließverhalten und (die in der Regel dann stärker ausgeprägt ist, wenn pathologisch verminderte Durchblutung zu einem Abfall der Strömungskräfte, d. h. zu einer Manifestation sogenannte „anomaler“ Viskositätseffekte führen muss (wie dies in zahlreichen klinischen Untersuchungen des intravasalen Fließverhaltens belegt werden konnte)) daraus resultierenden Inhomogenität gekennzeichnet ist. Der umgangssprachliche Begriff „hell“ ist missverständlich: Er kann sich auf die physikalisch definierte Helligkeit beziehen, aber in Begriffen wie „hellblau“ bezieht er sich auf die Farbsättigung, während er sich bei Begriffen wie „hellgrün“ – im Gegensatz zu dunkelgrün – auf den Farbton bezieht, im Sinne von eher gelblich bzw. eher bläulich gefärbt. Es ist daher sinnvoll, das Begriffpaar „bunt“ bzw. „unbunt“ einzusetzen. Bei einer Farbsättigung von 0 ergeben sich unbunte Bilder – im Informatikbereich Graustufenbilder genannt. Wie im Kapitel 5 „Farbmetrik“ dargestellt, lässt sich jedes Bild also als eine Überlagerung aus einer unbunten und einer bunten Komponente verstehen. Während die unbunte Komponente den homogenen Anteil repräsentiert, stellt der bunte Anteil die Abweichungen dar. Dies lässt sich an folgendem Beispiel perflusographisch generierter Falschfarbenbilder illustrieren: Ein rosa dargestellter Bereich ist nach dem gesagten zu verstehen aus dem bunten Anteil (in diesem Falle rot, was für eine überdurchschnittlich schnelle Transferfunktion steht) mit einem unbunten Anteil (weiß bzw. grau, der für eine durchschnittlich schnelle Transferfunktion steht). Umgangssprachlich ist hellrot also nicht als Steigerung von rot aufzufassen, sondern ist Ausdruck einer Aufhellung und stellt somit eine Verwässerung dar. Würden, wie ursprünglich erwartet, tatsächlich Inhomogenitäten unterschiedlich ausgeprägt sein, ergäben sich sowohl pastellfarbene als auch sehr bunte Falschfarbenbilder. Genau diese naive Erwartung wurde widerlegt; Subjektiv ergaben sich ähnlich bunte Bilder, was im übrigen dem objektiven Befund entspricht, dass die relative Standardabweichung bei nur $\pm 10\%$ lag (was ein viel geringerer Wert ist, als er sich für andere Gefäßprovinzen – beispielsweise bei den Fällen von arterieller Durchblutungsstörung (Scheffler) bzw. bei Leberperfusion [11], die die gleichen Untersuchungsprinzipien eingesetzt haben).

Die Bildreihe insgesamt, vor allem das dritte Bild, zeigt noch einmal sehr beeindruckend, wie sich das Verhältnis von retinaler und choroidaler Durchblutung vor und nach der rheopheretischen Behandlung verändert: Vor der Behandlung war die Retina bezogen auf die Gesamtdurchblutung begünstigt, aber eben nur, weil die sehr viel stärker vertretenen choroidalen Abschnitte retardiert perfundiert sind. Nach der – auch in klinisch-funktioneller Hinsicht erfolgreichen – Therapie war die Situation umgekehrt: zwar hat auch hier die retinale Durchblutung von der Steigerung der Fließfähigkeit des Blutes profitiert, aber deutlich mehr ausgeprägter betraf dieser Effekt die Choroidea insgesamt, und damit auch den submakulären Anteil.

Bei der Begründung des scheinbar willkürlichen Vorgehens, die Durchblutungsverteilungen auf den Anfang (Bild vor der Behandlung) zu beziehen und nicht auf die Situation am Ende der Behandlung zu normieren, kann auf eine wichtige sinnesphysiologische Tatsache verwiesen werden, die jetzt aber die normalsichtigen und farbkompetenten ärztlichen Betrachter dieser Bilder betreffen: Es muss ausgegangen werden von der Ausstattung des Menschen mit den bekannten drei Zapfentypen – während sich zwischen Farben der additiven Farbmischung zwischen rot und grün das Spektrum von rot über orange, gelb bis grün differenzieren lässt. Im Gegensatz dazu liegt zwischen den beiden Farben der additiven Farbmischung grün und blau lediglich die als „türkis“ eingestufte Farbempfindung. Mittels dieses Wissens können nun das erste mit dem dritten Bild verglichen und das mittlere Bild dazwischen platziert werden. Bei einer Normierung auf den Anfang der Behandlung wird für den ärztlichen Beobachter die sich verbessernde Situation mit seinen eigenen rot-grün-empfindlichen Zapfen registriert (es würde also von einem ärztlichen Betrachter mit Protanopie bzw. Deutanopie nicht als normabweichend erkannt werden) – bei einer Normierung auf das Ende der Behandlung würde sich das Geschehen im blau-grün-sensitiven Bereich abspielen, wo der Normalsichtige nun einmal wesentlich weniger differenziert wahrnehmen kann.

Bei dem folgendem Diagramm wurden die Perfusogramme auf die Durchblutungssituation eines prototypischen AMD-Kranken bezogen (das zweite Perfusogramm von links). Jetzt zeigt sich das volle Spektrum der von uns registrierten choroidalen Durchblutungssituationen zwischen der physiologischen Hyperperfusion aller Gesunden (rot dargestellt) und der nur noch minimalen Durchblutung im Extremfall des mehrfach untersuchten Nonresponders (blau dargestellt). Als Beleg auf die Leistungsfähigkeit des jetzt entwickelten Systems kann darauf verwiesen werden, dass die retinalen Gefäße, wie gewohnt vergleichsweise retardiert durchblutet – als solche durch die gelbliche bzw. grünliche Anfärbung erkennbar sind. Umgekehrt zeigte sich bei dem Nonresponder beim zweiten Versuch, in dem die Durchblutung und Visus passager verbessert war, dass die retinalen und choroidealen Mikrogefäße in etwa gleich schnell durchblutet sind.



Der Visus wird durch die roten Balken dargestellt. Jetzt wird der Kehrwert der Zeit dargestellt, zu der das Maximum erreicht wird, und durch die Länge der grünen Balken markiert. Man erkennt die nunmehr offensichtlich werdende Korrelation zwischen Durchblutung und Visus. Während sich beim Responder beide Größen mit der Therapie verbessern, wurden sie beim Nonresponder zunächst besser, um am Ende unter das Anfangsniveau zu fallen.

Das Balkendiagramm veranschaulicht darüber hinaus überzeugend die Korrelation zwischen Visus und der Geschwindigkeit des An-/Abflutvorganges (berechnet aus dem geometrischen Mittel der Parameter d und b) mit einem p -Wert von 0,6 %. Beim Responder sieht man, wie die rheopheretische Behandlung sowohl die Durchblutung als auch den Visus verbessert. Auch beim Nonresponder wird durch die Behandlung zunächst sowohl die Durchblutung, als auch der Visus verbessert. Bedauerlicherweise musste der diesem Projekt sehr aufgeschlossene Patient JAH erleben, dass bei ihm die Werte für Durchblutung und Visus am Ende der Therapie unter das anfängliche Niveau fallen.

9.2 Methodischer Ausblick

An dieser Stelle soll auf eine Erfahrung im Umgang mit Rechenprogrammen verwiesen werden, die an der RWTH Aachen verfügbar sind und in den hier präsentierten Pilotexperimenten Berechnungen mathematischer Aufgabenstellungen programmiert und durchgeführt wurden. Der Fit der Videosequenzen wurde in Matlab (ein Computerprogramm für Berechnen mathematischer Aufgabenstellungen) programmiert und durchgeführt. Nachdem ein erfolgreicher Algorithmus entwickelt wurde, wäre es für nachfolgende Untersuchungen sinnvoll, das Programm komplett in der Programmiersprache C/C++ neu zu schreiben. Damit erhielte man ein Programm, das die gesamte Auswertung durchführen kann und auf jedem beliebigen Rechner anzuwenden wäre. Die Auswertung eines Filmes benötigte auf einer Workstation (mit 2 GHz) etwa eine halbe Stunde. Dieser Vorgang lässt sich sicherlich deutlich beschleunigen. Einerseits dürfte ein in C/C++ geschriebenes Programm an sich schon deutlich schneller arbeiten als die Matlab-Version. Die Savitzky-Golay-Filterung beansprucht den größten Teil der Rechenleistung – der eigentliche Fitvorgang benötigt lediglich einen Bruchteil der Rechenleistung. Vermutlich kommt man zukünftig auch ohne diese Filterung aus. Die Filterung entfernt im Wesentlichen die Artefakte aufgrund der schwarzen Balken am Rand der Bilder, die sich durch die Bewegungskorrektur des Angiographen ergeben. Diese schwarzen Balken sind allerdings eindeutig als solche zu identifizieren: Aufgrund des Rauschens sind selbst die dunklen Bereiche nie völlig schwarz. Somit könnte man diese schwarzen Balken beim Fitvorgang zukünftig ignorieren und bräuchte sie nicht aufwendig herauszufiltern. Da ein Fitvorgang selbst einen Ausgleich schafft, dürften die verbleibenden Artefakte – die sich aufgrund der Augenbewegung während des Scans eines einzelnen Bildes bzw. durch unwillkürliche Blinzelbewegungen ergeben – den Fitvorgang nicht weiter stören. Das Berechnen der Kehrmatrix lässt sich beschleunigen, wenn man das Vorwissen einsetzt, dass es sich um eine symmetrische Matrix handelt („Kehrmatrix bei symmetrischer Matrix“ in [20]).

Um Platz auf den Datenträgern zu sparen, wurden die Scans mit einer reduzierten räumlichen und zeitlichen Auflösung erstellt. Technisch wäre durchaus eine doppelt so hohe Auflösung (512×512 Pixel) realisierbar bzw. eine höhere Bildfrequenz. Die dabei anfallende Datenmenge stellen bei den rasant gestiegenen Kapazitäten der Datenträger kein Problem mehr dar. Dadurch ließen sich die Artefakte aufgrund von Augenbewegungen und Blinzelbewegungen besser wegmitteln.

