

# Progressionsrisiko früher Altersabhängiger Makuladegeneration anhand der Fundusautofluoreszenzmessung

## **Dissertation**

zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. med.

an der medizinischen Fakultät

der Universität Leipzig

### **eingereicht von:**

David Alexander Peters

geboren am 07.09.1987 in Neuwied/ Rhein

### **angefertigt an der:**

Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde der Universität Leipzig

Betreuer: Prof. Dr. med. Peter Wiedemann, PD Dr. med. F. M. Rasche

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrades vom: 16.12.2014

Dekan: Prof. Dr. med. Michael Stumvoll  
1. Gutachter: Prof. Dr. med. Jens Dawzynski  
2. Gutachter: Prof. Dr. Dr. Sebastian Wolf

Tag der mündlichen Prüfung: 26.06.2014

**Für meine Familie**

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	I
<b>Bibliografische Beschreibung</b> .....	III
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	IV
<b>1 Einleitung</b> .....	1
1.1 Das Krankheitsbild der AMD .....	1
1.2 Pathogenese der AMD .....	4
1.3 Risikofaktoren .....	5
1.4 Epidemiologie .....	7
1.5 Aktualität des Krankheitsbildes / Notwendigkeit von Screeningverfahren .....	8
1.6 Drusen .....	9
1.7 Fundus Autofluoreszenz und AMD .....	12
<b>2 Aufgabenstellung</b> .....	15
<b>3 Materialien und Methoden</b> .....	16
3.1 Einschlusskriterien/ Ausschlusskriterien .....	16
3.2 Vorgehensweise .....	16
3.3 Technische Umsetzung .....	17
3.3.1 Fundus Fotografie .....	17
3.3.2 Konfokale Scanning Laser Ophthalmoskopie (cSLO) .....	17
3.3.3 Fundus Autofluoreszenz (FAF) .....	18
3.4 Autofluoreszenz-Mustertypen .....	19
3.4.1 Minimal Change Pattern .....	20
3.4.2 Reticular Pattern .....	21
3.4.3 Lace-Like Pattern .....	21
3.4.4 Patchy Pattern .....	22
3.4.5 Speckled Pattern .....	23
3.5 Statistische Methoden .....	24
<b>4 Ergebnisse</b> .....	25
4.1 Demographische Merkmale der Patienten .....	25
4.2 Ergebnisse zur Baseline .....	25
4.2.1 Muster bei Baseline .....	25
4.2.2 Partneraugen unilateraler später AMD .....	27
4.3 Dokumentierte Veränderungen .....	28

4.4	Entwicklung einer GA .....	31
4.4.1	Progressionswahrscheinlichkeiten zu GA .....	31
4.4.2	Progressionsgeschwindigkeiten zu GA .....	34
4.4.3	Progressionswahrscheinlichkeit der GA-Partneraugen zu GA .....	36
4.4.4	Progressionsgeschwindigkeit der GA-Partneraugen zu GA .....	39
4.5	Entwicklung einer CNV .....	40
4.5.1	Progressionswahrscheinlichkeiten zu CNV .....	40
4.5.2	Progressionsgeschwindigkeiten zu CNV .....	43
4.5.3	Progressionswahrscheinlichkeit der CNV-Partneraugen zu CNV .....	45
4.5.4	Progressionsgeschwindigkeit der CNV-Partneraugen zu CNV .....	47
4.6	Zeitliche Entwicklung von GA und CNV .....	48
<b>5</b>	<b>Diskussion und Schlussfolgerung .....</b>	<b>53</b>
5.1	Diskussion über die FAF im Rahmen der AMD .....	53
5.2	Diskussion der Ergebnisse zu Baseline und des Follow-Up .....	54
5.3	Diskussion über die Entwicklung von GA .....	55
5.3.1	Progressionswahrscheinlichkeiten zu GA .....	55
5.3.2	Progressionsgeschwindigkeiten zu GA .....	58
5.3.3	Progressionswahrscheinlichkeit der GA-Partneraugen zu GA .....	59
5.3.4	Progressionsgeschwindigkeit der GA-Partneraugen zu GA .....	61
5.4	Diskussion über die Entwicklung von CNV .....	61
5.4.1	Progressionswahrscheinlichkeiten zu CNV .....	61
5.4.2	Progressionsgeschwindigkeiten zu CNV .....	64
5.4.3	Progressionswahrscheinlichkeit der CNV-Partneraugen zu CNV .....	64
5.4.4	Progressionsgeschwindigkeit der CNV-Partneraugen zu CNV .....	65
5.5	Diskussion über die zeitliche Entwicklung von GA & CNV .....	66
5.5.1	Betrachtung des zeitlichen Eintritts .....	66
5.5.2	Eintritt später AMD in Altersklassen .....	66
5.6	Schlussfolgerung .....	68
5.7	Neue Studien .....	69
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>71</b>
<b>7</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>73</b>
<b>8</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>83</b>
A	Tabellenverzeichnis .....	83
B	Abbildungsverzeichnis .....	84
	<b>Danksagung .....</b>	<b>85</b>
	<b>Erklärung .....</b>	<b>86</b>
	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>87</b>

## **Bibliografische Beschreibung**

David Alexander Peters

### **Progressionsrisiko früher Altersabhängiger Makuladegeneration anhand der Fundusautofluoreszenzmessung**

Universität Leipzig, Dissertation

72 S., 126 Lit., 27 Abb., 13 Tab.

Referat:

Für das Krankheitsbild der Altersabhängigen Makuladegeneration (AMD), welches der häufigste Grund für Erblindung in der westlichen Welt darstellt, ist es erstrebenswert, noch im asymptomatischen Frühstadium der Erkrankung eine Untersuchungsmethode anwenden zu können, die eine prognostische Aussage über das weitere Fortschreiten der Erkrankung zum symptomatischen Spätstadium erlaubt. Die Konfiguration von Drusen, die mit der nicht-invasiven Methode der Fundusautofluoreszenz-Messung visualisiert werden können, scheint von prognostischer Aussagekraft zu sein. Fünf verschiedene Mustertypen lassen sich in der Fundusautofluoreszenz-Messung klar voneinander abgrenzen. Die These, dass das jeweilige Zustandekommen der einzelnen Muster auf unterschiedlichen Mechanismen beruht, führte zu der Annahme, dass das Vorhandensein eines bestimmten Musters zum Zeitpunkt früher asymptomatischer AMD eine Aussage über das klinische Fortschreiten der Krankheit erlaubt. Es wurden über einen Zeitraum von zehn Jahren 101 Patienten untersucht, welche mindestens in einem Auge die Frühform der AMD aufwiesen und der klinische Verlauf dokumentiert. In einer retrospektiven Analyse konnte gezeigt werden, dass das *lace-like pattern* einen Risikofaktor zur Ausbildung der geografischen Atrophie darstellt. Bei der choroidalen Neovaskularisation scheinen Drusen für die Ausbildung dessen nicht hauptverantwortlich zu sein, allenfalls die oberhalb der RPE lokalisierten retikulären Drusen können damit in Verbindung gebracht werden.

## Abkürzungsverzeichnis

A2-E	N-Retinylidin-N-Retinylethanol-Amin
AF	Autofluoreszenz
AMD	engl.: age related macular degeneration
AREDS	engl.: age related eye disease study
ARM	engl.: age related maculopathy
ARMD	engl.: age related macular disease
ARMS2	engl.: age related maculopathy susceptibility protein 2
BlamD	engl.: basal laminar deposits
C3	engl.: complement component 3
CCR3	engl.: C-C chemokine receptor type 3
CFH	engl.: complement factor H
CNV	Choroidale Neovaskularisation
cSLO	engl.: confocal scanning laser ophthalmoscope
FAD	Flavin-Adenin-Dinukleotid
FAF	Fundus Autofluoreszenz
FAM	Fundusautofluoreszenzstudie bei altersbedingter Makuladegeneration
IFAG	engl.: international fundus autofluorescence classification group
IS-OS	engl.: inner segment – outer segment (= Photorezeptorschicht)

GA	Geographische Atrophie
HDL	engl.: high density lipoprotein
HEYEX	engl.: Heidelberg Eye Explorer
HRA	Heidelberg Retina Angiograph
LF	Lipofuszin
NAD	Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid
NRW	Nordrhein-Westfalen
OCT	engl.: optical coherence tomography (= optische Kohärenztomografie)
OR	griech.: odds ratio
PED	engl.: pigment epithelium detachment (= Pigmentepithelabhebung)
PEDF	engl.: pigment epithelium derived factor
pH	lat.: potentia Hydrogenii
RAR	engl.: retinoic acid receptor
RPE	engl.: retinal pigment epithelium (= retinales Pigmentepithel)
RPD	Retikuläre Pseudodrusen
SD	engl.: standard deviation (= Standardabweichung)
SNP	engl.: single nucleotide polymorphism
VEGF	engl.: vascular endothelial growth factor



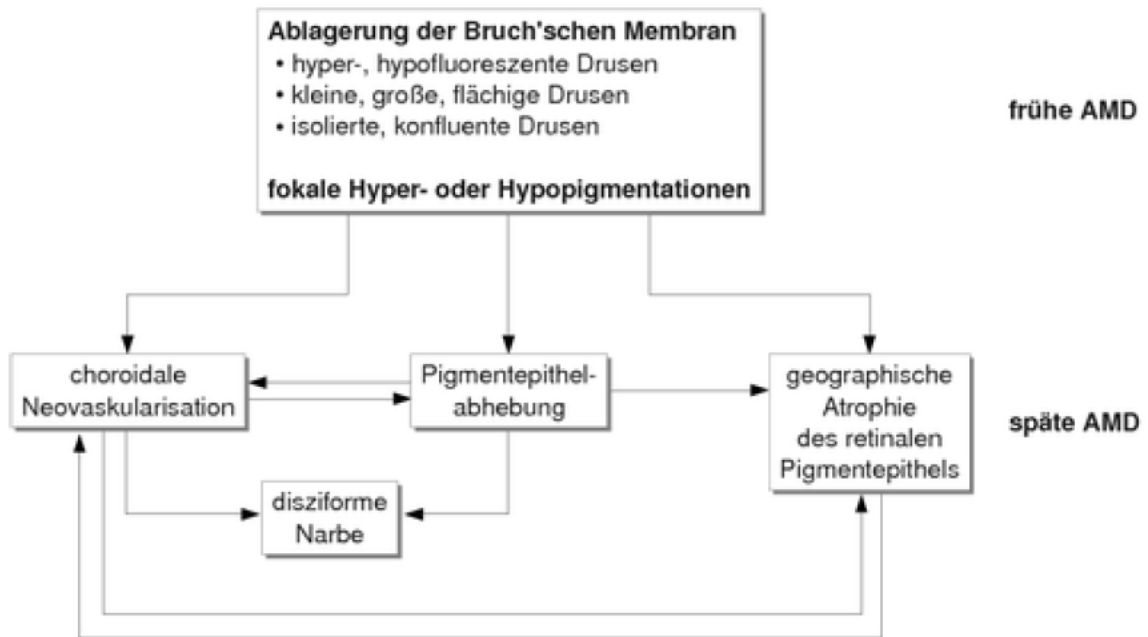
# 1 Einleitung

## 1.1 Das Krankheitsbild der AMD

Die Altersabhängige Makuladegeneration (AMD) ist definiert als altersbedingte Erkrankung der Makula, dem Punkt des schärfsten Sehens, die sich nach dem 50. Lebensjahr ausprägen kann. Dabei wird im klinischen Bild zwischen einer Früh- und einer Spätform unterschieden. Nachdem die Frühform noch lange asymptomatisch ist, kommt es in der späten AMD zuerst zu Störungen des Kontrastsehens und des Farbempfindens, bevor schließlich die Sehschärfe abnimmt. Die Verminderung des Sehvermögens korreliert mit dem Verlust an Lebensqualität, alltägliche Aktivitäten wie Lesen oder Autofahren sind für die Betroffenen fortan nicht mehr möglich. Vor allem leiden die Patienten am Verlust ihrer Unabhängigkeit (Mitchell et al. 2008). Die Frühform der AMD ist durch Ablagerungen in Form von Drusen gekennzeichnet. Die Spätform der AMD kann sowohl trocken als geographische Atrophie (GA) der Pigmentepithelzellen im Makulabereich als auch feucht, das heißt mit Ausbildung von Gefäßneubildungen (choroidale Neovaskularisation, CNV) auftreten. Das Sehvermögen wird durch Vorhandensein von CNV im Allgemeinen stärker und schneller beeinträchtigt als durch GA, allerdings können beide Spätformen in einer Erblindung des Patienten gipfeln.