Kapitel 10

Zusammenfassung

Konfrontiert mit der Aufgabe, eine im Prinzip leicht durchführbare Videosequenz einer objektiven Auswertung zuzuführen, in der das Phänomen des Einwasch-Auswasch-Vorgangs eines Fluoreszenzfarbstoffes durch eine Gefäßprovinz registriert wurde, wurden neuartige Auswertestrategien mit dem Ziel entwickelt, den Gesamtvorgang mittels weniger parametrischer Bilder zu präsentieren. Das Verfahren stützt sich auf die Möglichkeit, die Fluoreszenzmeigung eines in der Medizin längst bewährten Fluorochroms (Cardiogreen® – Indozyaningrün) auszunutzen, sodass auch erstmals bei allen menschlichen Probanden und Patienten die Durchblutung der Aderhaut (Choroidea) erfassbar wird, die bekanntlich hinter dem unterschiedlich mit Melanin angefärbten Pigmentepithel liegt. Damit kann das Verfahren unter anderem für den Problembereich der sogenannten altersabhängigen Makuladegeneration verwendet werden, wodurch es möglich geworden ist, ein empirisch entwickeltes Therapieverfahren bei dieser Erkrankung auf seine Wirksamkeit zu überprüfen.

Dem Verfahren vorangestellt wurde eine vergleichbare Strategie, die im Physiologischen Institut der RWTH von Scheffler entwickelt worden war und in der in der Haut von menschlichen Versuchspersonen die Einwasch-Auswasch-Kinetik von Natriumfluoreszin mit der Vorgabe untersucht wurde, aus den Zeitpunkten der subjektiv ermittelten Überschreitung einer Fluoreszenzintensitätsschwelle Pixel für Pixel eine parametrische Darstellung der Erscheinungszeiten zu erstellen, mit deren Hilfe beispielsweise lokale Inhomogenitäten intuitiv verständlich dargestellt, die Homogenität auch schon über Mittelwert und Standardabweichung objektiviert werden konnte. Neu an der jetzigen Erweiterung des als „Perfusographie“ bezeichneten Verfahrens ist die Möglichkeit, allein aus objektiv erfassten Kurvenverläufen 4 charakteristische Größen (Anstiegs-Geschwindigkeit, Abfall-Geschwindigkeit, maximale Höhe, zurückextrapolierter Beginn des Einwaschs) zu ermitteln. Die Durchführung dieses Auswerteprogramms nutzt die in dem benutzten Gerät (Heidelberg-Retina-Angiograph) bereits integrierte Software zur Eliminierung der Objektbewegungen, sodass aus 70 bis 133 Bildern aus der variablen Fluoreszenzintensität Pixel für Pixel die Transferfunktion vom Rechner ermittelt

und aus deren Parameter dann die oben genannten Größen ermittelbar geworden sind. Rechen-technisch wurde für jeden einzelnen Pixel jeweils der Kurvenverlauf über den gesamten Zeitraum des Filmes gefittet: Benutzt wurde dabei der Kehrwert der Summe einer steigenden und fallenden Exponentialfunktion (durch ein Näherungsverfahren im Sinne eines Ausgleichs vermittelnder Beobachtungen). Das Verfahren kann in Erweiterung des schefflerschen Vorschlags als objektive Perfusographie (OPG) bezeichnet werden: Rein objektiv ist der Auswertalgorithmus, weil er ohne die bisherige subjektive Festlegung von Schwellwerten zur Bestimmung der Verteilung der Durchblutung auskommt. Die in theoretischer Hinsicht wichtigste empirische Einsicht liegt darin, dass der wesentliche Informationsgehalt über den gesamten Kurvenverlauf durch nur 4 Freiheitsgrade pro Pixel eineindeutig festgelegt ist. Kreislaufdynamisch scheint dies daran zu liegen, dass die normal schnelle Perfusion der Choroidea abgeschlossen ist, ehe die Effekte der Farbstoffzirkulation wirksam werden: Bei der Minderperfusion spielt die Rezirkulation offenbar keine entscheidende Rolle.

Mit diesem Verfahren wurde es möglich, jetzt eine Therapiekontrolle der apheretischen Behandlung von AMD-Patienten durchzuführen, d. h. vor und nach der extrakorporalen Elimination von Plasmaproteinen nach dem Verfahren der Firma Diamed (Köln) eine choroidale OPG auch dann durchzuführen, wenn die Patienten nur noch begrenzt in der Lage waren, bei der Untersuchung zu kooperieren (da die Fähigkeit beeinträchtigt ist, bewusst im Strahlengang des Angiographen zu fokussieren bzw. die Augenachse zu fixieren). Idealerweise kann diese objektivierende Untersuchung mit der immer auf subjektive Angaben der Patienten gestützten Bestimmung des Visus kombiniert werden. In einer kleinen Versuchsserie an nur vier Probanden bzw. Patienten (in der alle Messdaten auch wirklich erhoben wurden), ließ sich eine signifikante Korrelation (bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,6 %) zwischen Visus und den zeitlichen Einwasch-Auswasch-Geschwindigkeiten ermitteln.

Vor allem aber wurden wichtige Einsichten für jetzt in Angriff zu nehmende umfassende Untersuchungen an größeren Patientenkollektiven gewonnen, die im Wesentlichen darauf abzielen müssen, jede Art der Verstellung der Empfindlichkeit des Videoangiographen im laufenden Experiment zu verhindern und die außerdem berücksichtigen müssen, dass ausreichende Aufnahmefrequenzen und unter allen Umständen ausreichend lange Aufnahmedauern (bei Bedarf bis zu einer Minute) eingehalten werden müssen. Nur so kann der Auswaschvorgang, aus dem die Gesamtfunktionen verlässlich ermittelt werden können, sicher miterfasst werden.

Die vorliegende Dissertationschrift umfasst eine ausführliche Darstellung der involvierten haemodynamischen und physikalischen Probleme der Farbmessung, aus der neuartige, aber offenkundig richtungweisende Schlussfolgerungen gezogen werden müssen. Deren allgemeinthysiologisch wichtigste Einsicht ist der Befund, dass praktisch bei allen AMD-Patienten die Choroideaperfusion global und damit auch lokal im Bereich der submakulären Choroidea zum Teil drastisch eingeschränkt ist. Der mit der faktischen Situation nicht vertraute ärztliche Untersucher muss bis zum expliziten Beweis

des Gegenteils davon ausgehen, dass bei AMD-Patienten choroideale Minderperfusion im Zentrum des Geschehens steht, die offenbar aber auch eine therapiefähige Komponente dieser Alterserkrankung darstellt. Aus eben diesem Grunde muss darauf bestanden werden, wie oben dargestellt lange Aufnahmedauern (Motto: je geringer der Visus, umso längere Registrierung des Fluoreszenzauswaschs) einzuhalten.

Das Verfahren und mit ihm die hier geschilderten theoretischen Grundlagen können für alle Anwendungen von perfusographischen Untersuchungen in allen externer Inspektion zugängigen Organen wacher Menschen eingesetzt werden; in kreislauftheoretischer Sicht handelt es sich letztlich um Anwendungen des Fickschen Prinzips bzw. der Logik von Stewart und Hamilton für die objektive Bestimmung des Herzminutenvolumens aus der Analyse von Indikator-Einwasch-Auswasch-Kurven. Wie bereits dargestellt, ist mit der Entwicklung der OPG-Algorithmen nicht allein eine Präzisierung möglich geworden, sondern der Effekt denkbarer technischer Fehler (etwa Wackel-Artefakte) bei der Registrierung wird minimiert. Die jetzt vorgeschlagene Farbkodierung in den trichromatischen Falschfarbenbildern berücksichtigt die Fähigkeiten der Farbdiskriminierung von normalsichtigen (bzw. eingeschränkt beim protanomalen oder deuteranomalen) ärztlichen Begutachtern automatisch berechneter dreifarbig parametrischer Bilder.

Kapitel 11

Ausblick

Die allgemeine hämorheologische Vorstellung, nach der sich gestörtes Fließverhalten durch Inhomogenität der Mikrovaskulären Perfusion, letztere bevorzugt durch intravasculäre Erythrozytenaggregation bei insgesamt „hypokinetischer“ Durchblutung („low flow states“) manifestiert und infolge dessen durch desaggregierende Maßnahmen, z. B. Rheopherese mit Elimination der hochmolekularen Plasmabestandteile therapiert werden könne, ist in ihrer herkömmlichen Form für den Fall der trockenen Form der AMD weder bestätigt noch widerlegt. Es hat sich vielmehr gezeigt, dass ausnahmslos bei den AMD-Patienten eine okuläre Minderperfusion mit einer Umverteilung in dem Sinne existiert, welche die physiologische Luxusperfusion der Choroidea beeinträchtigt. Nähere Details können ausschließlich durch weiterführende Untersuchungen geklärt werden, wozu technisch zureichend angefertigte ICG-Fluoreszenzangiographien die Grundlage für rechnergestützte Datenkompression liefern.

Seit Schefflers Pionierarbeiten ist die Möglichkeit bekannt geworden, mit einem einzigen Falschfarbenbild die Gesamtinformation eines komplexen dynamischen Vorganges als leicht interpretierbares Muster dem behandelnden Arzt zu präsentieren. Die nun entwickelte Möglichkeit, mit zwei objektiv ermittelten Zahlen (hier Dauer des Einstromvorganges und dessen Streuung) die jeweilige Situation wiederzugeben, wird mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit die Erforschung einer Erkrankung mit hoher individueller und sozioökonomischer Bedeutung durch den Einsatz zeitgenössischer EDV-Anlagen rasch zunehmender Wirtschaftlichkeit erleichtern. Abgesehen von praktischen Erfolgen besonders bei der Auswahl der Kandidaten für eine bereits eingeführte Therapieform könnte es auch viele der derzeit noch offenen pathogenetischen Rätsel lösen.