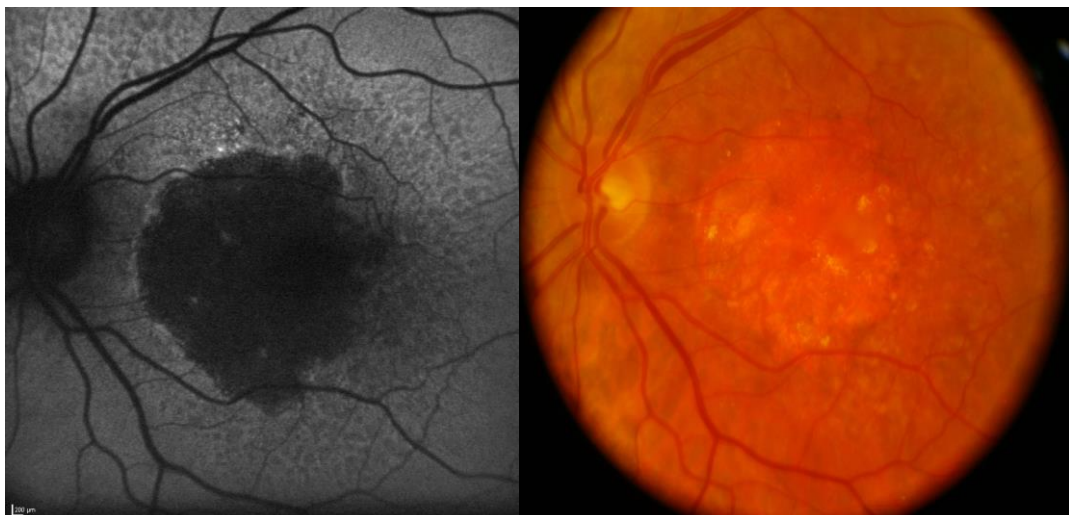
Das Wisconsin-Grading-System zeigt jene Gesichtspunkte auf, nach welchen sich das Vorliegen einer AMD definiert (Klein et al. 1991). Dies dient als Grundlage, um Stadium und Ausprägung der AMD klassifizieren zu können. Die gleichzeitige Anwesenheit weicher Drusen und Pigmentaberrationen (erhöhte oder verminderte Pigmentierung) oder die Gegenwart lediglich großer Drusen ( $>125\ \mu\text{m}$ ), die sich über ein Areal  $>500\ \mu\text{m}$  verteilen, wird als Grundlage für die Diagnosestellung einer frühen AMD angewendet. Drusen, vorwiegend RPE-Abbauprodukte auf der Bruch'schen Membran, sind die primäre Manifestationsform der frühen AMD (Bird et al. 1995). Eine späte AMD ist im Falle der trockenen Form durch Gegenwart einer GA oder einer druseninduzierten Pigmentepithelabhebung (PED) definiert, die feuchte Form zeichnet sich durch prä- oder subretinale Hämorrhagie sowie Ödem aus Gefäßneubildungen im Rahmen von CNV aus. Endstadium der AMD, sowohl für die feuchte als auch für die trockene Form, ist die disziforme Narbe.

Die folgende Abbildung gibt einen Überblick über das Krankheitsbild der AMD:

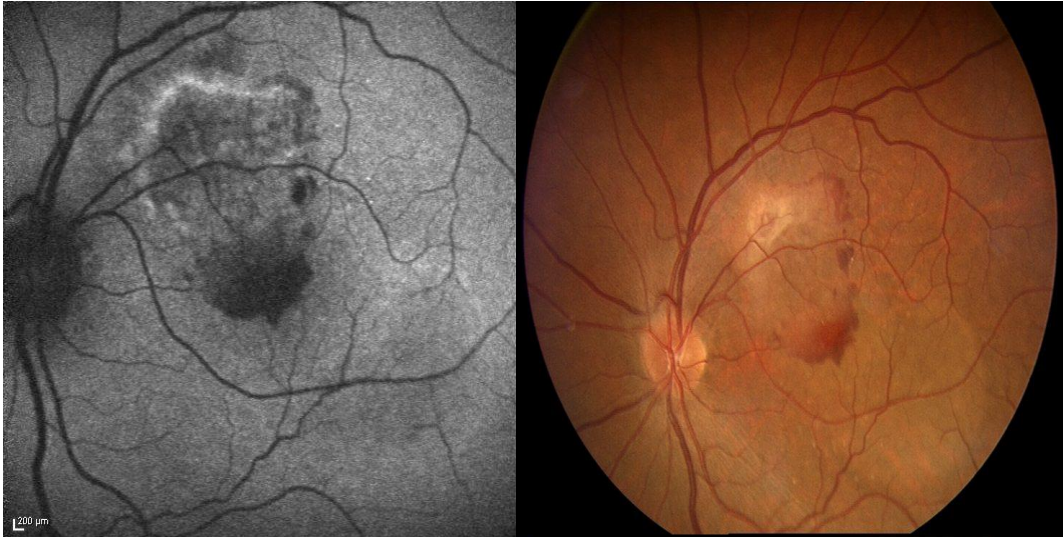


**Abbildung 1: Übersichtsschema der Altersabhängigen Makuladegeneration**  
(Schmitz-Valckenberg et al. 2002, modifiziert nach Pauleikhoff et al. 1997)

Das folgende Bildmaterial stammt aus der HEYEX Datenbank der Augenklinik des Universitätsklinikums Leipzig.



**Abbildung 2: Geografische Atrophie**



**Abbildung 3: Choroidale Neovaskularisation**

Eine aktuelle Veröffentlichung eines Komitees von Experten prangert die Inkonsistenz der wissenschaftlichen Terminologie im Kontext der AMD an und stellt die Weichen für eine sinnvollere Klassifikation dieses Krankheitsbildes, woran sich auch diese Arbeit orientieren wird. Demnach soll in der Frühform der Erkrankung nicht von einem trockenen Zustand gesprochen, sondern lediglich die GA als die trockene Spätform und die CNV als die feuchte Spätform bezeichnet werden. Zudem sollen die Begriffe ARM oder ARMD nicht mehr benutzt und nur noch einheitlich mit dem Terminus AMD gearbeitet werden. Die wichtigste Neuerung betrifft die klinische Klassifikation der AMD: Personen mit kleinen Drusen ( $<63 \mu\text{m}$ ), auch *drupelets* genannt, sollten nicht als erkrankt angesehen werden, sondern seien dem normalen Alterungsprozess unterzuordnen; Personen mit mittelgroßen Drusen ( $\geq 63 - <125 \mu\text{m}$ ) ohne Pigmentaberrationen seien der frühen AMD zuzuordnen; Personen mit großen Drusen ( $\geq 125 \mu\text{m}$ ) und/ oder Pigmentaberrationen wären dann der neu definierten Klasse der intermediären AMD zuzuordnen und Personen mit GA oder CNV gehörten dann der späten AMD an (Ferris et al. 2013).

## 1.2 Pathogenese der AMD

Bei der Pathogenese der AMD spielen zahlreiche Faktoren eine tragende Rolle:

Im Laufe des Lebens akkumulieren in den Pigmentepithelzellen der Makula Stoffwechselprodukte durch Phagozytose der äußeren Segmente der Photorezeptoren, vor allem Lipofuszin (LF) (Delori et al. 1995). LF ist potenziell toxisch und vor allem in Lysosomen der RPE-Zellen (Kohno et al. 1982), der Bruch-Membran (Marmorstein et al. 2002), in Mikroglia des Sub-RPE-Raumes sowie perivaskulär auffindbar (Xu et al. 2008). Ab einer bestimmten Konzentration setzt die Toxizität des LF ein und es kommt zum Zell-Tod der RPE-Zellen.

A2-E ist ein Bestandteil des LF, welches in der Lage ist, die Wirkweise von Lysosomen zu inhibieren, indem A2-E die lysosomalen Protonenpumpen hemmt. Dadurch kommt es zu einem Anstieg des pH-Wertes und folglich zu einem Funktionsverlust lysosomaler Enzyme (Bergmann et al. 2004; Holz et al. 1999). Dies bedingt unter anderem eine Einlagerung der nicht mehr komplett abbaubaren Photorezeptor-Membranen in die innere Kollagen-Schicht der Bruch-Membran, wo sie zusammen mit weiteren Komponenten akkumulieren und in ihrer gesamten Konfiguration als Drusen bezeichnet werden (Bressler et al. 2005). Dieser erste Prozess der Drusen-Entstehung wurde von der Hageman-Gruppe als *nucleation stage* bezeichnet, in der sich ein Kern aus akkumulierten RPE-Zellabfällen und von dendritischen Zellen stammenden Material unterhalb der RPE bildet. Um diesen Kern werden in der folgenden *maturation stage* Drusen-assoziierte Bestandteile angelagert (Hageman et al. 2001).

Eine zentrale Rolle in der Pathogenese der AMD spielt ein Prozess chronischer Inflammation, welcher ausschlaggebend vom Komplement-System ausgeht (Anderson et al. 2002). Das Komplementsystem und dessen Rolle in der Pathogenese der AMD ist derzeit ein intensiv erforschtes Gebiet, wovon sich Möglichkeiten neuer Therapieansätze erhofft werden (Ambati et al. 2013).

Das bereits angesprochene A2-E ist auch ein Aktivator des *retinoic acid receptor* (RAR) und somit auch bei der Ausbildung der feuchten AMD beteiligt. Es führt zu einer vermehrten Expression von VEGF und somit zu choroidaler Neovaskularisation (Iriyama et al. 2008). Eine vermehrte Expression des Chemokin-Rezeptors CCR3 ist ein spezifischer Risikofaktor für die Ausbildung einer CNV (Wang et al. 2011).

Spezifisch für den Fall der GA wurde entdeckt, dass das an der Transkription beteiligte Enzym DICER1 in der RPE von Patienten mit GA stark reduziert vorkommt und dass der Verlust dieses Enzyms eine Degeneration der RPE zur Folge hat (Kaneko et al. 2011).

Die Pathogenese der AMD umfasst also eine noch nicht gänzlich entschlüsselte Kaskade aus verringerter Phagozytosefähigkeit der RPE, oxidativem Stress, Inflammation, Vorhandensein protektiver oder toxischer Proteine, Neovaskularisation und Lipid-Ansammlungen, was zur Degeneration des RPE sowie der sensorischen Retina führt. Dies kann dann in seiner Spätform in einem klinischen Visusverlust münden (Bergmann et al. 2004; Beatty et al. 2000; Edwards et al. 2005). Hierbei ist zu bemerken, dass die Säulen dieser Kaskade durch die im Folgenden benannten genetischen oder umweltassoziierten Einflüssen in ihrer Ausprägung bestärkt werden können.

### 1.3 Risikofaktoren

Die Risikofaktoren für eine Ausbildung einer AMD werden in internale und externale Faktoren unterteilt.

Internale Risikofaktoren:

- Alter: Der Terminus der Altersabhängigen Makuladegeneration grenzt diese Erkrankung einerseits auf eine Personengruppe älter als 50 Jahre ein und zeigt zugleich auf, dass diese Erkrankung durch das Altern den größten Risikofaktor erfährt (Evans 2001; Klein et al. 2007). Angaben über Prävalenzen dieser Erkrankung in verschiedenen Altersgruppen finden sich ausführlich im Kapitel Epidemiologie (siehe 1.4).
- Genetische Polymorphismen: Komplementfaktor H (CFH) sowie die Hilfsfaktoren B und C3 verschärfen chronische Inflammationsprozesse, bei welchen die Retina in der klinischen Manifestation offenbar eine Prädilektionsstelle darstellt (Charbel Issa et al. 2005; Scholl et al. 2008). Zusätzlich wird der Polymorphismus des ARMS2-Gens mit einem erhöhten Risiko für AMD in Verbindung gebracht (Yang et al. 2006). Die Gendefekte

von CFH, C3 und ARMS2 erhöhen die Suszeptibilität für AMD, haben allerdings keinen Einfluss auf die Progredienz der Erkrankung (Scholl et al. 2009).

- Positive Familienanamnese: Geschwister eines AMD-Erkrankten haben eine Odds Ratio von 8,2 für RPE-Hyperpigmentierung, eine OR von 10,3 für CNV sowie eine OR von 4,8 für eine frühe AMD (Klaver et al. 1998).
- Ethnischer Volksstamm: Weiße Völker zeigen die höchste Prävalenz an AMD, gefolgt von Chinesen, Hispanoamerikanern und Schwarzen, deren Prävalenz weniger als halb so groß wie die weißer Völker ist (Klein et al. 2006; Jampol und Tielsch 1992). In den USA, Australien oder den Niederlanden überwiegt bei später AMD der Anteil von CNV, hingegen überwiegt in Island, Norwegen oder Grönland vor allem die GA (Andersen et al. 2008; Bjornsson et al. 2006).
- Geschlecht: Frauen besitzen vor Eintritt der Menopause einen natürlichen Schutz und sind danach demselben Risiko für AMD ausgesetzt wie Männer (Gao et al. 2001; Haan et al. 2006).
- Ungeklärt ist die Rolle von  $\beta$ -Amyloid, Amyloid P und Apolipoprotein E, Bestandteile der neurodegenerativ entstehenden Plaques bei Morbus Alzheimer, die in Drusen detektiert worden sind (Johnson et al. 2002). Jedoch können einigen ihrer toxischen Oligomere klare Rollen in der Pathogenese der AMD zugewiesen werden (Luibl et al. 2006).

### Externale Risikofaktoren:

- Rauchen verringert die Antioxidantien im Körper, vermindert die Pigmentierung der Makula, aktiviert das Immunsystem, reduziert den choroidalen Blutfluss und fördert die Angiogenese (Thornton et al. 2005; Klein et al. 2010; Pryor et al. 1983).
- Bei Zustand nach einer Katarakt-Operation weisen Patienten, wahrscheinlich aufgrund postoperativer Inflammationsprozesse, ein dreifach erhöhtes Risiko für GA und ein vierfach erhöhtes Risiko für CNV auf. Die Progredienz der AMD ist hier beschleunigt (Klein et al. 2002b; Wang et al. 2003).
- Kontrovers diskutiert werden die möglichen Risikofaktoren erhöhter Blutdruck, Diabetes mellitus, Arteriosklerose, Hörbeeinträchtigung oder erhöhtes HDL (Vingerling et al. 1995; Klein et al. 2005; Klein et al. 2010).

### 1.4 Epidemiologie

Die AMD hat eine weltweite Prävalenz von 25 bis 30 Millionen Menschen und pro Jahr werden ca. 500.000 Neuerkrankungen diagnostiziert. In Deutschland sind ca. 4,5 Millionen Menschen von diesem Krankheitsbild betroffen (AMD Alliance International). Die AMD wird für 50% aller Erblindungen in Deutschland verantwortlich gemacht. Die Inzidenz der Erkrankung liegt derzeit bei 5.6/100.000 und es wird vermutet, dass die Inzidenz bis zum Jahr 2030 bis zu 9.5/100.000 und somit auch die Anzahl neuer Erblindungen ansteigen wird (Finger et al. 2011). Dieses Erkenntnis deckt sich mit Untersuchungen aus den USA, wo die Prävalenz der diagnostizierten AMD jedwedem Krankheitsfortschritts im Jahre 2010 bei 10 Millionen Menschen lag und statistischen Auswertungen zufolge wird sie bis in das Jahr 2050 auf das Doppelte, also 20 Millionen, ansteigen (Rein 2009).

Bei epidemiologischen Angaben wird zumeist zwischen der frühen und der späten AMD unterschieden, da vor allem die Spätform für Beeinträchtigung des Sehvermögens verantwortlich ist. Aufgrund dessen werden viele Frühformen der AMD wegen nicht vorhandener Klinik nicht diagnostiziert, sodass internationale Studien bei der Prävalenz der frühen AMD bei 70 - 79 Jahre alten Patienten zwischen 8,4% (Mitchell et al. 1995) und 29,6% divergieren (Klein et al. 1992). Ein weiterer Grund für die großen Unterschiede weltweit ausgewerteter Prävalenzen sind die verschiedenen Suszeptibilitäten bestimmter ethnologischer Volksgruppen (Choudhury et al. 2011; Klein et al. 2006; Bressler 2008), wobei man tendenziell festhalten kann, dass weiße Volksstämme eine höhere Suszeptibilität für AMD aufweisen, als stärker pigmentierte Volksstämme (Klein et al. 2006; Klein 1999).

Die Spätform der AMD betreffend divergieren die Studien nicht so stark wie bei der Frühform. Eine aktuelle Meta-Analyse fasste die epidemiologischen Daten von 25 Studien zusammen und errechnete somit gemittelte Prävalenzen, die aus vorwiegend westeuropäischen Studien stammten. Dabei ergab sich eine Prävalenz von 1,4% bei 70-Jährigen, 5,6% bei 80-Jährigen und 20% bei 90-Jährigen (Rudnicka et al. 2012). Dies deckt sich auch mit einer westeuropäischen Studie, die für die Personengruppe älter als 85 Jahre eine zehnfach höhere Prävalenz der späten AMD als bei Personen zwischen 70-74 angibt (Jonasson et al. 2011). Das ist darauf zurückzuführen, dass die Inzidenz ab dem 65. Lebensjahr steil ansteigt (Klein et al. 2006).

Eine 14-jährige europäische Studie postulierte für Personen zwischen 60 und 80 Lebensjahren eine nicht-kumulative Inzidenz der frühen AMD von 38% und von 17% bei später AMD (Buch et al. 2005).

Bezüglich der Inzidenzen der Subtypen später AMD, respektive CNV und GA, ist die Studienlage sehr divergent in Bezug auf verschiedene Altersgruppen sowie den ethnischen Hintergrund (Jonasson et al. 2011; Augood 2006; Munoz 2005; Krishnan et al. 2010). Einheitlichkeit gibt es in dem Aspekt, dass ab einem Alter über 85 Jahre die Inzidenz von GA stets höher ist als von CNV, in einer groß angelegten 15-jährigen amerikanischen Studie sogar um das Vierfache. Zudem wurde die kumulative 15-Jahres-Inzidenz von GA bei Personen mit früher AMD zwischen 43 und 86 Jahren mit 14% angegeben (Klein et al. 2007).

Die häufig diskutierte Hypothese, das männliche Geschlecht sei ein Risikofaktor für die Ausbildung der AMD und somit seien Männer weltweit stärker betroffen (Choudhury et al. 2011; Mitchell et al. 2002) konnte an anderer Stelle keine Bestätigung finden (Klein et al. 2006).

In dieser Arbeit nehmen die bei der Pathogenese der AMD beteiligten Drusen eine zentrale Rolle ein. Die Beaver Dam Study zeigte, dass die Prävalenz großer weicher Drusen in den USA bei Patienten zwischen 43-54 Jahren bei nur 2% liegt, bei über 75-Jährigen allerdings bei 24%, was in direkten Zusammenhang mit dem steilen Anstieg der Inzidenz im Alter gebracht wird (Klein et al. 2002a).

### **1.5 Aktualität des Krankheitsbildes / Notwendigkeit von Screeningverfahren**

Während in den meisten Industrienationen die Geburtenraten zurückgegangen sind, werden die Menschen durchschnittlich immer älter. Nach Angaben des statistischen Bundesamtes wird der Anteil der über 60-Jährigen in den Jahren 2009 bis 2020 von 25,9% auf 30,5% steigen, im Jahre 2030 wären es dann schon 36,2%. Mehr denn je rücken Alter-assozierte Erkrankungen in den Fokus des gesellschaftlichen und somit auch des wissenschaftlichen Interesses. Hierdurch wird, wie in vielen anderen Gebieten auch, in der Medizin die Notwendigkeit des Handelns evident. Aufgrund dessen ist die altersabhängige Makuladegeneration eine immer mehr an Bedeutung gewinnende Erkrankung.



Im höheren Alter wird der menschliche Körper nicht nur anfälliger für kardiovaskuläre Erkrankungen, Infektionen und Malignome, sondern er sieht sich auch zusehends degenerativer Geschehnisse ausgesetzt.

In den Industrienationen ist die AMD heute der Hauptgrund für Neuerblindungen (Delori et al. 1995; Bressler et al. 2005). In Nordrhein-Westfalen, dem bevölkerungsdichtesten Bundesland Deutschlands, hat die Universität Bonn erst kürzlich ermittelt, dass etwa 41% der in NRW diagnostizierten Erblindungen auf AMD zurückzuführen sind, 15% der Erblindungen entstand durch ein Glaukom und 10% durch eine diabetische Retinopathie (Mennel et al. 2005).

Mehr denn je ist es erstrebenswert, die Krankheit der AMD vollständig zu verstehen und den Übergang von früher AMD zu später AMD abbremsen oder gar vereiteln zu können, um die Lebensqualität einer immer größer werdenden Patientengruppe zu erhalten.

### **1.6 Drusen**

Drusen sind Lipidablagerungen in der Retina, denen in der Pathogenese der AMD eine führende Rolle zukommt und somit pathognomonisch für dieses Krankheitsbild sind (siehe Kapitel 1.2).

Weiche Drusen wurden 1973 erstmals mit AMD in Verbindung gebracht. Damals kam man bereits zu der Erkenntnis, dass große Drusen die Progredienz von früher zu später AMD beschleunigen (Gass 1973). Es gilt als gesichert, dass die Anwesenheit großer Drusen ein erhöhtes Risiko für die Ausbildung einer frühen AMD und der Progredienz zur trockenen sowie zur feuchten Spätform darstellt (Smiddy und Fine 1984; Bressler et al. 1988; Abdelsalam et al. 1999). Dennoch ist die Rolle der Drusen in der Pathogenese der AMD noch nicht geklärt. Drusen sind jedoch von prägnanter diagnostisch-prognostischer Bedeutsamkeit, da sie Biomarker der sich im Zuge der AMD abwickelnden inflammatorischen Prozesse sind (Hageman et al. 2001).

Drusen bestehen zum größten Teil aus Lipiden (vor allem verestertes Cholesterol, Phosphatidylcholine und auch unverestertes Cholesterol), Kohlenhydraten, Zink, etwa 150 Proteinen (u.a. Vitronectin), den Apolipoproteinen E und B, Amyloid P

sowie einer Großzahl von Komplementfaktoren (Pauleikhoff et al. 1992; Wang et al. 2010; Curcio et al. 2009; Johnson et al. 2002).

Diese Drusen liegen, bis auf eine Ausnahme, in der inneren kollagenen Schicht der Bruch Membran. Die Bruch Membran weist eine Fünfschichtung auf: Basallamina der RPE, die innere kollagene Schicht, die elastische Schicht, die äußere kollagene Schicht und die Basallamina der Choriokapillaris.

Durch verschiedene Modi der Bildgebung sowie histologische Untersuchungen konnten Unterschiede der Drusenherde in Form, Größe und Lokalisation aufgezeigt werden. Khanifar hat mit der optischen Kohärenztomografie (OCT) 17 verschiedene Drusen-Typen bestimmt (Khanifar et al. 2008), jedoch scheinen nur 5 in direkten Zusammenhang mit AMD gebracht werden zu können: Weiche Drusen, *basal linear drusen*, *basal laminar drusen*, harte Drusen und retikuläre Drusen.

Weiche Drusen zeigen in ihrer Größe eine ausgeprägte Variabilität (60 bis >100  $\mu\text{m}$ ), besitzen eine gelb-weißliche Farbe und sind von kuppelförmiger Gestalt. Große weiche Drusen gelten als die eigentlichen Biomarker der AMD (Hageman et al. 2001). Die im Bereich der Makula auffindbaren weichen Drusen sind im Krankheitsverlauf in einem stetigen Umbau und deshalb viel instabiler als die peripher auffindbaren weichen Drusen, welche nicht unmittelbar in die Krankheitsprogression mit eingebunden sind (Rudolf et al. 2008).

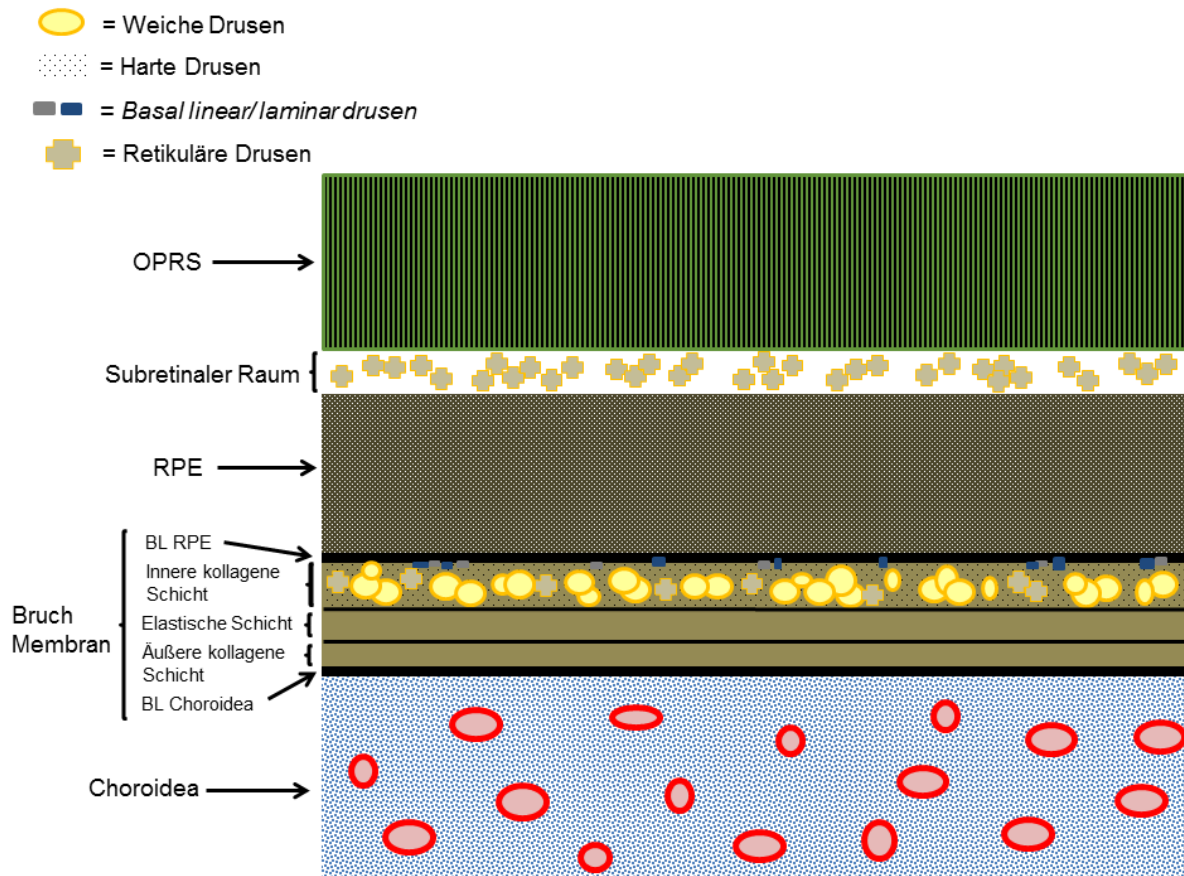
*Basal linear drusen* und *basal laminar drusen (cuticular drusen)* sind kleine, dicht gepackte, granuläre Ablagerungen auf der Basalmembran der RPE bzw. Verdickungen derselben und werden als Vorläufer-Veränderungen angesehen (Green 1999), die in der Fundus Autofluoreszenz als „Sternenhimmel-Muster“ wahrgenommen werden können und sich vornehmlich im Bereich der Makula befinden (Rudolf et al. 2008).

Retikuläre Drusen werden auch als *subretinal drusenoid deposits* oder Pseudodrusen bezeichnet (Zweifel et al. 2010). Sie sind polymorphe, hell-graue Gebilde, die aufgrund ihrer örtlichen Orientierung zueinander als retikulär bezeichnet

werden. Der Begriff Pseudodrusen rührt daher, dass der Begriff Drusen ursprünglich nur jenen lipidhaltigen Gebilden vorbehalten war, die unterhalb der RPE lokalisiert sind, was bei diesen größtenteils oberhalb der RPE liegenden retikulären Drusen nicht der Fall ist. Diese Abgrenzung ist nicht sinnvoll, da alle beschriebenen Formen aus denselben Bestandteilen zusammengesetzt sind und die unterschiedlich gemessenen Absorptionsmaxima bei der Fundus Autofluoreszenz lediglich auf verschiedene Grade der Dichte zurückzuführen sind. Zudem sind retikuläre Drusen nicht nur oberhalb der RPE lokalisiert, sondern auch zum Teil unterhalb derselben (Spaide und Curcio 2010). Die Beaver Dam Eye Study sprach den retikulären Drusen bei der Progredienz von der frühen zur späten AMD ein zweifach höheres Risiko als weichen Drusen oder Pigmentepithelaberrationen zu (Knudtson et al. 2004). Zudem wird bei ihnen eine Beteiligung an der Ausbildung einer GA, der CNV sowie bei der drusenoiden Pigmentepithelabhebung (PED) diskutiert (Schmitz-Valckenberg et al. 2011; Jorzik 2002).