Anhang A

Kurvendiskussion

A.1 Differenz zweier Exponentialkurven

$$f(t) = e^{-at} - e^{-bt} \text{ mit } a > 0, b > 0 \text{ und } b > a$$

Da sich die Exponentialfunktion durch die Taylor-Reihe

$$e^x \approx \sum_{n=0}^{\infty} \frac{x^n}{n!} = 1 + \frac{x}{1} + \frac{x^2}{2} + \frac{x^3}{6} + \dots$$

entwickeln lässt, ergibt sich für kleine t folgende Näherung:

$$f(t) \approx 1 + (-at) + \frac{(-at)^2}{2} + \dots - \left(1 + (-bt) + \frac{(-bt)^2}{2} + \dots\right) = \\ (b-a)t - \frac{b^2 - a^2}{2}t^2 + \dots$$

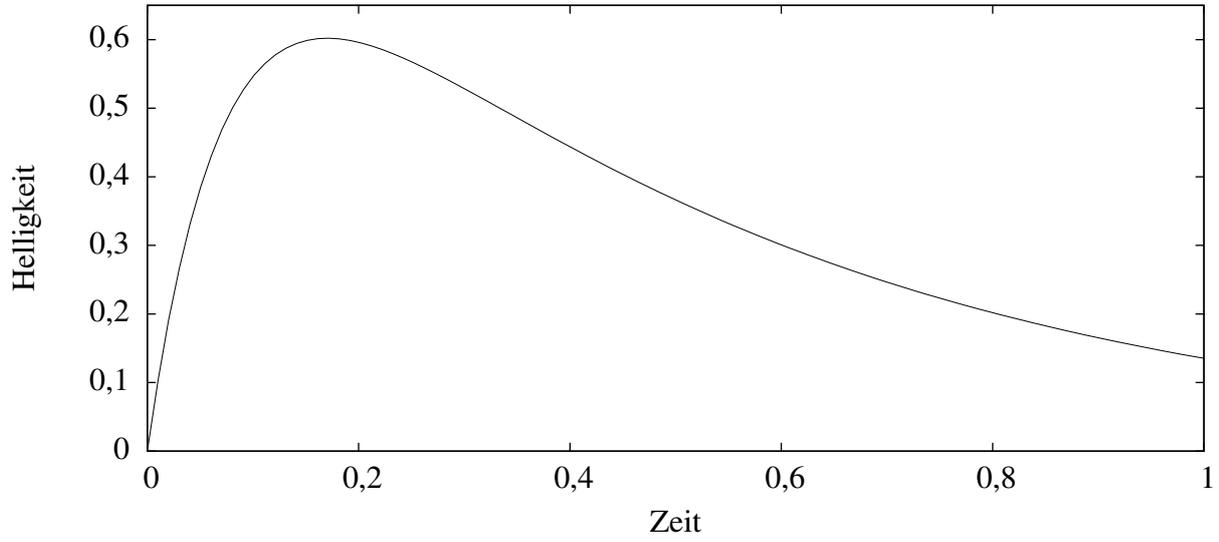
Die Kurve beginnt also zunächst näherungsweise mit einer steigenden Ursprungsgeraden, um sich dann als nach unten geöffnete Parabel weiter zu entwickeln.

Mit $f'(t) = -ae^{-at} + be^{-bt}$ ergibt sich für die Stelle $t = \frac{\ln a - \ln b}{a - b}$ ein Maximum.

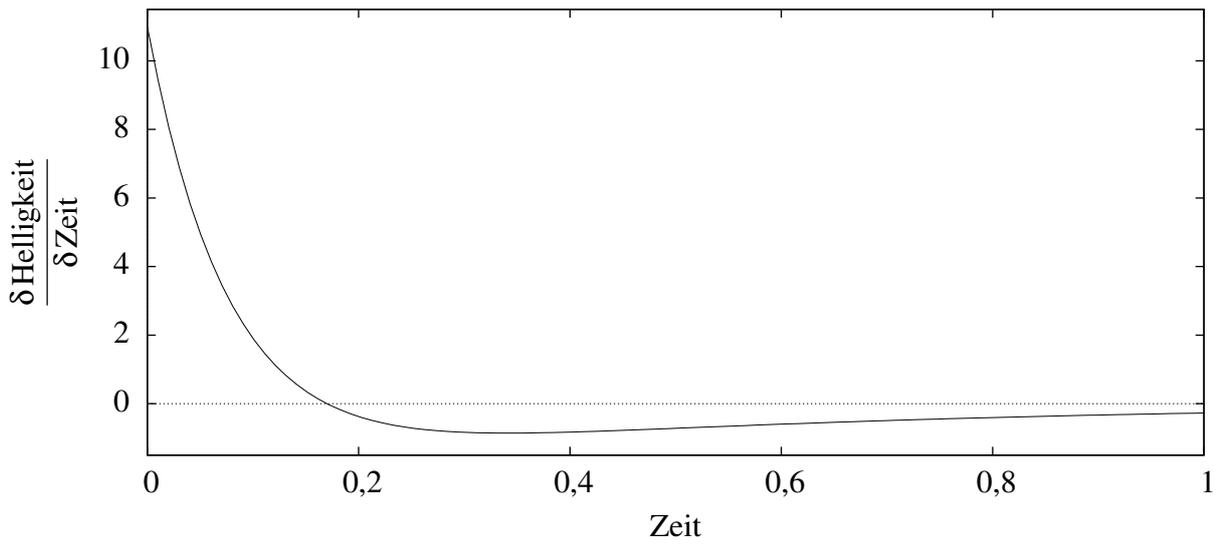
Für große t dominiert der vordere Term, damit verhält sich die Kurve für große t näherungsweise wie $f(t) = e^{-at}$, also wie eine fallende Exponentialkurve.

Beim Abstieg ergibt sich mit $f''(t) = a^2e^{-at} - b^2e^{-bt}$ an der Stelle $t = 2\frac{\ln a - \ln b}{a - b}$ ein Wendepunkt. Die Stelle des Wendepunkt ist also doppelt so weit entfernt wie die Stelle des Maximums.

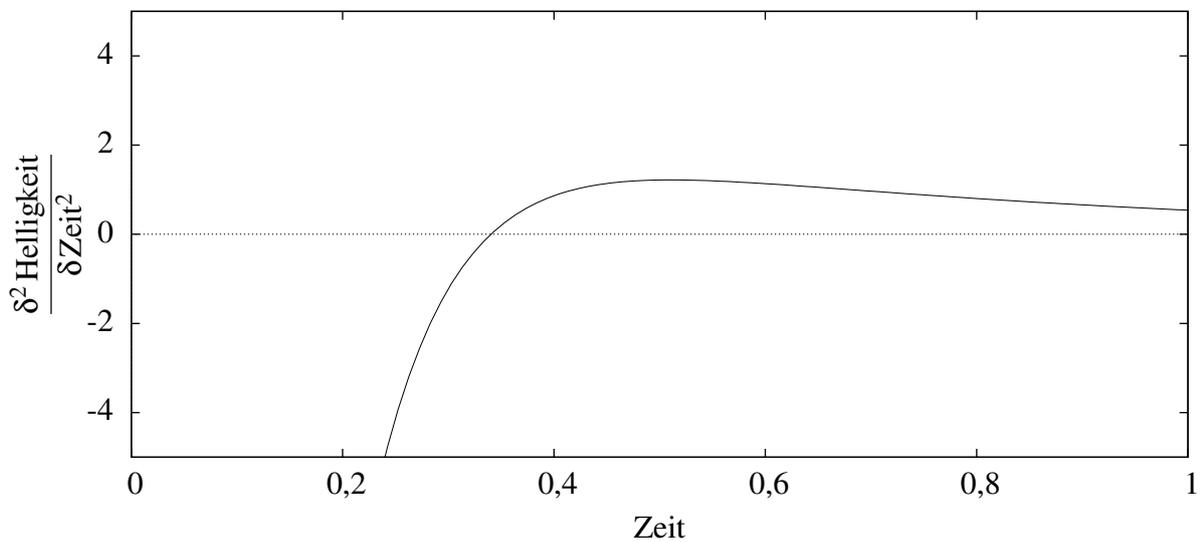
Die Funktion



Ihre erste Ableitung



Ihre zweite Ableitung



A.2 Kehrwert der Summe einer steigenden und einer fallenden Exponentialkurve

$$I = \frac{1}{\underbrace{\frac{1}{a} \cdot e^{-b \cdot t}}_{\text{fallend}} + \underbrace{\frac{1}{c} \cdot e^{d \cdot t}}_{\text{steigend}}} = \frac{1}{\underbrace{a \cdot e^{b \cdot t}}_{\text{fallend}} + \underbrace{c \cdot e^{-d \cdot t}}_{\text{steigend}}} \text{ mit } a > 0, b > 0, c > 0 \text{ und } d > 0.$$

Während für $t \rightarrow -\infty$ der hintere Term im Nenner dominiert, dominiert für $t \rightarrow \infty$ der vordere Term im Nenner. Damit verhält sich diese Kurve zu Beginn näherungsweise wie $\frac{1}{\dots + c \cdot e^{-d \cdot t}} \approx \frac{1}{c} e^{d \cdot t}$, am Ende näherungsweise wie $\frac{1}{a \cdot e^{b \cdot t} + \dots} \approx \frac{1}{a} e^{-b \cdot t}$.

Sie verhält sich also zu Beginn wie eine steigende, am Ende wie eine fallende Exponentialkurve.

Das Maximum der Funktion

$$I(t) = \frac{1}{\underbrace{a \cdot e^{b \cdot t}}_{\text{fallend}} + \underbrace{c \cdot e^{-d \cdot t}}_{\text{steigend}}} = \frac{1}{\underbrace{e^{b \cdot t + \ln a}}_{\text{fallend}} + \underbrace{e^{-d \cdot t + \ln c}}_{\text{steigend}}}$$

Die beiden Geraden im logarithmierten Diagramm schneiden sich im folgenden Punkt:

$$b \cdot t + \ln a = -d \cdot t + \ln c \Rightarrow (b + d) \cdot t = \ln c - \ln a \Rightarrow t = \frac{\ln c - \ln a}{b + d}$$

$$\ln I = - \left(\frac{b \cdot (\ln c - \ln a) + \ln a \cdot (b + d)}{b + d} \right) = - \frac{b \cdot \ln c + d \cdot \ln a}{b + d}$$

Das Maximum (im nicht logarithmierten Diagramm) liegt an folgender Stelle:

$$I'(t) = 0$$

$$\left(e^{b \cdot t + \ln a} + e^{-d \cdot t + \ln c} \right)' \cdot \frac{-1}{I^2} = b \cdot e^{b \cdot t + \ln a} - d \cdot e^{-d \cdot t + \ln c} = 0$$

$$b \cdot e^{b \cdot t + \ln a} = d \cdot e^{-d \cdot t + \ln c}$$

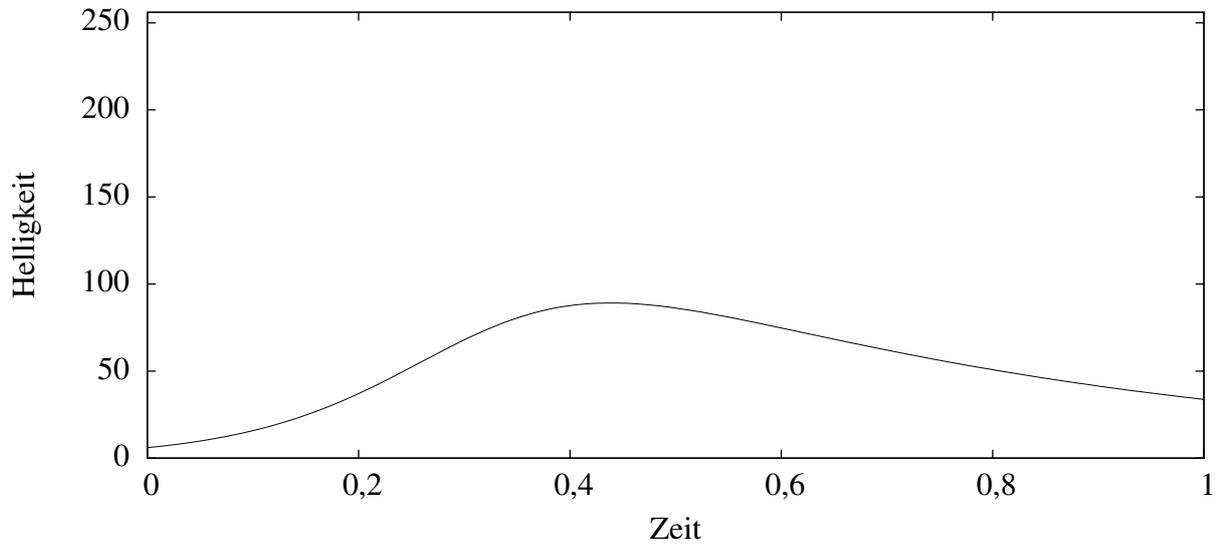
$$e^{b \cdot t + \ln(a+b)} = e^{-d \cdot t + \ln(c+d)} \quad | \ln$$

$$b \cdot t + \ln(a+b) = -d \cdot t + \ln(c+d) \quad \Leftrightarrow \quad t = \frac{\ln(c \cdot d) - \ln(a \cdot b)}{b + d}$$

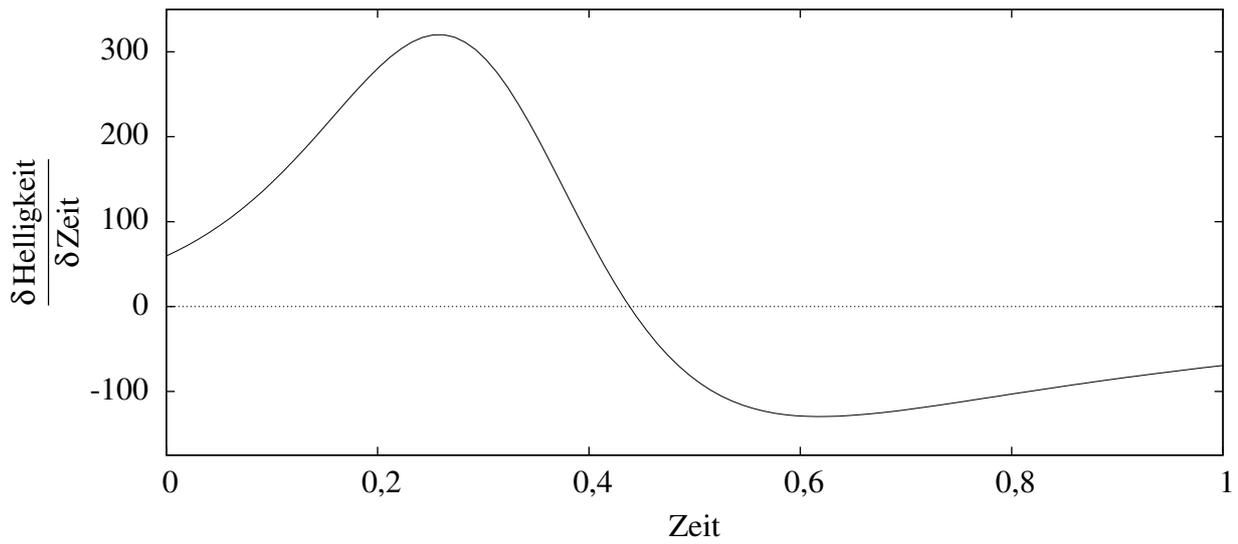
Die Wendepunkte der Funktion

$$t = - \frac{\ln \left(\frac{2ab^2/c}{d^2 + 4db + b^2 \pm \sqrt{d^4 + 8d^3b + 14b^2d^2 + 8db^3 + b^4}} \right)}{b + d}$$

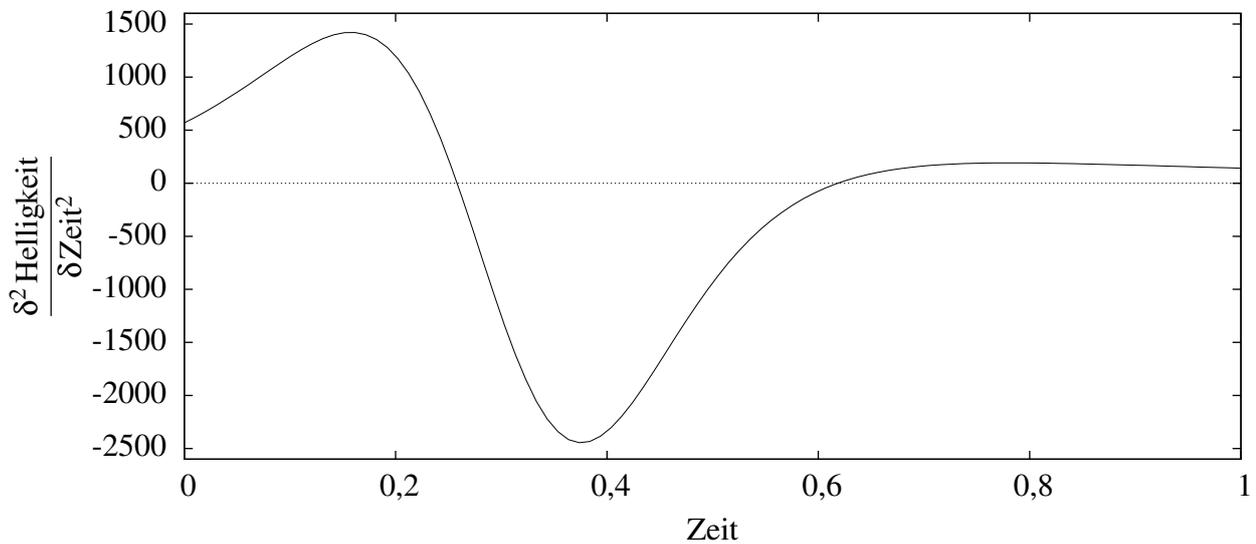
Die Funktion

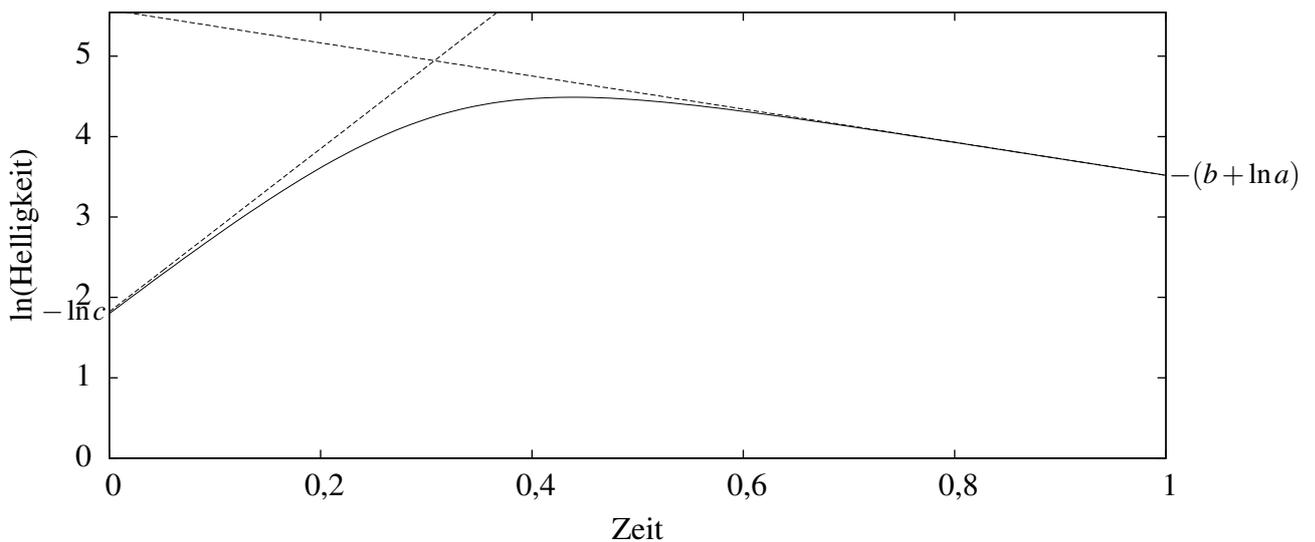
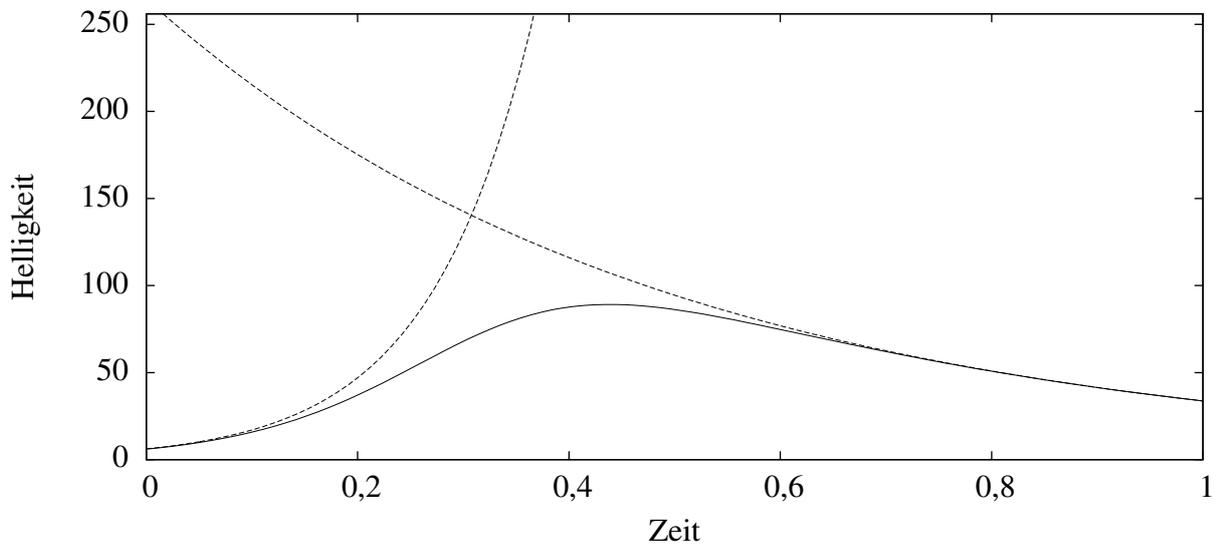