Harte Drusen sind kleine (<63  $\mu\text{m}$ ) hyaline, scharf begrenzte Hügel unterhalb der RPE (Delori et al. 2000), die bei etwa 90% der 40-Jährigen nachweisbar sind (Klein et al. 2002a), weshalb sie nicht in einen direkten Zusammenhang mit der Ausbildung der AMD gebracht werden. Dennoch erhöht das Vorhandensein einer großen Anzahl harter Drusen das Risiko um den Faktor Drei, weiche Drusen oder Pigmentepithelaberrationen auszubilden. Deshalb sollte man in der weiteren Entschlüsselung der Pathogenese der AMD die harten Drusen nicht der Aufmerksamkeit entziehen (Klein et al. 1992).

Die folgende Abbildung gibt einen schematischen Überblick über die topografische Lage der verschiedenen Drusenarten in der Retina. Beachtenswert ist die Lokalisation der retikulären Drusen sowohl oberhalb als auch unterhalb der RPE, was im Verlauf dieser Arbeit noch einmal von Bedeutung sein wird.



**Abbildung 4: Schematische Darstellung der Lokalisation der verschiedenen Drusen in der Retina (OPRS = *outer photoreceptor segment*, äußere Photorezeptorenschicht; BL = Basallamina)**

## 1.7 Fundus Autofluoreszenz und AMD

Wie bereits eingehend dargestellt, sind die morphologischen Veränderungen der Lipofuszinablagerung, der Drusenbildung, der RPE-Aberrationen sowie die Ausbildung von CNV, die vorzüglich den Charakter der AMD bedingenden Vorgänge. Daher bietet es sich an, die Fundus Autofluoreszenz (FAF) zur Verlaufskontrolle der AMD zum Einsatz zu bringen, denn diese Bildgebungsmethode ist in der Lage, die benannten Geschehnisse zu visualisieren.

Quelle der Fluoreszenz und somit Grundvoraussetzung für die Erzeugung eines auswertbaren Bildes, ist das Lipofuszin (Ruckmann et al. 1997; Delori et al. 1995). Deshalb ist die FAF als Läsionsmarker im Rahmen der AMD einzigartig, denn sie

bildet primär die Geschehnisse in der RPE ab (Delori et al. 2000; Ruckmann et al. 1995; Solbach et al. 1997). Da sich die FAF auf LF begründet, sind erste Alterationen in der FAF auch die ersten Zeichen, dass eine AMD im Begriff ist sich zu manifestieren, noch bevor Drusen derartig ausgebildet sind, dass man eine frühe AMD diagnostizieren kann (Hassenstein und Meyer 2009).

Das LF ist vor allem in der RPE befindlich und somit zeigt sich im Zuge einer Hyperpigmentierung, sprich einer Dichtezunahme der RPE, eine Hyperfluoreszenz in der FAF. Gleichwohl sind nach obiger Darstellung bei erhöhter Akkumulation von Lipofuszin die Bedingungen für Drusenbildung gegeben, sodass Anwesenheit großer Drusen zu einer erhöhten FAF führt und letztlich die Größe und Anzahl der Drusen mit dem Grad der FAF-Alterationen korreliert (Landa et al. 2012; Midena et al. 2007). Aber auch im späten Stadium der AMD ist die FAF von hoher diagnostischer Relevanz, da sie eine verringerte Photorezeptoren-Dichte im Verlauf der GA zu visualisieren vermag (Holz et al. 2007).

Die FAF hat sich als nützlich erwiesen, pathophysiologische Mechanismen zu verstehen, Diagnostik zu betreiben und phänotypisch-genotypische Korrelationen aufzustellen. Mit der FAF gewinnt man Informationen, die mit solchen Methoden der Fundus Fotografie, der Fluoreszein Angiografie und auch der OCT nicht zu erhalten sind. Die Methode empfiehlt seine Anwendung durch die klinische Wertigkeit sowie seine einfache, nicht-invasive und effiziente Verwendungsweise (Schmitz-Valckenberg et al. 2008).

Einen weiteren Hinweis darauf, dass die in der FAF ersichtlichen morphologischen Veränderungen eine Aussage über die Dynamik der vorliegenden AMD erlauben, geben die Forschungsergebnisse von Fleckenstein et al.: Sie haben für die geografische Atrophie einen Phänotypen identifiziert, dessen Progression vergleichsweise schnell verläuft, namentlich den Phänotypen „*diffuse-trickling*“. Wenn es im Rahmen der späten AMD prognostische Marker für den Verlauf der Erkrankung gibt, so ist anzunehmen, dass es auch prognostische Marker für den Übergang von früher zu später AMD gibt, was im Sinne der an AMD leidenden Patienten in höchstem Maße erstrebenswert ist (Fleckenstein et al. 2011).

Diese Arbeit versucht auf ähnliche Art und Weise wie die Arbeitsgruppe von Fleckenstein et al. FAF-Phänotypen ausfindig zu machen, die im Zustand früher AMD auf die weitere individuelle Entwicklung der Krankheit Aufschluss geben, bevor

diese Entwicklung abgeschlossen ist und nicht mehr therapiert werden kann. Viele Forschungsgruppen, allen voran die FAM-Studiengruppe, haben bereits grundlegende Vorarbeit auf diesem Gebiet geleistet. Jedoch gibt es noch keine Studie, die sich speziell zum Ziel gesetzt hat, solche Phänotypen als prädiktive Marker für den späteren klinischen Verlauf zu identifizieren, jedoch wurde der Bedarf einer solchen Studie mehrfach artikuliert:

*„This suggests that autofluorescent alterations may be useful as an additional functional-morphological feature by which drusen and their impact upon overlying photoreceptors may be judged. Its predictive value for monitoring patients with dry AMD will require studies with long-term follow-up to validate this observations“, (Landa et al. 2012).*

## 2 Aufgabenstellung

Die AMD ist eine Erkrankung multikausaler Ätiologie, deren genaue Pathogenese noch nicht gänzlich entschlüsselt worden ist. Demzufolge gestaltet es sich schwierig, nach einer diagnostizierten frühen AMD, welche für den Patienten noch asymptomatisch ist, eine Prognose über die weitere Krankheitsprogression abzugeben.

Der FAF wird ein großes Potenzial in der Identifizierung prognostischer Determinanten zugesprochen. Mit Hilfe der FAF ist es möglich, Hochrisiko-assoziierte Charakteristika frühzeitig zu erkennen (Bindewald et al. 2005a).

Die FAF bildet Stoffwechselaktivitäten im RPE ab, diesen Abbildungen sind verschiedene Mustertypen zuzuordnen, welche laut derzeitiger Studienlage deterministische Aussagen über den Krankheitsprogress der AMD erlauben (Delori et al. 2000; Lois et al. 2002). In vorangegangenen Studien wurden verschiedene spezifische Mustertypen beschrieben, deren Rolle innerhalb des Krankheitsbildes der AMD in dieser Arbeit untersucht wurde (Bindewald et al. 2005b).

Ziel dieser Arbeit ist es, anhand der FAF-Mustertypen der frühen AMD das Progressionsrisiko zur späten AMD, also der Ausbildung einer GA oder einer CNV abzuleiten. Zukünftig sollen Risikopatienten frühzeitig erkannt und einer Therapie unterzogen werden können, bevor sie eine klinische Beeinträchtigung ihres Sehvermögens erfahren.

Außerdem ist es auch erstrebenswert in Erfahrung zu bringen, ob die verschiedenen FAF-Mustertypen zum Zeitpunkt früher AMD eine Aussage darüber erlauben, wie schnell die Krankheit fortschreiten wird und ob das Vorliegen später AMD im kontralateralen Auge einen spezifischen Risikofaktor zum Fortschreiten der frühen AMD im unilateralen Auge darstellt.

Diese Erkenntnisse würden im Rahmen des Krankheitsbildes AMD neue Forschungsmöglichkeiten begründen, zudem einen Betrag zum Verständnis der Pathogenese leisten und außerdem im Kontext eines klinischen Screenings für Patienten mit früher AMD überaus hilfreich sein.

### **3 Materialien und Methoden**

#### **3.1 Einschlusskriterien/ Ausschlusskriterien**

Bei Patienten mit einer frühen AMD wurden an der Augenklinik des Universitätsklinikums Leipzig über einen Zeitraum von maximal 10 Jahren, die Gesamtuntersuchungsdauer erstreckte sich vom März 1999 bis November 2010, standardisiert FAF-Aufnahmen mit einem HRA (Heidelberg Retina Angiograph) durchgeführt und in der Datenbank des Heidelberg Eye Explorers gespeichert. Nur solche Patienten wurden in die Analyse mit aufgenommen, die mindestens auf einem Auge bei der Baseline-Untersuchung eine frühe AMD aufwiesen. Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung älter als 50 Jahre.

Als ungeeignet für die Auswertung galten Patienten mit beidseitigem Katarakt, Laser-Intervention, Zustand nach Anti-VEGF Therapie oder photodynamischer Therapie sowie das Vorliegen einer anderen fortgeschrittenen Augenkrankheit. Dabei ist das Ausschlusskriterium Katarakt dadurch begründet, dass das Vorhandensein einer Katarakt die Aufnahme eines auswertbaren scharfen Bildes verhindert, da die eingetrübte Linse so viel Licht absorbiert, dass die Autofluoreszenz der RPE nicht auswertbar ist (Schmitz-Valckenberg et al. 2008). Eine Katarakt-OP kann postoperativ Inflammationsprozesse induzieren und somit eine schnelle Progression der AMD bedingen (Klein et al. 2002b; Wang et al. 2003). Deshalb mussten Patienten mit Pseudophakie vor mehr als 6 Monaten operiert worden sein und es musste gewährleistet sein, dass die Retina klar einsehbar war. Der Zustand nach stattgehabter Anti-VEGF Therapie imitiert den Phänotyp einer nicht-exsudativen AMD, weshalb diese Intervention im Vorfeld ausgeschlossen werden musste.

#### **3.2 Vorgehensweise**

Die Augenklinik des Uniklinikums Leipzig hat im Rahmen ihrer Teilhabe an der bundesweiten Fundusautofluoreszenzstudie bei altersbedingter Makuladegeneration (FAM-Studie) Patienten mit AMD nach ihrem Interesse zur Teilhabe an einer Studie befragt und so wurden die Daten der Untersuchungen in einer separaten Datei zur nachfolgenden Auswertung gespeichert.



Die Patienten wurden eingehend aufgeklärt und ihre Einverständniserklärung schriftlich dokumentiert. Im ethischen Umgang mit den Patienten und dem erhobenen Befund wurde die Deklaration von Helsinki berücksichtigt.

Die Patienten wurden konsequent alle 6 bis 9 Monate nachuntersucht und der Verlauf dokumentiert, wobei jeweils sowohl eine Fundus Fotografie sowie eine FAF-Messung durchgeführt wurde.

Das Studiendesign dieser Arbeit ist eine retrospektive Datenanalyse. Es wurde untersucht, welche FAF-Muster zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung einem Patientenaugenauge zugeordnet werden konnte und welches Muster im jeweiligen Partnerauge vorlag. Bei den Follow-Up Untersuchungen wurde dann dokumentiert, ob eine Änderung des Mustertyps, ein Übergang in eine späte AMD oder keine Veränderung des Mustertyps bei den Nachfolgeuntersuchungen festzustellen war. Wenn ein Patient über die Zeit keinerlei Veränderungen zeigte, wurde das späteste Datum aller Follow-Up Untersuchungen festgehalten.

### **3.3 Technische Umsetzung**

#### 3.3.1 Fundus Fotografie

Bei allen Patienten wurde zunächst eine Fundus Fotografie (Nikon Fundus Camera NF505) durchgeführt und rotfreie Reflektionsbilder angefertigt. Durch Abgleich der Fundus Fotografie mit der FAF-Aufnahme sind Rückschlüsse auf das Zustandekommen verstärkter oder verminderter AF durch das Vorhandensein mittlerer oder großer Drusen sowie Hyper- oder Hypopigmentationen möglich.

#### 3.3.2 Konfokale Scanning Laser Ophthalmoskopie (cSLO)

Die cSLO benutzt einen schwachen Laser anstelle von weißem Licht, um die Netzhaut auszuleuchten. Dabei wird durch eine Lochblende vermieden, dass durch den Einfluss von Streulicht ein unscharfes Bild entsteht. Somit sind kleinste retinale Strukturen kontrastreich zu erkennen. In Kombination mit der Technik der FAF sind somit geringste Aberrationen der Autofluoreszenz visualisierbar. Das Laserlicht wird

durch eine konfokale Optik auf den Augenhintergrund projiziert und reflektiertes Licht aus der betreffenden Fokalebene im Detektor registriert. Dadurch können andere Autofluoreszenzen, zum Beispiel der Linse oder der Cornea, keine Störsignale in das Bild einbringen.

### 3.3.3 Fundus Autofluoreszenz (FAF)

Die FAF wurde mit einem Heidelberg Retina Angiographen durchgeführt, der in seinem optischen Aufbau auf dem Prinzip zuletzt beschriebenen konfokalen Scanning-Laser-Tomographie basiert (siehe Kapitel 3.3.2).

Das Erregerlicht des eingebauten Argonlasers zur Erfassung der FAF besitzt eine Wellenlänge von 488 nm. Die Emission wird nach Ausblendung des kurzwelligeren Lichts mittels eines Sperrfilters in einem Wellenlängenbereich oberhalb 500 nm erfasst. Durch die Anwendung eines Interferenzfilters wird der Grünanteil des Argonlasers, der bei 514 nm liegt, so weit reduziert, dass der Quotient aus der Intensität des Grünanteils und der Intensität des Blauanteils des Argonlasers unter  $10^{-7}$  liegt. Weiterhin wurde sichergestellt, dass keine Artefakte aufgrund der Reflexion des 488-nm-Lichts am Augenhintergrund die Aufnahme der Autofluoreszenz beeinflussen. Der oben genannte Sperrfilter unterdrückt das blaue Anregungslicht bei 488 nm mit einem Faktor von ca.  $10^{-6}$ . Diese Blockade ist so genau, dass sogar Reflexe des Objektivs unterdrückt werden können (Reflexionskoeffizient der Objektivlinsen ca. 1%). Damit kann ausgeschlossen werden, dass am Augenhintergrund reflektiertes Licht bei der Autofluoreszenzaufnahme mit übernommen wird.