Ihre erste Ableitung



Ihre zweite Ableitung





Änderung der Helligkeit:
$$h \cdot \frac{1}{a \cdot e^{b \cdot t} + c \cdot e^{-d \cdot t}} = \frac{\frac{a}{h} \cdot e^{b \cdot t}}{a_h} + \frac{\frac{c}{h} \cdot e^{-d \cdot t}}{c_h}$$

Damit ändert sich $a_h = a/h$ und $c_h = c/h$, während b und d bleiben.

Verspätete Anflutung: t wird gegen $(t - v)$ substituiert:

$$\frac{1}{a \cdot e^{b \cdot (t-v)} + c \cdot e^{-d \cdot (t-v)}} = \frac{1}{\underbrace{a \cdot e^{-b \cdot v}}_{a_v} \cdot e^{b \cdot t} + \underbrace{c \cdot e^{d \cdot v}}_{c_v} \cdot e^{-d \cdot t}}$$

Damit ändert sich $a_v = a \cdot e^{-b \cdot v}$ und $c_v = c \cdot e^{d \cdot v}$, während b und d bleiben.

Anhang B

Ausgleich vermittelnder Beobachtungen

Hat man eine Formel mit u unbekanntem Parametern, die nicht direkt zugänglich sind und führt n Messungen durch, erhält man bei $u < n$ ein unterbestimmtes Gleichungssystem, zu dem man keine Lösung findet. Während es bei $u = n$ eine Lösung gibt, ergibt sich für $u > n$ ein überbestimmtes Gleichungssystem und man kann die unvermeidlichen Messfehler ausgleichen [20].

Bei n fehlerfreien Messungen L ergäbe sich für die Formel F mit u unbekanntem Parametern:

$$\begin{aligned} F_1(X, Y, Z, \dots) &= L_1 \\ F_2(X, Y, Z, \dots) &= L_2 \\ &\vdots \\ F_n(X, Y, Z, \dots) &= L_n \end{aligned}$$

Da die Messungen Fehler haben, ergibt sich für die Abweichungen v :

$$\begin{aligned} F_1(X, Y, Z, \dots) - L_1 &= v_1 \\ F_2(X, Y, Z, \dots) - L_2 &= v_2 \\ &\vdots \\ F_n(X, Y, Z, \dots) - L_n &= v_n \end{aligned}$$

Die Näherungswerte X_0, Y_0, \dots werden nun durch x, y, \dots korrigiert:

$$\begin{aligned} X &= X_0 + x \\ Y &= Y_0 + y \\ &\vdots \end{aligned}$$

Da die Korrekturen x, y, \dots klein sind, werden bei der Tayler-Entwicklung lediglich die linearen Anteile berücksichtigt und die höheren Ordnungen vernachlässigt:

$$F_i(X, Y, \dots) = F_i(X_0, Y_0, \dots) + \left(\frac{\delta F_i}{\delta X} \right)_{X_0} \cdot x + \left(\frac{\delta F_i}{\delta Y} \right)_{Y_0} \cdot y + \dots$$

ℓ_i als Differenz zwischen dem Messwert und Schätzwert ergibt sich aus $\ell_i = L_i - F_i(X_0, Y_0, \dots)$.

Mit

$$\mathbf{A} = \begin{pmatrix} \frac{\delta F_1}{\delta X} & \frac{\delta F_1}{\delta Y} & \dots \\ \vdots & & \\ \frac{\delta F_n}{\delta X} & & \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} a_1 & b_1 & \dots \\ \vdots & & \\ a_n & & \end{pmatrix}$$

folgt:

$$\begin{aligned} v_1 &= a_1 x + b_1 y + \dots - \ell_1 \\ v_2 &= a_2 x + b_2 y + \dots - \ell_2 \\ &\vdots \\ v_n &= a_n x + b_n y + \dots - \ell_n \end{aligned}$$

bzw. in Matrixschreibweise:

$$\vec{v} = \mathbf{A}\vec{x} - \vec{\ell}$$

Zur Bestimmung der kleinsten Fehlerquadrate wird das Minimum gesucht. Dafür gilt, dass die erste Ableitung Null ergeben muss: $\frac{\delta(\vec{v}^T \vec{v})}{\delta x} = 0, \frac{\delta(\vec{v}^T \vec{v})}{\delta y} = 0, \dots$ Damit folgt für $\vec{v}^T \vec{v} = v_1^2 + v_2^2 + \dots + v_n^2$ nach der Kettenregel:

$$\begin{aligned} 2v_1 \frac{\delta v_1}{\delta x} + 2v_2 \frac{\delta v_2}{\delta x} + \dots + 2v_n \frac{\delta v_n}{\delta x} &= 0 \\ 2v_1 \frac{\delta v_1}{\delta y} + 2v_2 \frac{\delta v_2}{\delta y} + \dots + 2v_n \frac{\delta v_n}{\delta y} &= 0 \\ &\vdots \end{aligned}$$

bzw. nach der Division durch 2 in der Matrixschreibweise:

$$\mathbf{A}^T \vec{v} = 0,$$

die Bedingung $\vec{v} = \mathbf{A}\vec{x} - \vec{\ell}$ eingesetzt, liefert:

$$\mathbf{A}^T \mathbf{A} \cdot \vec{x} - \mathbf{A}^T \vec{\ell} = 0.$$

Mit der Abkürzung $\mathbf{N} = \mathbf{A}^T \mathbf{A}$ (symmetrisch-quadratische $u \times u$ -Matrix) bzw. $\vec{n} = \mathbf{A}^T \vec{\ell}$ (u -dimensionaler Vektor) ergibt sich: $\mathbf{N}\vec{x} - \vec{n} = 0$ bzw. nach \vec{x} aufgelöst:

$$\vec{x} = \mathbf{N}^{-1} \vec{n}$$

Die Korrekturen \vec{x} für die unbekannt Parameter lässt sich also berechnen, indem man die Matrix der Ableitungen \mathbf{A} berechnet, damit \mathbf{N} und \vec{n} berechnet und die beiden, nachdem man \mathbf{N} invertiert hat, multipliziert. Dafür muss man eine $u \times u$ -Matrix invertieren.

Anhang C

Tabellen der statistischen Auswertung

C.1 Gesamtbild

Gesamtbild		Korrelation zum Visus													
p- in %	in %	Zeit	IGES												
			2KRA	3RV1	4RN1	5RN3	8NV3	9NN3	6NV1	7NN1					
-	1.3	-86.2	-0.54	0.23	-1.89	-1.57	-6.51	0.93	39.39	-9.67	0.64				
	1.4	-85.5	6.25	12.66	13.98	13.61	8.78	12.36	16.23	23.45	13.67				
++	0.7	89.4	14.29	29.35	32.45	31.64	20.36	28.28	37.37	54.22	29.95				
--	0.7	-89.0	0.061227	0.031893	0.029018	0.031174	0.046803	0.031588	0.024958	0.018768	0.025811				
++	0.4	91.3	26.51	50.35	55.36	53.31	34.73	52.41	66.41	93.63	74.11				
--	0.6	-90.0	0.004292	0.001619	0.001316	0.001549	0.003357	0.001225	0.000878	0.000908	0.000204				
++	0.7	89.1	38.73	71.35	78.27	74.98	49.1	76.54	95.46	133.04	118.28				
	10.8	65.9	98.2	96.8	93.2	87	94	69.7	48.4	12.4	48.8				
+	4.5	76.6	0.006444	0.003781	0.004803	0.006762	0.004183	0.003412	0.001446	0.005711	0.009339				
+	2.9	80.5	0.022654	0.018553	0.016161	0.018605	0.026694	0.015882	0.014742	0.024942	0.002373				
	25.7	-49.6	0.189643	0.161797	0.199792	0.423992	0.076712	0.115469	2.699765	0.168635	1.417306				
+	1.2	86.5	0.189548	0.091414	0.082989	0.089316	0.135204	0.098201	0.075455	0.052938	0.095252				
	8.1	-69.9	3	5.68	6.45	6.74	4.09	4.5	8	10.34	11.37				
	13.8	-61.9	3.04	5	4.94	4.92	3	3.25	5.11	5.93	8.59				
-	3.0	-80.3	3.77	6.53	4.95	6.65	4.1	5.6	6.88	9.93	8.69				
++	0.1	94.7	0.009325	0.004132	0.004838	0.008254	0.007861	0.003921	0.003741	0.005417	0.005544				
	53.0	-28.9	5.2	7.21	5.59	7.72	4.8	5.28	5.74	16.18	10.78				
	19.1	56.0	0.001206	0.00065	0.000277	0.000682	0.001097	0.000908	0.000748	0.001172	0.000201				
	19.5	-55.6	6.93	8.98	7.1	10.19	5.99	9.02	8.58	33.08	19.59				
	30.8	-45.3	0.003503	0.004688	0.001554	0.004055	0.005786	0.00819	0.007135	0.01365	0.001763				
	12.8	63.1	0.004156	0.002508	0.002704	0.006088	0.00306	0.002373	0.001026	0.005892	0.004434				
	25.0	-50.3	0.006647	0.010971	0.002984	0.009029	0.013027	0.019067	0.016182	0.038592	0.002809				
	33.4	-43.1	0.906048	0.162124	0.271956	2.08644	0.122254	0.13743	9.001831	1.176598	13.85916				
+	3.0	80.1	0.032671	0.016259	0.018625	0.032503	0.032861	0.024193	0.02145	0.022701	0.022846				
	9.7	67.4	48.6	39.5	35.4	36.1	34.2	26.3	31.5	25.3	62.8				
	19.5	55.6	26.4	22.2	15.3	21	20.1	19.8	18.4	18.3	29				
	48.6	31.8	15.2	13	16.7	26.5	16.8	12.4	15	28.9	21.5				
+	2.7	81.1	19.6	14.3	10.1	14.5	13.8	10.1	8.6	17.3	14.5				
	8.8	-68.7	28.1	40.1	21.1	44	32.7	74.2	85.1	129.2	98.6				
	5.2	75.0	17.9	12.6	9.1	13.6	12.2	11.8	9	24.9	16.6				
	9.1	-68.3	20.2	37	13.7	32.4	31.8	81.1	78.4	118.4	87.4				
	87.9	7.2	64.5	66.3	56.3	90	73.1	69.6	70.9	103.2	47.5				
	9.0	-68.3	29.3	59.1	18.5	48.5	48.8	120.1	109.8	154.7	118.4				
	27.7	47.9	477.8	100.2	136.1	492.1	159.4	119	333.4	697.7	977.9				
	71.0	-17.4	17.2	17.8	22.4	36.4	24.3	24.6	28.4	42.9	24				
	17.9	-57.3	60	65.3	53.4	45.2	79.5	103.5	136.8	53.1	54.5				
	18.5	-56.6	101.70	106.60	87.10	72.60	128.80	174.1	229.7	86.40	102.20				
	19.0	-56.1	86.10	87.10	71.10	58.50	104.60	147.4	194.3	71.60	96.00				
	53.3	28.7	27.80	19.20	20.90	23.40	34.50	36.7	22.7	19.20	19.60				
	68.0	19.2	46.90	31.50	34.90	36.40	53.80	57.5	44.8	32.60	36.20				
	84.4	-9.2	39.70	26.10	29.10	28.40	42.20	49	47.8	31.30	33.90				
+	3.4	79.2	46.30	29.40	39.30	51.90	43.40	35.5	16.6	36.10	35.90				
+	2.4	82.1	46.20	29.60	40.10	50.10	41.70	33	19.5	37.80	35.40				
+	2.1	83.1	46.10	29.90	41.00	48.50	40.30	33.2	24.6	43.70	35.30				
	100.0	Visus	1.00	0.30	0.50	0.63	0.80	0.32	0.20	0.25	--				
++	0.6	89.7	0.065529	0.041183	0.036623	0.040764	0.060076	0.039492	0.033352	0.036337	0.015034				
--	0.9	-87.9	17.40173	33.9906	37.44366	36.22115	23.49712	34.41122	44.28168	63.08483	43.52496				
++	0.4	91.8	0.032578	0.020092	0.018159	0.019768	0.029176	0.017862	0.015066	0.014708	0.007217				

C.3 artefaktfreier Bildausschnitt

In der obersten Zeile bedeutet:

- Kontrollproband: 1GES
- AMD-Patient: 2KRA
- Responder: 3RV1 (vor 1. Rheopherese), 4RN1 (nach 1. R.), 5RN3 (nach 3. R.)
- Nonresponder: 6NV1 (vor 1. R.), 7NN1 (nach 1. R.), 8NV3 (vor 3. R.), 9NN3 (nach 3. R.)

artefaktfreier Bildausschnitt		p-Wert Korrelation zum Visus												
	in %	in %	IGES	2KRA	3RV1	4RN1	5RN3	8NV3	9NN3	6NV1	7NN1			
-	1.8	-84.1	-0.79	0.82	-3.28	-2.01	-7	-7	0.89	39.91	-8.54	-0.78		
-	2.0	-83.2	6.3	12.39	14.41	13.49	8.53	12.17	12.17	15.98	23.34	12.83		
++	0.9	88.1	14.41	28.66	33.49	31.31	19.74	27.78	27.78	36.63	53.85	27.81		
--	0.9	-88.0	0.060473	0.031687	0.027868	0.030134	0.046492	0.031569	0.02453	0.018343	0.026173	0.026173		
++	0.3	92.2	26.68	50	56.65	53.33	34.29	52.22	67.08	94.41	73.68	73.68		
--	0.7	-89.3	0.004221	0.001481	0.001284	0.001442	0.003145	0.001134	0.000683	0.000853	0.000143	0.000143		
++	0.2	93.3	38.96	71.34	79.8	75.36	48.85	76.65	97.53	134.96	119.54	119.54		
++	15.8	93.6	0.017254	0.01163	0.011527	0.012015	0.01702	0.009322	0.00744	0.011067	0.001391	0.001391		
			99.8	100	100	99.2	99.4	87.7	55.8	14.8	56.3	56.3		
+	4.6	76.3	0.006164	0.003535	0.004454	0.006438	0.003887	0.003335	0.001529	0.004806	0.0009497	0.0009497		
++	0.3	92.3	0.022448	0.016092	0.016516	0.01731	0.023735	0.013969	0.01112	0.024003	0.001524	0.001524		
+	23.9	-51.3	0.144437	0.144746	0.140083	0.190856	0.045367	0.106962	2.227312	0.10941	0.146121	0.146121		
+	1.8	84.1	0.186708	0.092017	0.078276	0.085932	0.135388	0.09917	0.076551	0.052161	0.098599	0.098599		
	5.6	-74.2	2.94	4.11	4.36	4.93	1.99	4.21	6.49	8.71	5.75	5.75		
	26.5	-48.9	2.91	4.41	3.86	4.27	1.62	3	3.52	4.54	4.59	4.59		
-	4.4	-76.8	3.48	5.57	4.47	5.71	2.64	4.87	5.87	9.52	4.88	4.88		
++	0.6	89.9	0.008262	0.003266	0.002544	0.004678	0.006113	0.003666	0.003112	0.002691	0.004168	0.004168		
	78.4	-12.8	4.72	6.7	5.13	6.07	3.45	4.89	3.38	15.58	9.9	9.9		
	23.8	51.4	0.00099	0.000263	0.000141	0.000366	0.000455	0.000745	0.000364	0.001135	0.000095	0.000095		
	73.3	-15.9	6.25	8.19	6.08	7.56	4.44	8.52	3.88	32.78	18.8	18.8		
	38.3	-39.3	0.002371	0.001278	0.000834	0.002651	0.002274	0.006802	0.004741	0.013662	0.000959	0.000959		
	9.6	67.6	0.003607	0.0013	0.001575	0.004566	0.002155	0.002118	0.000884	0.003748	0.003948	0.003948		
	28.7	-47.1	0.003366	0.00208	0.001724	0.004755	0.004261	0.014652	0.009933	0.038459	0.001138	0.001138		
	23.0	-52.2	0.074159	0.060963	0.037097	0.062782	0.016581	0.132343	2.235528	0.020942	0.075493	0.075493		
	18.3	56.9	0.027982	0.011138	0.009492	0.019036	0.025025	0.0225	0.020128	0.01566	0.017472	0.017472		
	30.2	45.7	46.2	35.5	26.8	31.7	19	24.7	22	19.5	35.8	35.8		
	45.1	34.3	24.1	19.4	13.3	18.2	13.4	17.5	16	17.7	17.6	17.6		
	28.8	46.9	13.7	10.3	9.1	15.5	13.1	11.6	12.7	14.7	15.9	15.9		
	8.6	69.0	17.7	13.4	9.1	11.4	10.1	9.4	5	16.5	13.4	13.4		
	21.8	-53.3	23.5	17.8	11	25.4	14.5	65.7	53.3	133	67	67		
	13.2	62.7	16	11.5	7.6	10	9.1	11.1	4	24.3	15.7	15.7		
	16.6	-58.7	13.7	11	7.2	22.1	13.4	73	63.7	123.5	69	69		
	61.2	23.5	58.5	36.8	35.4	70.9	55.4	63.5	57.8	78	41.6	41.6		
	15.6	-59.8	15	12.9	10.4	27.5	18	104.9	89.3	160.2	74.7	74.7		
	22.4	-52.7	51.3	42.1	26.5	32.9	36.5	123.7	100.4	19.1	51.7	51.7		
	49.3	-31.4	15	12.1	12.1	22.2	18.5	22.7	26.3	30	17.7	17.7		
	18.5	-56.6	61.6	70.8	53.2	45.4	86	106.8	141.9	58.8	55.5	55.5		
	18.9	-56.2	104.30	116.30	86.20	73.30	140.30	180.8	241.3	96.20	105.60	105.60		
	19.2	-55.9	88.40	95.50	69.90	59.10	114.60	153.9	206.3	80.10	100.50	100.50		
	27.1	48.4	28.20	18.00	18.30	22.40	33.50	35	14	16.70	18.80	18.80		
	31.0	45.1	47.80	29.20	30.40	34.70	52.30	55.2	31.5	28.80	34.80	34.80		
	70.9	17.4	40.60	23.70	25.20	27.00	40.90	47.1	38	29.10	32.40	32.40		
+	3.0	80.2	45.80	25.40	34.50	49.20	39.00	32.8	9.8	28.40	33.90	33.90		
+	2.0	83.4	45.80	25.10	35.20	47.40	37.30	30.5	13.1	29.90	32.90	32.90		
+	1.6	84.8	45.90	24.90	36.10	45.70	35.70	30.6	18.4	36.30	32.20	32.20		
	100.0	Visus	1.00	0.30	0.50	0.63	0.80	0.32	0.20	0.32	0.20	0.20		
++	0.3	91.9	0.064739	0.03848	0.035955	0.038568	0.056687	0.037219	0.029176	0.035384	0.012258	0.012258		
-	1.2	-86.5	17.52679	33.54769	38.43222	36.0954	23.04528	34.10696	44.23706	63.25974	42.10393	42.10393		
++	0.2	92.9	0.032302	0.019197	0.017923	0.019028	0.02813	0.017155	0.013509	0.014248	0.006034	0.006034		