Die Bildauflösung beträgt 512 x 512 Pixel in der Höhe und Breite. Die maximale Lichtbelastung zur Erfassung der Fundusautofluoreszenz beträgt bei einem Bildausschnitt von  $10^{\circ} \times 10^{\circ}$  ca.  $2 \text{ mW/cm}^2$  (Bellmann et al. 1997). Vor der Aufnahme der FAF-Bilder wurde der Argon-Laser jeweils kalibriert, indem der Untersucher zweimalig die *Freeze*-Taste drückte. Danach wurde das Bild so eingestellt, dass man die retinalen Gefäße und den Kopf des Nervus opticus gut sehen konnte. Insgesamt 15 Bilder mit einer Frequenz von 12 Bildern pro Minute wurden jeweils aufgenommen und die neun besten Bilder anschließend gespeichert. Zur Verstärkung des Signals der Autofluoreszenz wurden diese Aufnahmen nach Alignierung gemittelt.

Die erhobene Mittelung bildet die Grundlage zur nachfolgenden Musterbestimmung der FAF und longitudinaler Bestimmung von Veränderungen. Sowohl die Bildaufnahmen als auch die Verarbeitung der Daten werden in digitaler Form vorgenommen. Für die weitere Analyse und Bearbeitung wurden die Daten in der HEYEX-Datenbank abgespeichert.



**Abbildung 5: Heidelberg Retina Angiograph der Augenklinik des Uniklinikums Leipzig**

### **3.4 Autofluoreszenz-Mustertypen**

Die AF-Muster wurden von der IFAG (International Fundus Autofluorescence Classification Group) eingeteilt und fanden vor allem im Rahmen der deutschen FAM-Studie Verwendung (Bindewald et al. 2005b; Einbock et al. 2005).

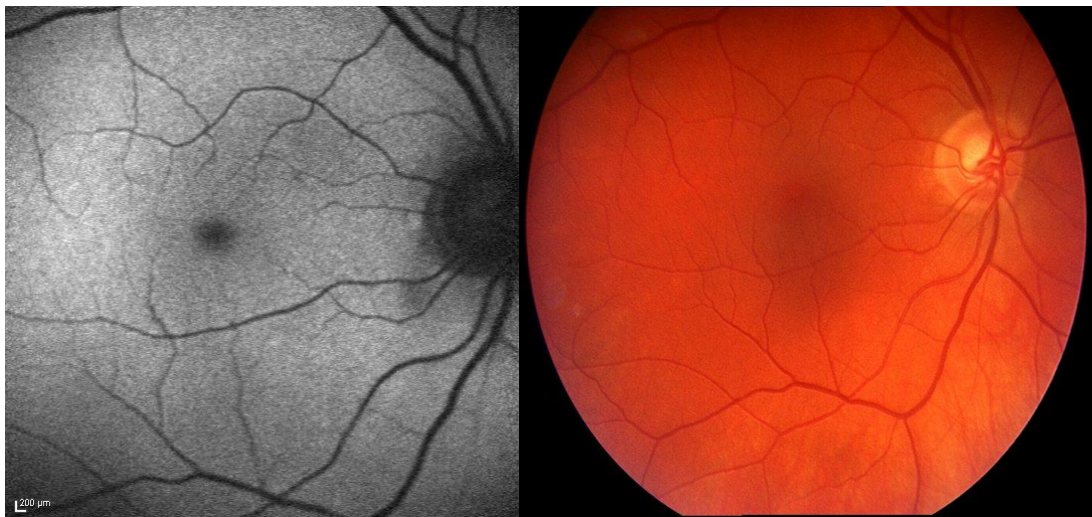
Die Makula, das Zentrum des schärfsten Sehens, ist als zentral in der Retina liegender Kreis mit einem Durchmesser von 5500  $\mu\text{m}$  definiert. Die in der FAF zu erkennenden Veränderungen im Rahmen der AMD sind im Bereich der Makula zu erwarten und weniger in der Peripherie der Retina. Bei der Beurteilung der Muster wurde vor allem erhöhte und erniedrigte Autofluoreszenz und deren räumliche Orientierung berücksichtigt. Dabei ist es auch möglich, dass sich in demselben untersuchten Auge mehrere Mustertypen nachweisen lassen, wobei in einem

solchen Fall der flächig dominante Mustertyp bzw. der zentral gelegene Mustertyp dem Auge zugeordnet wird.

In dieser Arbeit werden fünf Mustertypen unterschieden. Die Typisierung der Muster ist individuell charakteristisch. Im Folgenden werden diese Charakteristika erläutert:

### 3.4.1 Minimal Change Pattern

Man findet nur minimale Abwandlungen von der normalen befundlosen Hintergrund-FAF. Die spärlich auffindbar erhöhte oder erniedrigte FAF ist auf multiple harte Drusen oder kleine weiche Drusen zurückzuführen. Da sich Alterationen zuerst in der FAF und erst später in der Fundus Fotografie manifestieren, kann die Fundus Fotografie hierbei auch keinen Anhalt auf das Vorliegen von Drusen geben und somit ohne Befund sein. Ein *focal increased pattern* wurde in dieser Arbeit nicht individuell dokumentiert, da seine Charakteristika mit diversen kleinen Arealen (<200 µm Durchmesser) erhöhter FAF durch harte oder kleine weiche Drusen mit denen des *minimal change pattern* übereinstimmen und eine klare Zuordnung in vielen Fällen nicht möglich gewesen wäre.



**Abbildung 6: Minimal Change Pattern**

### 3.4.2 Reticular Pattern

Die FAF des *reticular pattern* ist auf das Vorliegen multipler retikulärer Drusen zurückzuführen. Retikuläre Drusen haben als sogenannte Pseudodrusen eine Sonderstellung, da sie in einer anderen Schicht (siehe Kapitel 1.6) als die übrigen Drusenarten lokalisiert sind. In der FAF findet sich eine verminderte Autofluoreszenz mit einer rasterartigen Musterung heller Linien dazwischen. Das *reticular pattern* findet man oft in der Peripherie der Retina, vorwiegend im superotemporalen Bereich. Es stellt häufig einen Nebenbefund eines im Bereich der Makula anzutreffenden Mustertyps dar, seltener ist das gesamte Bild einschließlich der Makula von *reticular pattern* geprägt. In der Fundus Fotografie können retikuläre Drusen ebenfalls erkannt werden.



**Abbildung 7: Reticular Pattern**

### 3.4.3 Lace-Like Pattern

Viele verzweigte lineare Strukturen erhöhter Autofluoreszenz bilden ein Gesamtbild, welches einem Spitzenmuster ähnelt und somit als *lace-like pattern* bezeichnet wird. Ein singuläres Vorliegen solcher linearen Strukturen wurde in anderen Studien als *linear pattern* bezeichnet, dem schon damals eine Verwandtschaft zum *lace-like pattern* bescheinigt wurde (Hamada et al. 2006). Eine Zusammenlegung dieser

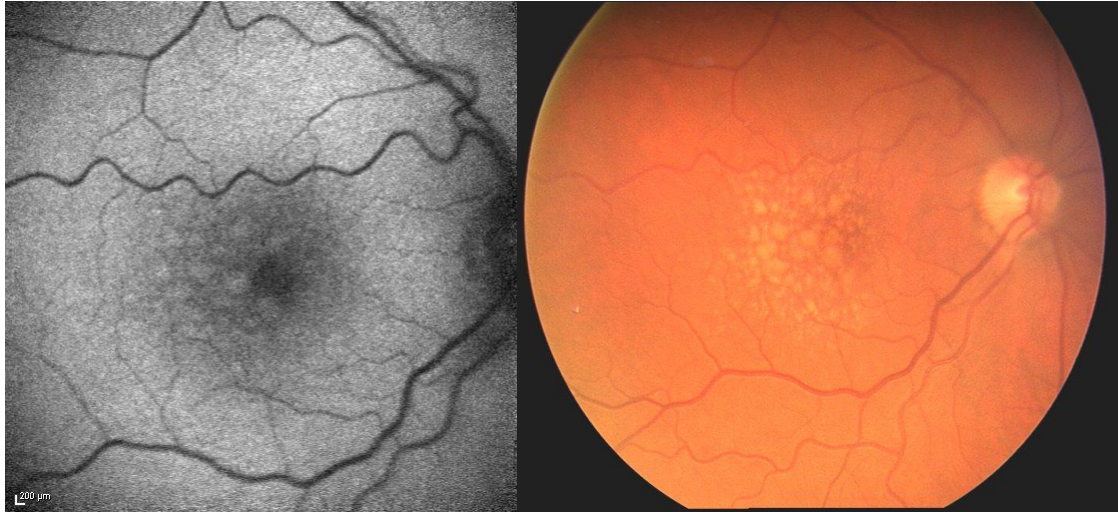
Muster macht somit Sinn und minimiert die Fehleranfälligkeit der korrekten Mustererkennung. Somit ist bei Erkennung einer linearen Struktur, mehrerer linearer Strukturen oder Verästelungen linearer Strukturen ein *lace-like pattern* zu identifizieren, wodurch keine Unstimmigkeit darüber entstehen kann, ob eine kleine fokale Erweiterung einer linearen Struktur schon als Verästelung zu erkennen ist oder nicht. Die erhöhte Autofluoreszenz geht neben dem Vorliegen von Drusen auf Hyperpigmentierung zurück, die sich in der Regel auch in der Fundus Fotografie dokumentieren lässt.



**Abbildung 8: Lace-Like Pattern**

### 3.4.4 Patchy Pattern

Multiple fleckförmige Bereiche erhöhter Autofluoreszenz, die zumeist mehr als 200 µm Durchmesser beschreiben, sind über das Areal der Makula verteilt. Diese erhöhten Autofluoreszenzen sind auf große weiche Drusen oder Hyperpigmentierungen zurückzuführen. Eine Verschmelzung dieser Bereiche könnte man auch als *focal plaque-like pattern* bezeichnen, welches in vergangenen Studien teilweise schon als eigenes Muster angesehen worden ist (Einbock et al. 2005). Daraus ergäbe sich aber folgerichtig die Problematik der Differenzierung beider Muster und würde mit einer großen Fehleranfälligkeit behaftet sein. Daher empfiehlt es sich, den Begriff *focal plaque-like pattern* nicht zu verwenden. Auffallend sind Hyperpigmentierungen der RPE als Umrandung großer weicher Drusen.



**Abbildung 9: Patchy Pattern**

### 3.4.5 Speckled Pattern

Im *speckled pattern* findet sich in der FAF eine Vielzahl von Abweichung der normalen Autofluoreszenz, verteilt auf einen großflächig umschriebenen Bereich. Hier finden sich unformig konfigurierte Strukturen erhöhter und punktförmig erniedrigter AF. Die dazu korrespondierende Fundus Fotografie lässt Hyper- sowie Hypopigmentationen sowie wenige Drusen erkennen und weist weniger Pathologien auf als bei der Betrachtung des eindrucklichen FAF-Bildes zu erwarten wäre.



**Abbildung 10: Speckled Pattern**

### 3.5 Statistische Methoden

Zur Darstellung der Ergebnisse wurden Balkendiagramme verwendet. Dabei wurde in einigen Fällen der Mittelwert der Ergebnisse von der jeweiligen Untersuchung bestimmt und als waagerechte Linie in das Diagramm eingefügt.

Für die Untersuchung bivariater Korrelationen fanden der Chi-Quadrat Test nach Pearson, der exakte Fisher Test sowie die Likelihood Ratio Verwendung. Der Chi-Quadrat Test nach Pearson ist der Goldstandard der Unabhängigkeitstests. Dies bezeichnet die Untersuchung, ob zwischen Variablen und ihrem Auftreten ein Zusammenhang besteht oder nicht. In diesem Fall wird damit untersucht, ob zwischen dem Auftreten bestimmter FAF-Mustertypen ein Zusammenhang mit dem späteren Auftreten von GA oder CNV besteht. Der exakte Fisher Test ist ebenfalls ein Unabhängigkeitstest, doch im Gegensatz zum Chi-Quadrat Test stellt er keine Voraussetzungen an den Stichprobenumfang und liefert auch bei einer geringen Anzahl von Beobachtungen zuverlässige Resultate. Die Likelihood Ratio hingegen berechnet als Schätzer die Übertragbarkeit der erzielten Ergebnisse auf andere Patienten mit ein.

Um den Faktor Zeit noch mit einzubeziehen und damit zum Beispiel untersuchen zu können, welcher Mustertyp die verhältnismäßig schnellste Progression zu GA oder CNV zeigt, wurden Kaplan Meier Kurven erstellt. In diesem Zusammenhang kommt der Log Rank Test als nichtparametrischer Test zum Vergleich der unverbundenen Variablen zum Einsatz. Diese Untersuchung entstammt dem Feld der Überlebenszeitanalysen. Deshalb steht der Begriff „*Survival*“ hier für den Zeitraum bis zum Eintreten des zu untersuchenden Ereignisses, also bis zum Eintreten von GA oder CNV. Dieser Zeitraum wird in dieser Arbeit mit dem Mittelwert, dem Median, sowie den dazu gehörigen 95%-Konfidenzintervallen und dem jeweiligen Standardfehler angegeben.

Das statistische Signifikanzniveau war für alle Untersuchungen  $p < 0,05$ .

Die Patientendaten wurden mit der Software Excel 2010 für Windows in einer Datentabelle erfasst. Für die statistischen Berechnungen und Auswertungen wurde die Software IBM SPSS Statistics Standard (Version 22.0, Armonk, New York) eingesetzt.



## **4 Ergebnisse**

### **4.1 Demographische Merkmale der Patienten**

Insgesamt wurden 101 Patienten in die Studie aufgenommen. Bei der Baseline-Untersuchung war der jüngste Patient 53 Jahre alt und der älteste Patient 84 Jahre alt. Das Durchschnittsalter lag aufgerundet bei 69 Jahren (Standardabweichung = 7,5 Jahre). Von den untersuchten Patienten waren 64 weiblichen und 37 männlichen Geschlechtes.

### **4.2 Ergebnisse zur Baseline**

#### **4.2.1 Muster bei Baseline**

Zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchungen, welche in dem Zeitraum zwischen März 1999 und November 2010 durchgeführt wurden, befanden sich von den insgesamt 101 Patienten bereits 49 Patienten mit einem Auge im Spätstadium der AMD. Diese 49 Patienten wurden dennoch in der Studie belassen, da sich ihr anderes Auge noch in der Frühphase der AMD befand und somit die Entwicklung dieses Auges nachverfolgt werden konnte. Zudem sollten diese Patienten einen Informationsgewinn bezüglich der Untersuchung, ob ein bereits im Spätstadium befindliches Partnerauge einen isolierten Risikofaktor für eine beschleunigte Progression der frühen AMD zur Spätform darstellt, erbringen. Von den bereits in der Spätform der AMD befindlichen Augen, wiesen 21 eine GA und 28 eine CNV auf (siehe Tabelle 1).

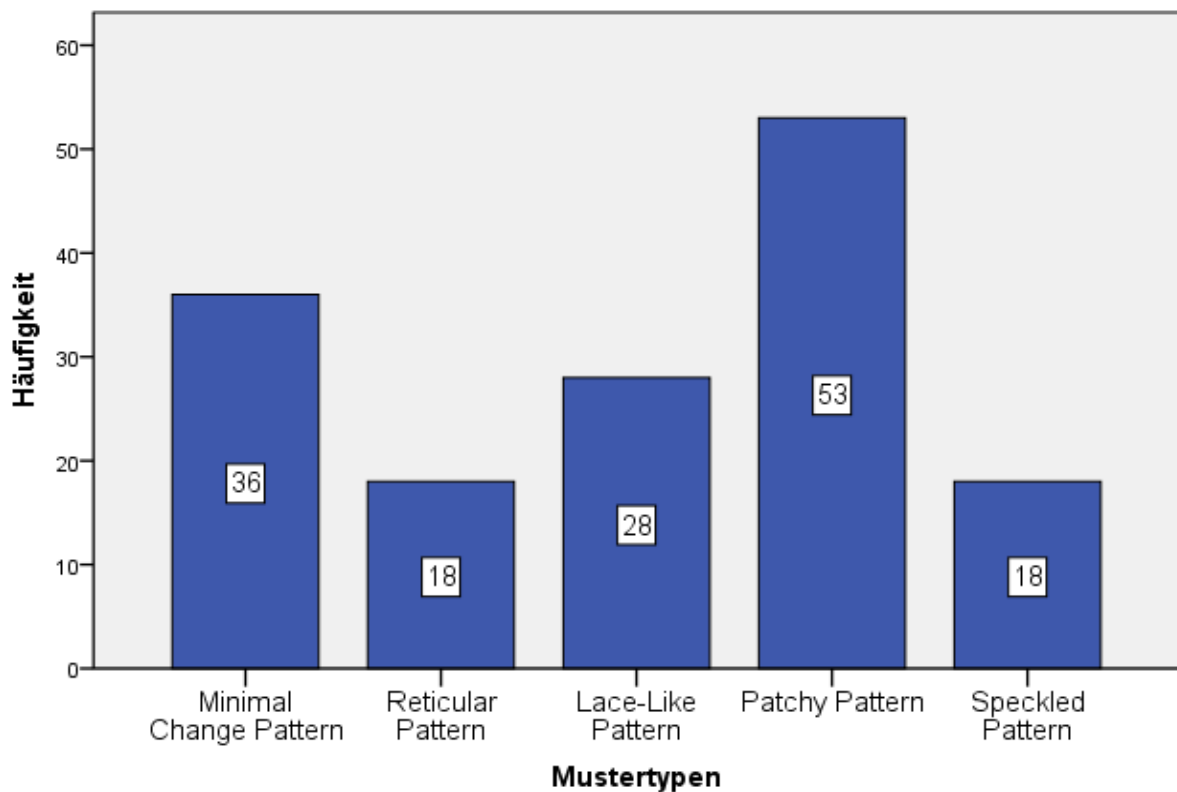
Die anderen 52 Patienten wiesen in beiden Augen die Frühform der AMD auf, womit insgesamt 153 Augen zu weiteren Untersuchungen und Auswertung der Progression innerhalb des Krankheitsbildes der AMD zur Verfügung standen.

Häufigkeit der Muster bei der Baseline-Untersuchung:

153 Augen ließen sich zur Baseline-Untersuchung aufgrund ihrer jeweiligen Drusen-Konfiguration eindeutig einem der fünf möglichen Mustergruppen zuordnen. Hier sind die Partneraugen der zur Baseline-Untersuchung bereits in der späten AMD befindlichen Augen mit einbezogen.

Bei der Baseline-Untersuchung konnten 54 Augen dem *patchy pattern*, 36 Augen dem *minimal change pattern*, 27 Augen dem *lace-like pattern* und jeweils 18 Augen dem *speckled pattern* sowie dem *reticular pattern* zugeordnet werden.

Nachfolgend wird die Häufigkeit dieser Musterverteilung bei der Baseline-Untersuchung dargestellt:



**Abbildung 11: Häufigkeit der einzelnen Mustertypen zur Baseline (N = Anzahl)**

Die Verteilung der Mustergruppen zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung richtet sich bei Betrachtung der Aufteilung nach Geschlechtern zumeist nach dem vermehrten Vorkommen von Frauen in dieser Studie. Allenfalls beim *reticular pattern* ist die Häufigkeit gleichsam auf beide Geschlechter verteilt. In der hier nicht extra aufgeführten Untersuchung, ob sich gewisse Muster vorwiegend im rechten oder linken Auge vorfinden ließen, fanden sich keine Besonderheiten.

**Tabelle 1: Dokumentierte FAF-Muster zur Baseline nach Geschlechtern**

Dokumentierter FAF-Zustand zur Baseline	Männliche Patienten (Anzahl)	Weibliche Patienten (Anzahl)
Minimal Change Pattern	15	21
Reticular Pattern	9	9
Lace-Like Pattern	7	20
Patchy Pattern	18	36
Speckled Pattern	2	16
GA	10	11
CNV	13	15

#### 4.2.2 Partneraugen unilateraler später AMD

Bei den Partneraugen der bei Baseline-Untersuchung an GA erkrankten Augen zeigt sich eine andere Verteilung der Drusen-Muster als in der Betrachtung der Gesamtheit aller in der Frühform der AMD befindlichen Augen. In Tabelle 2 stellt das *lace-like pattern* die größte Gruppe und außerdem ist es auffällig, dass nur ein Fall von *minimal change pattern* verzeichnet werden konnte, obwohl diese Gruppe insgesamt am zweithäufigsten dokumentiert wurde:

**Tabelle 2: Partneraugen bei kontralateraler GA zur Baseline**

FAF-Muster	Rechtes Auge	Linkes Auge	gesamt
Minimal Change Pattern	1	0	1
Reticular Pattern	0	1	1
Lace-Like Pattern	5	4	9
Patchy Pattern	0	4	4
Speckled Pattern	2	4	6
gesamt	8	13	21

Eine ähnliche Abweichung der Gesamtheitsverteilung zeigt sich bei den Partneraugen der an CNV erkrankten Augen. In Tabelle 3 wird die größte Gruppe vom *minimal change pattern* gestellt, aber vor allem ist auffällig, dass das *reticular pattern* hier einen großen Anteil einnimmt. Bei den Partneraugen der an GA erkrankten Augen noch gehäuft vorkommend, ist das *lace-like pattern* hier vergleichsweise unterrepräsentiert und ließ sich nur ein einziges Mal dokumentieren:

**Tabelle 3: Partneraugen von kontralateraler CNV zur Baseline**

FAF-Muster	Rechtes Auge	Linkes Auge	gesamt
Minimal Change Pattern	8	2	10
Reticular Pattern	4	4	8
Lace-Like Pattern	1	0	1
Patchy Pattern	4	2	6
Speckled Pattern	3	0	3
gesamt	20	8	28

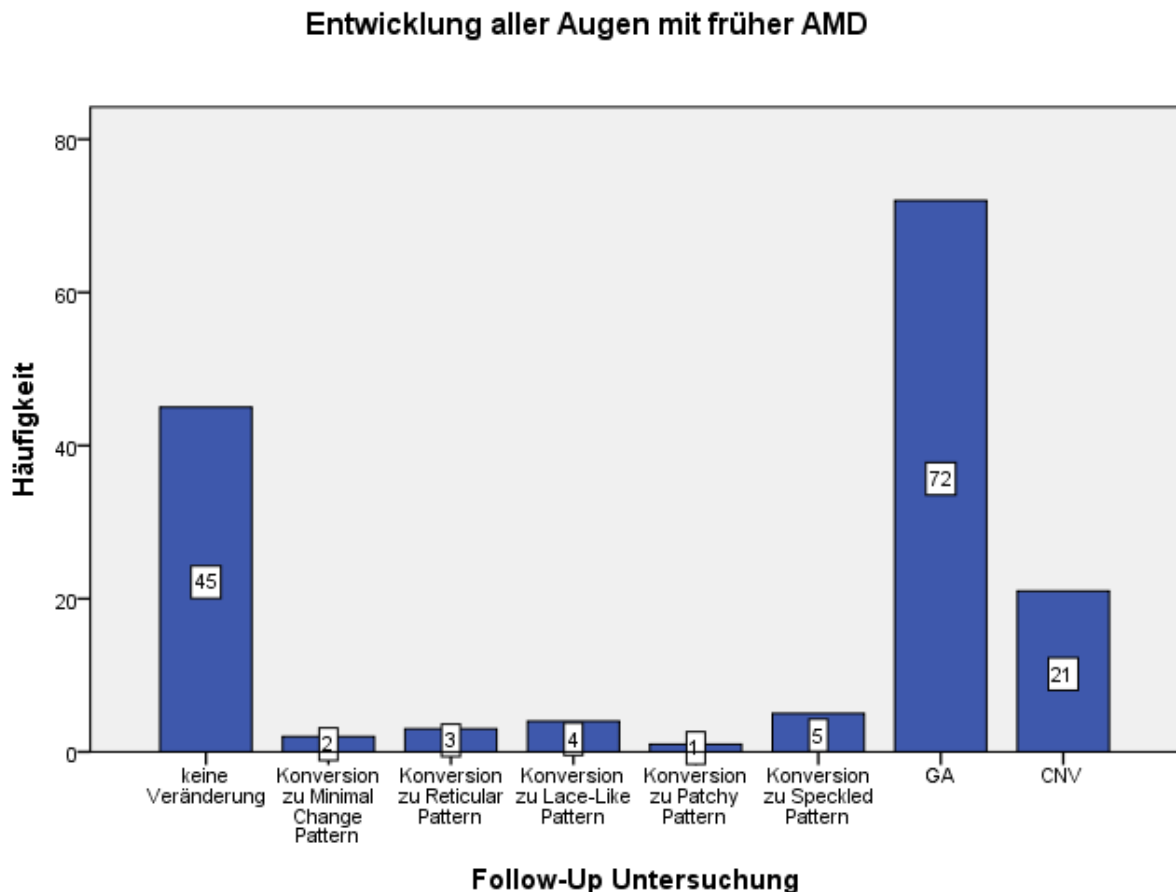
### 4.3 Dokumentierte Veränderungen

In der folgenden Kreuztabelle (Tabelle 4) sind die Veränderungen aller Studienaugen dokumentiert. In 93 von insgesamt 202 Fällen konnte in den Nachuntersuchungen keine Veränderung dokumentiert werden. Dabei gilt es allerdings zu berücksichtigen, dass zur Baseline-Untersuchung 49 Augen bereits die Spätform der AMD aufwiesen. Deshalb ist hier in Klammern vermerkt, dass lediglich 45 dieser 93 Augen zur Baseline-Untersuchung eine frühe AMD aufwiesen. Es gab auch einen vereinzelt Übergang von CNV zu GA, also ein Übergang von zur Baseline-Untersuchung vorliegender feuchten späten AMD zu einem Überwiegen der Charakteristika der trockenen späten AMD, namentlich der GA. In 15 Fällen waren Konversionen von einem Mustertypen zu einem anderen zu verzeichnen. Bei der Entwicklung später AMD überwiegt die GA mit 73 Fällen (in 72 Fällen nach vorheriger früher AMD), CNV bildete sich in 21 Fällen aus.