C.4 artefaktfrei ohne Makula

Die Zeiten sind jeweils in Frames angegeben – bei einer Framerate von 4 Bildern pro Sekunde entspricht ein Frame somit 1/4 Sekunde.

artefaktfrei ohne Makula		p-Wert Korrelation zum Visus													
	in %	in %	IGES	2KRA	3RV1	4RN1	5RN3	8NV3	9NN3	6NV1	7NN1				
-	1.7	-84.2	-0.79	0.82	-3.29	-1.98	-7	0.88	39.91	-8.69	-0.82	Anfang:			
-	2.0	-83.3	6.29	12.4	14.41	13.47	8.53	12.17	16	23.46	12.84	Schwellw. 20 %:			
++	0.9	88.1	14.4	28.66	33.49	31.26	19.74	27.78	36.67	54.16	27.83	Wendep. rauf:			
--	0.9	-88.0	0.060504	0.031682	0.027865	0.030164	0.046491	0.031575	0.024517	0.018334	0.026152	Steigung rauf			
++	0.3	92.2	26.67	50.01	56.65	53.28	34.29	52.21	67.11	94.57	73.81	max. Helligkeit:			
--	0.7	-89.3	0.004224	0.001481	0.001284	0.001443	0.003145	0.001135	0.000684	0.000872	0.000142	Krümmung			
++	0.2	93.3	38.94	71.36	79.81	75.29	48.85	76.63	97.56	134.99	119.79	Wendep. runter:			
++	15.6	93.8	0.017255	0.011628	0.011527	0.012006	0.01702	0.009327	0.007451	0.011303	0.001383	Steigung runter			
			99.8	100	99.9	99.2	99.4	87.5	55.9	14.8	56.2	auswertbare Pixel:			
+	4.6	76.2	0.006168	0.003536	0.004453	0.006454	0.003887	0.003335	0.001526	0.004779	0.00953	Parameter a:			
++	0.3	92.2	0.022446	0.016088	0.016517	0.01729	0.023734	0.013981	0.011143	0.024711	0.001515	Parameter b:			
+	23.9	-51.3	0.144362	0.14476	0.140034	0.191138	0.045362	0.10688	2.225157	0.109062	0.146235	Parameter c:			
+	1.8	84.2	0.186818	0.092003	0.078265	0.08606	0.135382	0.099184	0.076479	0.051944	0.098543	Parameter d:			
	5.5	-74.4	2.93	4.11	4.37	4.91	1.99	4.21	6.53	8.79	5.8	Anfang			
-	4.5	-76.4	2.92	4.41	3.85	4.27	1.62	2.99	3.55	4.52	4.61	Schwellw. 20 %:			
++	0.6	89.9	3.49	5.57	4.46	5.73	2.64	4.87	5.87	9.63	4.87	Wendep. rauf:			
	79.6	-12.1	0.008263	0.003266	0.002543	0.004669	0.006111	0.003671	0.003111	0.002699	0.004187	Steigung rauf			
	23.8	51.4	4.73	6.7	5.12	6.07	3.45	4.86	3.37	15.36	10.01	max. Helligkeit:			
	74.4	-15.2	0.00099	0.000263	0.000141	0.000367	0.000456	0.000744	0.000365	0.00116	0.000095	Krümmung			
	38.2	-39.4	6.27	8.19	6.07	7.54	4.44	8.46	3.87	32.48	19.04	Wendep. runter:			
	9.6	67.5	0.002367	0.001277	0.000835	0.002658	0.002274	0.006804	0.004748	0.013931	0.009952	Steigung runter			
	28.5	-47.2	0.003618	0.001301	0.001573	0.004585	0.002155	0.002111	0.000884	0.003786	0.003991	Stdabw.			
	23.1	-52.1	0.003357	0.002079	0.001735	0.004767	0.004257	0.014669	0.009952	0.039284	0.001129	Parameter a:			
	18.4	56.8	0.074222	0.061011	0.037101	0.062777	0.016579	0.128798	2.245799	0.020772	0.075663	Parameter b:			
	30.3	45.7	0.027972	0.011149	0.009491	0.01902	0.025003	0.022541	0.020119	0.015811	0.017532	Parameter c:			
	44.3	34.9	46.3	35.5	26.7	31.7	19	24.6	22.2	19.3	35.9	Parameter d:			
	28.8	46.9	24.2	19.4	13.3	18.3	13.4	17.5	16	17.8	17.5	Zeit rel. Stdabw.			
	8.4	69.3	13.7	10.3	9.1	15.5	13.1	11.6	12.7	14.7	16	Schwellw. 20 %:			
	21.7	-53.4	17.8	13.4	9	11.4	10.1	9.3	5	16.2	13.6	Wendep. rauf:			
	12.6	63.4	23.4	17.8	11	25.4	14.5	65.6	53.3	133.1	66.9	Steigung rauf			
	16.6	-58.7	16.1	11.5	7.6	10	9.1	11	4	24.1	15.9	max. Helligkeit:			
	60.6	23.9	13.7	11	7.2	22.1	13.4	73	63.7	123.3	68.9	Krümmung			
	15.5	-59.9	58.7	36.8	35.3	71	55.4	63.3	57.9	79.2	41.9	Wendep. runter:			
	22.1	-53.0	15	12.9	10.5	27.6	17.9	104.9	89.3	159	74.5	Parameter a:			
	49.0	-31.6	51.4	42.1	26.5	32.8	36.5	120.5	100.9	19	51.7	Parameter b:			
	18.5	-56.6	15	12.1	12.1	22.1	18.5	22.7	26.3	30.4	17.8	Parameter c:			
	18.9	-56.2	61.6	70.8	53.2	45.4	86	106.7	141.9	58.9	55.4	Parameter d:			
	19.2	-55.9	104.30	116.30	86.30	73.30	140.30	180.6	241.2	96.10	105.40	Wendep. rauf:			
	26.4	49.0	88.40	95.50	70.00	59.10	114.60	153.8	206.2	79.90	100.40	max. Helligkeit:			
	30.8	45.2	28.30	18.00	18.30	22.40	33.60	34.9	14	16.70	18.80	Wendep. runter:			
	71.5	17.0	47.90	29.20	30.40	34.80	52.30	55.2	31.6	28.60	34.80	Stdabw.			
	3.0	80.3	40.60	23.70	25.30	27.00	40.90	47.2	38.1	28.90	32.40	max. Helligkeit:			
	2.0	83.4	45.90	25.40	34.50	49.30	39.00	32.8	9.9	28.40	34.00	Wendep. rauf:			
	1.6	84.8	45.90	25.10	35.30	47.40	37.30	30.6	13.1	29.80	33.00	max. Helligkeit:			
	100.0	Visus	46.00	24.90	36.10	45.70	35.70	30.7	18.5	36.20	32.30	Wendep. runter:			
++	0.3	91.9	1.00	0.30	0.50	0.63	0.80	0.32	0.20	0.32	0.20	geo. Mittel			
-	1.2	-86.5	0.064756	0.038473	0.035955	0.038574	0.056685	0.037238	0.029193	0.035827	0.012217	Parameter			
++	0.2	92.9	17.5129	33.55849	38.43342	36.05077	23.04528	34.1031	44.27132	63.46224	42.16028	geo. Mittel			
			0.032311	0.019193	0.017922	0.019031	0.028129	0.017161	0.013516	0.014395	0.006014	Steigung			