Tabelle 4: Übersicht aller dokumentierten Follow-Up Untersuchungen

FAF-Muster bei Baseline	Follow-Up								gesamt
	Keine Änderung	Minimal Change Pattern	Reticular Pattern	Lace-Like Pattern	Patchy Pattern	Speckled Pattern	GA	CNV	
Minimal Change Pattern	16	0	2	3	1	1	6	7	36
Reticular Pattern	2	0	0	1	0	3	7	5	18
Lace-Like Pattern	4	0	1	0	0	0	21	1	27
Patchy Pattern	16	1	0	0	0	1	29	7	54
Speckled Pattern	7	1	0	0	0	0	9	1	18
GA	21	0	0	0	0	0	0	0	21
CNV	27	0	0	0	0	0	1	0	28
gesamt	93 (45)	2	3	4	1	5	73	21	202

Abbildung 12 stellt grafisch dar, wie häufig sich welcher Status bei den Follow-Up-Untersuchungen dokumentieren ließ. Dabei werden hier lediglich die 153 Augen betrachtet, die zur Baseline-Untersuchung eine frühe AMD aufwiesen und somit für die Kernuntersuchung dieser Arbeit interessant sind:



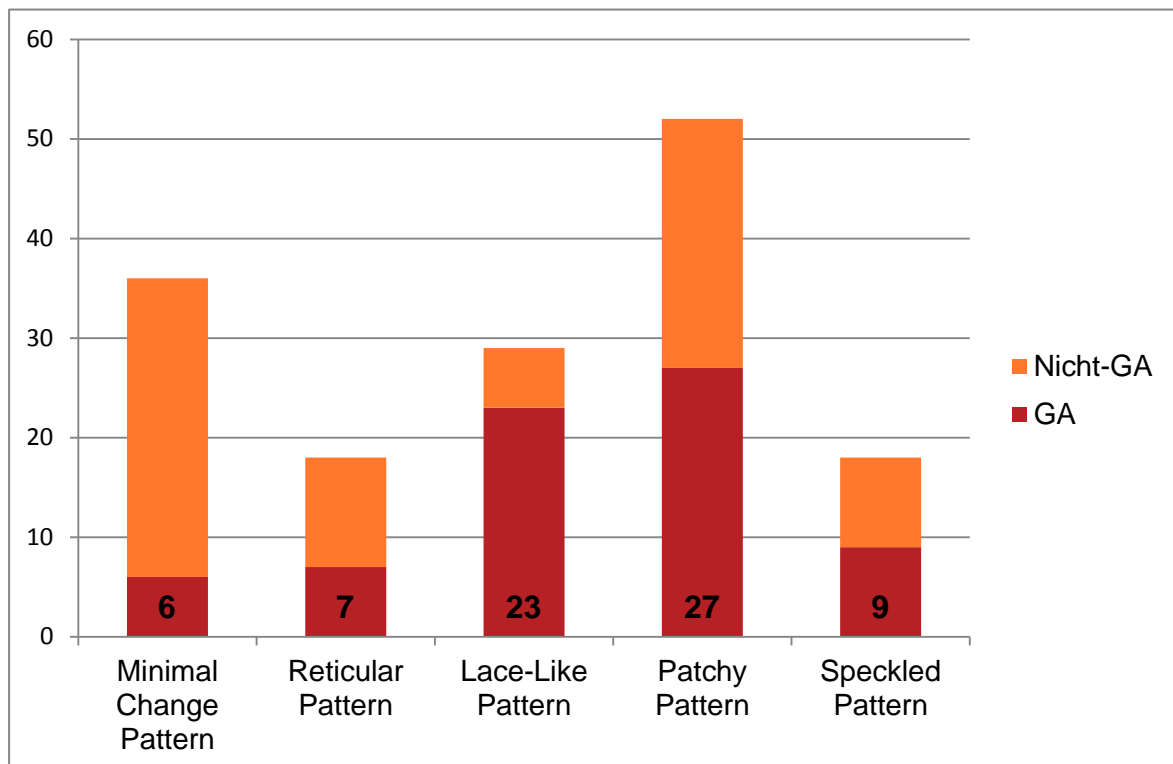
**Abbildung 12: Alle dokumentierten Follow-Up Untersuchungen (N = Anzahl)**

Der Grafik ist zu entnehmen, dass die meisten Augen mit früher AMD im Verlauf der Nachuntersuchungen eine trockene Spätform (72 Fälle) ausbildeten, bei 45 Augen ließ sich keine Veränderung erkennen und bei 21 Augen fand eine Entwicklung zur feuchten Spätform statt.

## 4.4 Entwicklung einer GA

### 4.4.1 Progressionswahrscheinlichkeiten zu GA

Von den 153 Augen mit früher AMD gingen im Verlauf 72 in eine GA über. Das *patchy pattern* stellte nicht nur bei der Baseline-Untersuchung die größte Mustergruppe dar, auch beim Übergang zur GA ist das *patchy pattern* mit 29 Fällen die größte Gruppe, gefolgt vom *lace-like pattern* (21 Fälle), dem *speckled pattern* (9 Fälle), dem *reticular pattern* (7 Fälle) und zuletzt dem *minimal change pattern* (6 Fälle).



**Abbildung 13: Anteil von GA an dokumentierten Follow-Ups, ausgehend von den verschiedenen Mustertypen (N = Anzahl)**

Das *patchy pattern* wies jedoch auch 16 Fälle auf, bei denen keine Veränderung stattfand, in sieben Fällen war ein Übergang zu CNV zu verzeichnen. Außerdem ging das *patchy pattern* noch in zwei Fällen mit der Zeit in einen anderen Mustertypen über und somit fand in nur 29 von insgesamt 54 Fällen ein Übergang zu GA statt. Hingegen ging das *lace-like pattern* in 21 von insgesamt 27 Fällen in GA über, es bildete sich nur einmal eine CNV aus. Zudem gab es vier Fälle ohne Veränderung und in einem Fall ging das *lace-like pattern* in einen anderen Mustertypen über.

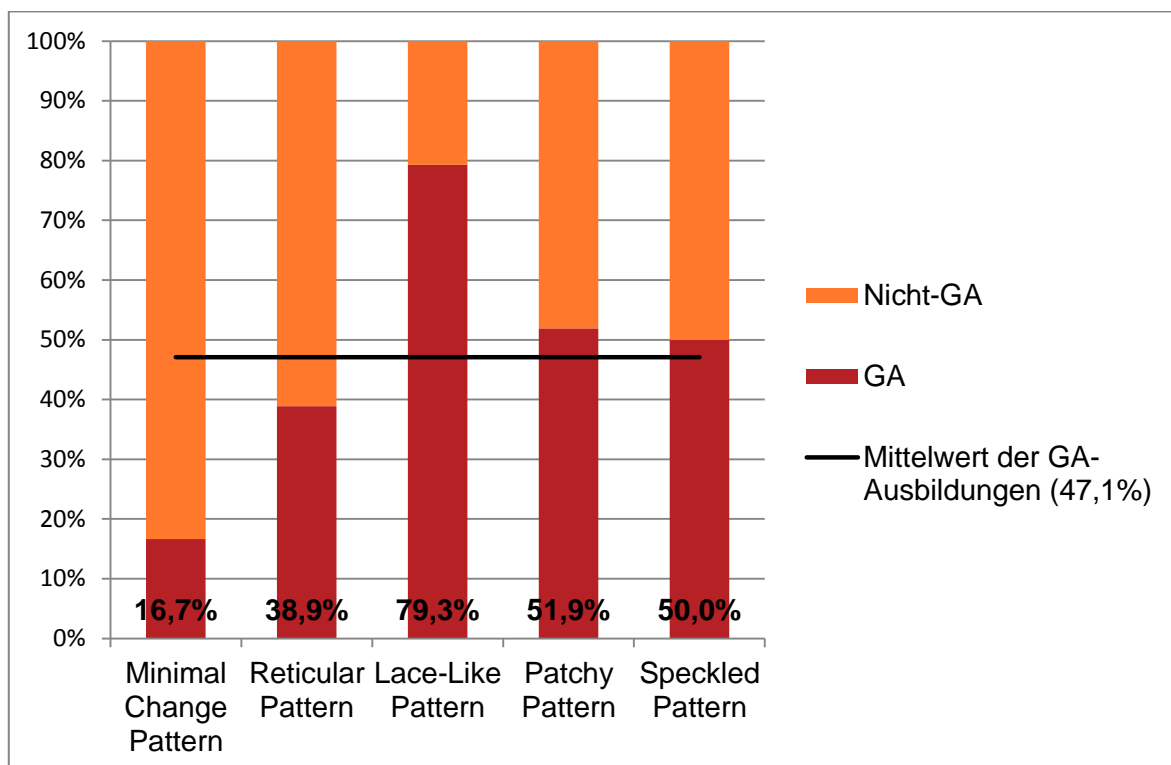
Eine erste Untersuchung mit einem 2x5-Felder Chi-Quadrat Test zeigt deutlich, dass es einen signifikanten Unterschied zwischen den 5 Mustertypen bezüglich der Ausbildung einer GA gibt (Pearson Chi-Quadrat < 0,001).

Mit einer 2x4-Felder-Tafel, ohne die Berücksichtigung des *minimal change pattern*, findet sich immer noch ein signifikantes Ergebnis:

**Tabelle 5: 2x4-Felder Chi-Quadrat Test bezüglich der Ausprägung einer GA**

Pearson Chi-Quadrat (2-seitig)	0,038
Likelihood Ratio (2-seitig)	0,031

Betrachtet man nun die Änderungswahrscheinlichkeit der verschiedenen Mustertypen in Richtung GA, so erweist sich das *lace-like pattern* mit einer Rate von 79% am stärksten mit einer GA assoziiert. Obwohl das *minimal change pattern* von allen Augen mit früher AMD zur Baseline-Untersuchung mit 36 Fällen die zweitgrößte Gruppe bildete, ist sie, was die Progression zur GA anbetrifft, mit sechs Fällen vergleichsweise unterrepräsentiert.



**Abbildung 14: Rate zur Ausbildung einer GA, ausgehend von den Mustertypen (in %)**



Anhand von Chi-Quadrat-Untersuchungen jedes einzelnen Musters im Abgleich mit gepoolten Daten der übrigen Muster für den Zusammenhang mit GA sind die Ergebnisse für das *minimal change pattern*, das *lace-like pattern* und das *patchy pattern* signifikant. In Berücksichtigung der jeweiligen Nullhypothese bedeutet dies, dass das *minimal change pattern* im Vergleich zu gepoolten Daten der übrigen Muster keinen Zusammenhang zu GA aufweist, das *lace-like pattern* und das *patchy pattern* jedoch weisen einen Zusammenhang auf (siehe Tabelle 6). Die P-Werte drücken keine Effektstärke aus, sondern sind nur Maß für die Evidenz der Nullhypothese, somit lässt sich diesem Test lediglich entnehmen, dass das *lace-like pattern* und das *patchy pattern* vergleichsweise stark mit GA korrelieren, das *minimal change pattern* aber offensichtlich nicht mit GA in Verbindung steht.

**Tabelle 6: Korrelation einzelner Muster mit GA**

FAF-Muster	Korrelation mit GA	
	Chi-Quadrat nach Pearson (2-seitig)	Exakter Fisher-Test (2-seitig)
Minimal Change Pattern	0,009	0,012
Reticular Pattern	0,763	0,799
Lace-Like Pattern	<0,0009	<0,0009
Patchy Pattern	0,004	0,007
Speckled Pattern	0,183	0,203

Im folgenden Kapitel wird nun mit einem Log Rank Test, welcher mehr statistische Power als der Chi-Quadrat-Test nach Pearson besitzt, untersucht, ob das *lace-like pattern* auch ein signifikant erhöhtes Risiko im Vergleich zu den Mustertypen *patchy pattern*, *speckled pattern* und *reticular pattern* darstellt.



Tabelle 7: Überlebenszeiten der Mustertypen bis Eintritt GA

FAF-Muster (Anzahl)	Anzahl Fälle GA	Mean Survival (Monate)			Median Survival (Monate)		
		Zeit	SD	95%-Konfidenzintervall	Zeit	SD	95%-Konfidenzintervall
Minimal Change Pattern (36)	6	97	8,4	81 ; 113			
Reticular Pattern (18)	7	47	5,3	37 ; 58	48	5,7	37 ; 59
Lace-Like Pattern (29)	23	41	4,7	32 ; 51	32	5,8	21 ; 43
Patchy Pattern (52)	27	63	6,6	51 ; 76	50	11,2	28 ; 72
Speckled Pattern (18)	9	47	6,1	36 ; 59	52	13,2	26 ; 78

In dieser Untersuchung kann somit nicht bewiesen werden, dass das *lace-like pattern* einen isolierten signifikanten Risikofaktor zur Ausbildung einer GA darstellt. Jedoch fällt bei Betrachtung der Kurve auf, dass das *speckled pattern*, das *patchy pattern* und das *reticular pattern* einen fast gleichförmigen Verlauf zeigen, das *lace-like pattern* deutlich unterhalb dieses Kollektivs in der Kaplan Meier Kurve verläuft. Aufgrund dessen wurden in einer weiteren Untersuchung die Verläufe des *speckled pattern*, des *patchy pattern* und des *reticular pattern* als ein Graph zusammengefasst und wiederum mit dem *lace-like pattern* verglichen: Das Ergebnis war signifikant.

Log Rank: 0,025 (< 0,05)

Dieser statistische Test wird in Abbildung 16 als „Trend“ bezeichnet, da dieser Test die Tendenz der Kaplan Meier Kurve von Abbildung 15, dass das *lace-like pattern* von den drusenreichen FAF-Mustern (also allen Mustern außer *minimal change pattern*) die größte Gefahr für die Ausbildung einer GA darstellt, in der Theorie bestätigt.