C.5 Makula

Makula		Korrelation zum Visus										
p- in %	in %	IGES	2KRA	3RV1	4RN1	5RN3	8NV3	9NN3	6NV1	7NN1		
--	1.0	-1.73	-0.66	-5.75	-4.32	-8.26	1.18	43.12	-14.16	-5.82		
		6	13.96	14.68	13.83	8.26	12.25	17.06	27.12	14.49		
--	1.2	13.69	32.32	34.13	32.04	19	27.6	39.62	63.18	31.25		
++	0.7	0.062285	0.028116	0.027212	0.0285	0.04665	0.029408	0.024072	0.016874	0.023539		
--	0.3	25.67	55.97	57.65	55.4	34.17	56.07	67	103.17	86.4		
++	0.5	0.004221	0.001208	0.001246	0.001229	0.002778	0.000673	0.000949	0.000917	0.000083		
--	0.2	37.66	79.62	81.18	78.76	49.34	84.55	94.39	143.16	141.55		
+	2.0	0.016866	0.010711	0.01144	0.010813	0.014899	0.005774	0.010215	0.012616	0.000883		
+	21.5	100	100	100	100	100	96	44.5	15.7	54.6		
		0.005026	0.005366	0.005843	0.009385	0.00697	0.005326	0.001017	0.005153	0.014597		
		0.021665	0.014959	0.016415	0.01516	0.019923	0.007171	0.015964	0.027755	0.000942		
		0.091801	0.185262	0.14909	0.224658	0.058839	0.134245	2.108678	0.119404	0.151148		
+	1.2	0.194416	0.080804	0.075996	0.082103	0.140386	0.097772	0.068672	0.044263	0.089997		
--	0.4	1.1	3.8	3.26	1.95	1.62	4.19	6.46	13.77	12.24		
--	0.1	1.38	3.6	2.92	2.26	1.09	3.21	3.96	8.9	8.67		
-	2.3	2.08	3.97	3.04	3.9	1.85	3.41	5.68	11.48	5.53		
+	2.2	0.006285	0.00205	0.001567	0.002566	0.005691	0.002979	0.0024	0.003074	0.004672		
		2.96	4.21	3.41	4.47	2.82	5.06	3.4	17.38	12.82		
		0.000679	0.000175	0.000113	0.000153	0.000363	0.000234	0.000379	0.001098	0.000054		
		3.95	5.02	4.08	5.4	3.94	8.53	4.27	34.5	25.99		
		0.001523	0.001068	0.00065	0.001292	0.001004	0.002095	0.00469	0.013457	0.000538		
		0.00139	0.001872	0.00131	0.003458	0.001835	0.002279	0.000788	0.004929	0.006649		
		0.002163	0.001779	0.001154	0.002429	0.001818	0.003131	0.000996	0.038032	0.000605		
		0.019998	0.034426	0.022424	0.036964	0.010276	0.037547	2.422255	0.018113	0.043412		
		0.022187	0.006965	0.005453	0.010578	0.021618	0.01372	0.016806	0.014604	0.018699		
		23	25.8	19.9	16.4	13.1	26.2	23.2	32.8	59.8		
		15.2	12.3	8.9	12.2	9.7	12.3	14.3	18.2	17.7		
		10.1	7.3	5.8	9	12.2	10.1	10	18.2	19.8		
		11.5	7.5	5.9	8.1	8.2	9	5.1	16.8	14.8		
		16.1	14.5	9.1	12.4	13.1	34.7	39.9	119.7	65.3		
		10.5	6.3	5	6.9	8	10.1	4.5	24.1	18.4		
		9	10	5.7	11.9	6.7	36.3	45.9	106.7	61		
		27.7	34.9	22.4	36.8	26.3	42.8	77.5	95.6	45.5		
		10	11.9	7	16	9.1	43.7	62.6	137	64.2		
		21.8	18.6	15	16.5	17.5	28	114.9	15.2	28.7		
		11.4	8.6	7.2	12.9	15.4	14	24.5	33	20.8		
		66.5	46.4	38.8	27.8	47.3	75.6	125.8	47.6	38.4		
		113.20	75.90	62.70	45.30	78.90	133.4	206.5	74.50	74.10		
		96.30	62.00	50.60	37.00	65.80	117.7	170.3	59.40	71.50		
		14.50	14.20	7.50	6.80	10.10	25	24.4	14.70	14.10		
		24.00	22.90	12.20	10.40	16.20	44.2	48.8	22.50	27.40		
		20.00	18.50	10.00	8.00	13.00	39.3	49.3	21.00	26.60		
		21.70	30.60	19.30	24.40	21.30	33.1	19.4	31.00	36.80		
		21.20	30.20	19.50	23.00	20.50	33.1	23.7	30.20	37.00		
-	3.8	20.70	29.80	19.70	21.70	19.70	33.4	28.9	35.40	37.20		
		1.00	0.30	0.50	0.63	0.80	0.32	0.20	0.25	--		
++	0.6	0.064901	0.034767	0.03532	0.03528	0.052886	0.026479	0.03311	0.03505	0.009209		
--	0.5	16.7867	37.65595	39.13161	37.28915	22.68007	35.58134	45.46986	70.92692	48.51047		
++	0.5	0.032412	0.017354	0.017643	0.017555	0.026364	0.013031	0.015681	0.014591	0.004559		

Literaturverzeichnis

- [1] Bronstein und Semendjajew: „Taschenbuch der Mathematik“, Verlag Harri Deutsch, 1989
- [2] Brunner R, Widder RA, Walter P, Lüke C, Godehardt E, Bartz-Schmidt KU, Heimann K, Borberg H: „Influence of membrane differential filtration on the natural course of age-related macular degeneration: a randomized trial“, *Retina*. 2000; 20(5): 483-91
- [3] Brunner R, Widder RA, Borberg H: „[Extracorporeal treatment procedures for selected ocular diseases]“, *Ophthalmologe*. 1999 Oct; 96(10): 679-82
- [4] Dobberstein H, Weinberger AW, Wolf S.: „[Fluorescein angiography in age-related macular degeneration]“, *Ophthalmologe*. 1998 Aug; 95(8): 581-96
- [5] Friedman, E.: „A hemodynamic model of the pathogenesis of age-related macular degeneration“, *Am J Ophthalmol*. 1997 Nov; 124(5): 677-82
- [6] Friedman, E.: „Update of the vascular model of AMD“, *Br J Ophthalmol*. 2004 Feb; 88(2): 161-3
- [7] Gerdzen I.: „Die photoelektrische Methode und das H₂-Clearance Verfahren zur Messung der regionalen zerebralen Durchblutung – Eine experimentell-methodische Vergleichsstudie an 10 Katzen“, *Dissertationsschrift 2003, Aachen*
- [8] Dokumentation des Savitzky-Golay-Filters von Matlab, 2003
- [9] Jähne B.: „Digitale Bildverarbeitung“, Springer-Verlag, 1991
- [10] Klingel R, Fassbender C, Fassbender T, Göhlen B: „Clinical studies to implement Rheopheresis for age-related macular degeneration guided by evidence-based-medicine“, *Transfus Apher Sci*. 2003 Aug; 29(1): 71-84
- [11] Matziolis, G.: „Untersuchungen zur Rolle von Endothelin beim Reperfusionsschaden der Leber unter Einsatz der ICG-Fluoreszenzphotometrie“, *Dissertationsschrift 2001, Aachen*

- [12] Pratt W. K.: „Digital Image Processing“, John Wiley & Sons, 1988
- [13] Pulido J, Sanders D, Winters JL, Klingel R: „Clinical outcomes and mechanism of action for rheopheresis treatment of age-related macular degeneration (AMD)“, *J Clin Apher.* 2005 Oct; 20(3): 185-94
- [14] Pulido JS: „Multicenter prospective, randomized, double-masked, placebo-controlled study of Rheopheresis to treat nonexudative age-related macular degeneration: interim analysis“, Multicenter Investigation of Rheopheresis for AMD (MIRA-1) Study Group, *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2002; 100: 85-106; discussion 106-7
- [15] Pulido JS, Sanders D, Klingel R: „Rheopheresis for age-related macular degeneration: clinical results and putative mechanism of action“, *Can J Ophthalmol.* 2005 Jun; 40(3): 332-40
- [16] Sarks JP, Sarks SH, Killingsworth MC: „Evolution of geographic atrophy of the retinal pigment epithelium“, *Eye.* 1988; 2 (Pt 5): 552-77
- [17] Scheffler, A.: „Fluoreszenzperfusographische Erfassung kutaner Mikrozirkulationsstörungen bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit Methodische Grundlagen, pathophysiologische Ergebnisse und klinische Anwendungen“, Habilitationsschrift 1993, Aachen
- [18] Spellerberg M.: „Perfusographische Dokumentation der Mikrozirkulationsstörungen beim Verbrennungstrauma mittels Indocyanin-Grün-Angiographie“, Dissertationsschrift 2004, Aachen
- [19] Zierler K.: „Indicator dilution methods for measuring blood flow, volume, and other properties of biological systems: a brief history and memoir“, *Ann Biomed Eng.* 2000 Aug; 28(8): 836-48
- [20] Zurmühl R.: „Praktische Mathematik für Ingenieure und Physiker“, Springer-Verlag, 1965

Danksagung

Herrn Professor Dr. med. Holger Schmid-Schönbein danke ich für seine Betreuung als Doktorvater. Durch seine beständige Förderung und große wissenschaftliche Erfahrung legte er den Grundstein zu einer erfolgreichen Arbeit.

Herrn Professor Dr. med. Peter Walter danke ich für die Übernahme des Koreferats.

Herrn Dr. med. Thomas Kirschkamp danke ich für die kollegiale Zusammenarbeit.

Herrn Professor Dr.-Ing. Dr. hc. Vladimir Blazek, Dipl.-Ing. Markus Hülsbusch und cand. ing. Nikolai Blanik vom Institut für Hochfrequenztechnik danke ich für die stets konstruktive und kreative Zusammenarbeit.

Schließlich möchte ich allen danken, die durch ihre Unterstützung zum Gelingen dieser Arbeit beitrugen.

Erklärung zur Datenaufbewahrung

Hiermit erkläre ich, dass die dieser Dissertation zu Grunde liegenden Originaldaten im Institut für Physiologie der RWTH-Aachen hinterlegt sind.

Lebenslauf

Am 08.05.68 wurde ich als Sohn von Monika Jäger, geb. Plum (Verwaltungsangestellte) und Bernd Jäger (Diplom-Ingenieur der Elektrotechnik) in Jülich geboren. Ich habe eine 3 Jahre jüngere Schwester (zunächst Kommunikationselektronikerin, jetzt Diplomsozialpädagogin).

Nach der Grundschule (GGs-Süd in Jülich, 1974–1978) besuchte ich das Gymnasium Zitadelle Jülich (1978–1988).

1988–1989 leistete ich beim Flugkörpergeschwader Geilenkirchen Wehrdienst.

Ab Wintersemester 1989/90 studierte ich Physik an der RWTH Aachen. Im Sommersemester 1996 erlangte ich mein Diplom.

Ab Dezember 1996 bis August 2002 war ich im Klinikum Aachen am Institut für Physiologie im Bereich digitaler Bildverarbeitung beschäftigt. Ich leitete die Physiologiepraktika Hämodynamik und Kreislauf und das Seminar Messtechnik und arbeitete an der Konservierung von Blut. Um die Klausurerstellung und -auswertung zu automatisieren, habe ich ein Klausurprogramm entwickelt. Zusätzlich unterrichtete ich von März bis Juli 2002 am Thomas-Eber-Berufskolleg in Euskirchen Mathematik und Physik.

Von September 2002 bis Juli 2008 arbeitete ich als Lehrer am Berufskolleg Bocholt-West und erhielt als Seiteneinsteiger die Lehrbefähigung für die Fakultas Physik und Technische Informatik. Seit August 2008 arbeite ich am Berufskolleg für Technik in Düren. Ich unterrichte die Fächer Physik, Mathematik, Elektrotechnik und verschiedene Fächer der Informatik bzw. Digitaltechnik.