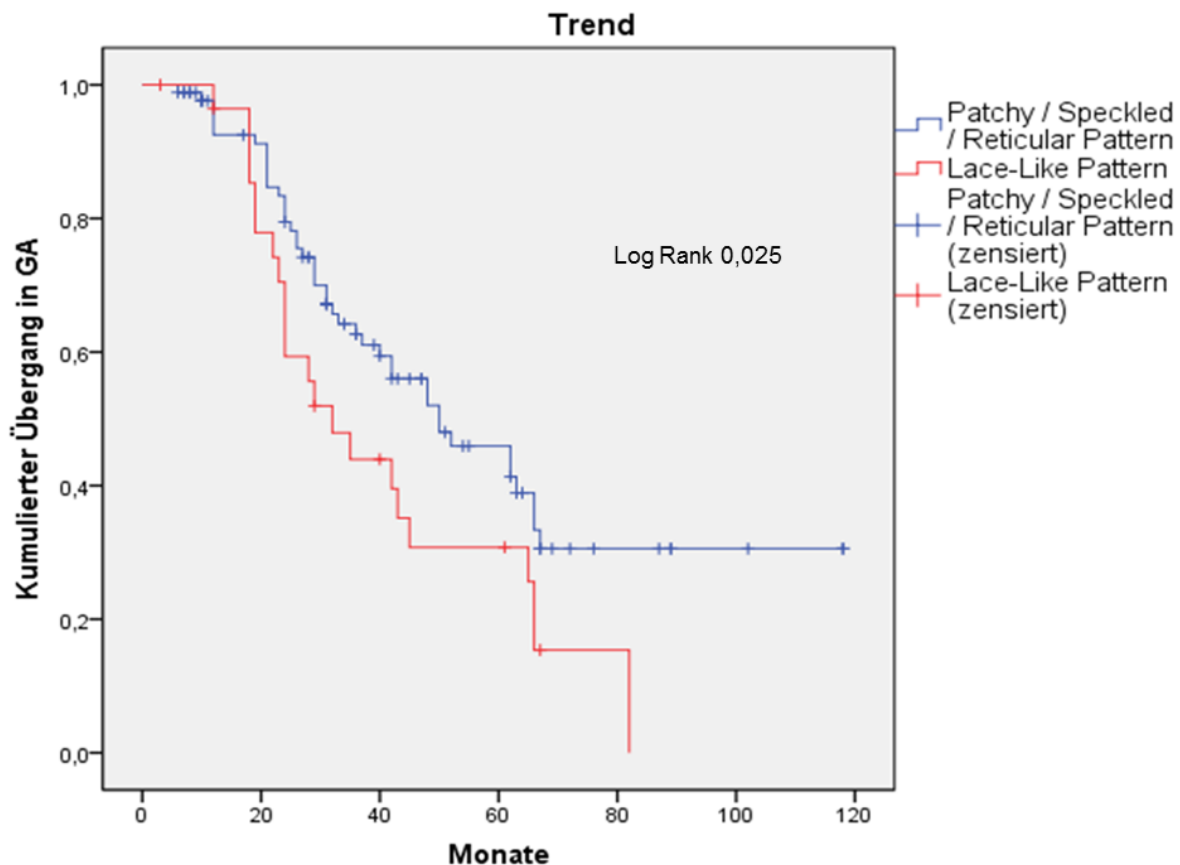


Abbildung 16: Lace-Like Pattern als Risikomuster zur Ausbildung einer GA?

#### 4.4.3 Progressionswahrscheinlichkeit der GA-Partneraugen zu GA

Wie oben beschrieben wurde von allen Augen mit früher AMD in 72 von 153 Fällen eine GA entwickelt. Diese Kohorte wurde dann noch einmal differenziert zwischen Augen ohne ein Partnerauge mit später AMD und solche Augen deren Partneraugen bereits eine GA hatten. In der Folge wurde dann untersucht, ob ein Partnerauge mit GA einen besonderen Risikofaktor zur Ausbildung einer GA im anderen Auge darstellt.

Es ließen sich 21 Augenpaare finden, bei denen zur Baseline-Untersuchung eines der Augen bereits eine GA aufwies und das andere Auge noch im Zustand früher AMD befindlich war und lediglich Drusen in der FAF zeigte. Von diesen 21 Augen mit früher AMD entwickelten in der Folge 14 Augen ebenfalls eine GA, was einen Anteil von 66,7% ausmacht. Von diesen 14 benannten Augen wurde bei der Baseline-Untersuchung sechsmal das *lace-like pattern* (42,9%), fünfmal das *speckled pattern* (35,7%), zweimal das *patchy pattern* (14,3%) und einmal das *reticular pattern* (7,1%)

dokumentiert. Das *lace-like pattern* war also bei den Partneraugen von bereits an GA leidenden Augen, die später selber noch eine GA ausgebildet haben, die größte Gruppe.

Allerdings ist hier zu vermerken, dass das *lace-like pattern* mit neun Augen (42,9%) generell die größte Gruppe der Mustertypen im Partnerauge von GA-Augen stellt, gefolgt von dem *speckled pattern* (6mal; 28,5%), dem *patchy pattern* (4mal; 19,0%) und dem *reticular pattern* (1mal; 4,8%) sowie dem *minimal change pattern* (1mal; 4,8%). Dennoch bleibt die Erkenntnis, dass das *lace-like pattern* bei vorliegendem Partnerauge mit GA verhältnismäßig häufiger vorkommt. Interessant ist hier noch das verhältnismäßig häufige Vorkommen des *speckled pattern* (28,5% im Vergleich zum Anteil von 11,8% an den 153 Augen mit früher AMD) und dessen Anteil an der Progression zur GA.

**Tabelle 8: Follow Up der Partneraugen bei unilateraler GA**

FAF-Muster	Follow-Up				
	Keine Änderung	Konversion zu Reticular Pattern	Konversion zu Speckled Pattern	Progression zu GA	Progression zu CNV
Minimal Change Pattern			1		
Reticular Pattern				1	
Lace-Like Pattern	2	1		6	
Patchy Pattern	1			2	1
Speckled Pattern	1			5	

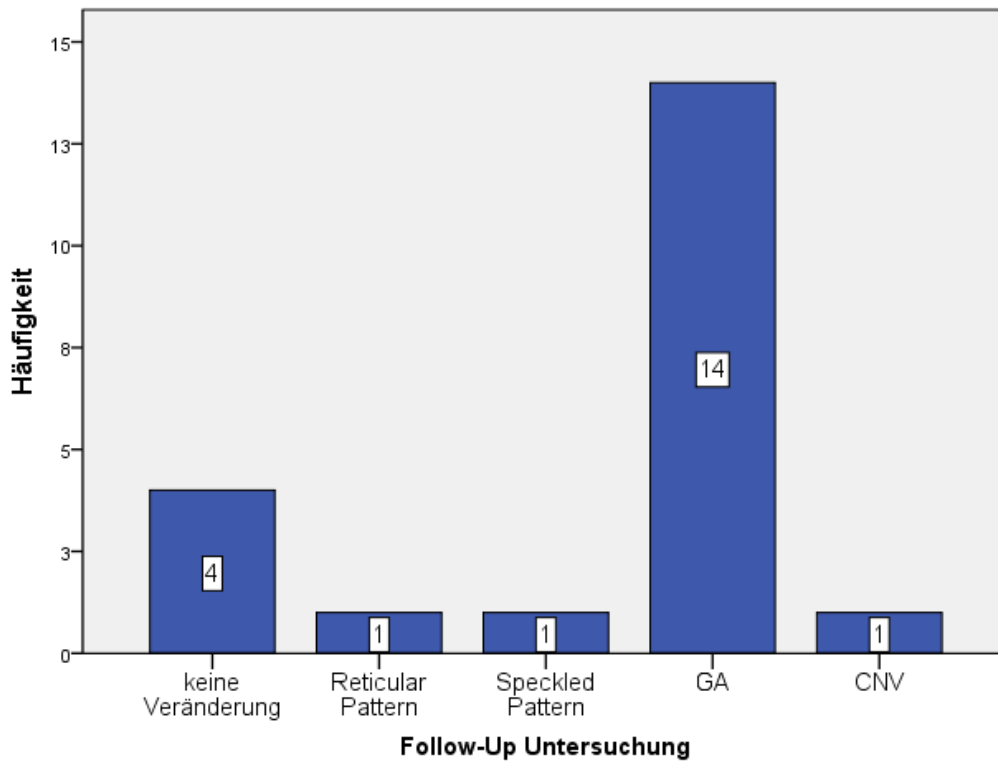
Ansonsten standen 132 Augen ohne ein Partnerauge mit GA zur Dokumentation einer möglichen nachfolgenden Progression der Krankheit zur Verfügung (Häufigkeiten: patchy pattern 49mal, 37,1% / minimal change pattern 35mal, 26,5% / lace-like pattern 19mal, 14,4% / reticular pattern 17mal, 12,9% / speckled pattern 12mal, 9,1%). Von diesen 132 Augen entwickelten 58 Augen in der Folge eine GA, was einen Anteil von 43,9% ausmacht.

**Tabelle 9: GA-Partnerauge als isolierter Risikofaktor zur Ausbildung einer GA**

Ohne GA-Partnerauge		43,9%
Mit GA-Partnerauge		66,7%
Pearson (2-seitig)		0,053
Likelihood-Ratio		0,051
Exakter Fisher-Test	1-seitig	0,044
	2-seitig	0,062
Log-Rank-Test		0,044

Die Nullhypothese, dass für das Risiko der Ausbildung einer GA kein Unterschied darin besteht, ob das jeweilige Partnerauge bereits eine GA aufweist oder nicht, wird abgelehnt. Signifikanz wird mit dem Log Rank Test und dem einseitigen exakten Fisher-Test erreicht. Es besteht offensichtlich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Bestehen einer GA im unilateralen Auge und nachfolgender Ausbildung einer GA im Partnerauge.

Eine Darstellung aller Progressionen ausgehend von Augen, die ein GA-Partnerauge hatten, zeigt in Abbildung 17 noch einmal eindrücklich, dass die Tendenz ebenfalls eine GA auszubilden, in dieser Kohorte stark ist:



**Abbildung 17: Follow-Up der Partneraugen bei unilateraler GA (N = Anzahl)**

#### 4.4.4 Progressionsgeschwindigkeit der GA-Partneraugen zu GA

Die folgende Kaplan Meier Kurve (Abbildung 18) erbringt eine Gegendarstellung von jenen 58 Augen ohne ein Partnerauge mit GA, die später eine GA ausbilden werden und den 14 Augen mit einem GA-Partnerauge, die ebenfalls später einer GA ausbilden, in Bezug auf das zeitliche Eintreten der GA.

Es erweist sich hier als Trugschluss, dass ein Auge, dessen Partnerauge bereits eine GA hat, auch verhältnismäßig schneller selbiges ausbilden würde. Es finden sich hingegen die frühesten dokumentierten Events bei Augen ohne GA-Partneraugen. Bei solchen mit einem GA-Partnerauge fand hier zum Teil erst nach fünf Jahren eine Progression zur GA statt. Der Log Rank Test weist hier einen Wert von 0,916 auf. Somit wird die Nullhypothese beibehalten, dass es bezüglich der Progressionsgeschwindigkeit zu GA keinen Unterschied ausmacht, ob das Partnerauge bereits GA aufweist oder nicht.

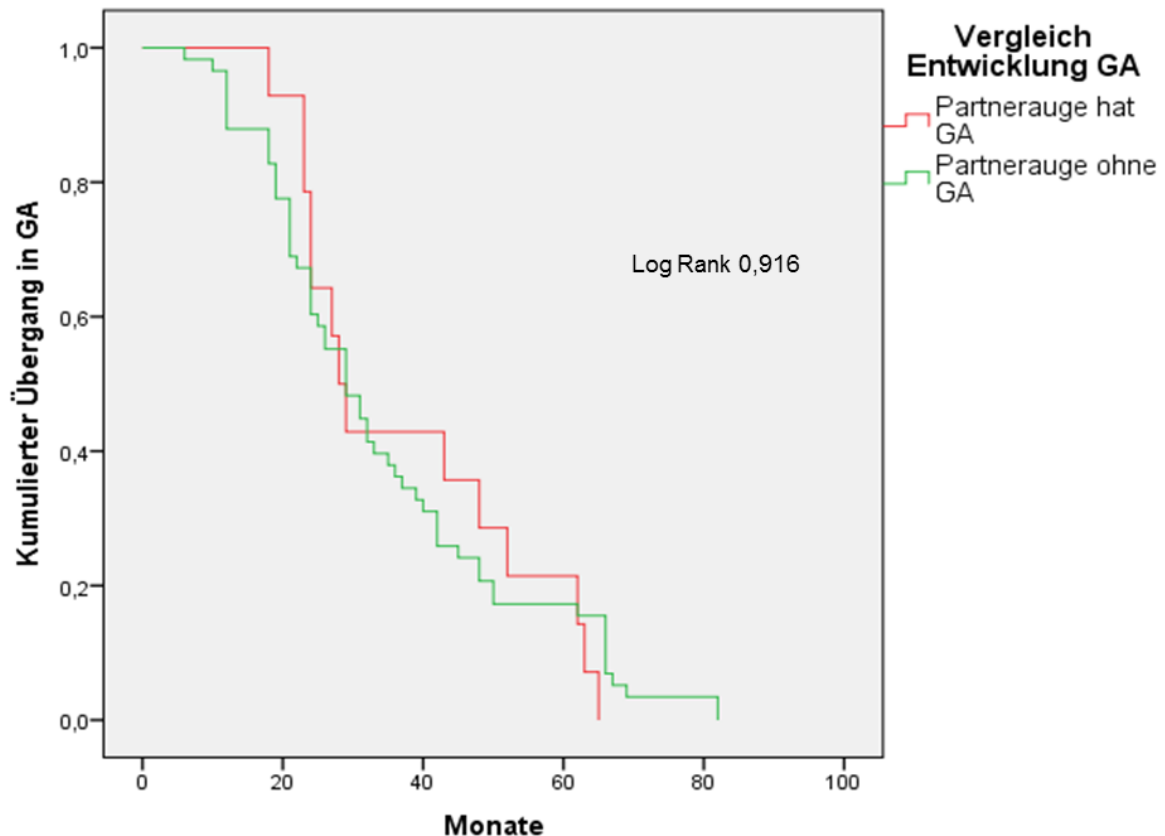


Abbildung 18: Progressionen von GA-Partneraugen gegenüber Nicht-GA-Partneraugen zu GA

## 4.5 Entwicklung einer CNV

### 4.5.1 Progressionswahrscheinlichkeiten zu CNV

Von den 153 Augen mit früher AMD gingen im Verlauf 21 Augen in eine CNV über. Mit sieben dokumentierten Fällen (33,3% aller CNV-Fälle) gingen die meisten Progressionen zu CNV vom *minimal change pattern* aus (siehe Abbildung 19), also von einem AF-Muster, welches dadurch zustande kommt, dass eine sehr geringe Anzahl von Drusen auch nur eine geringe Autofluoreszenz evozieren.

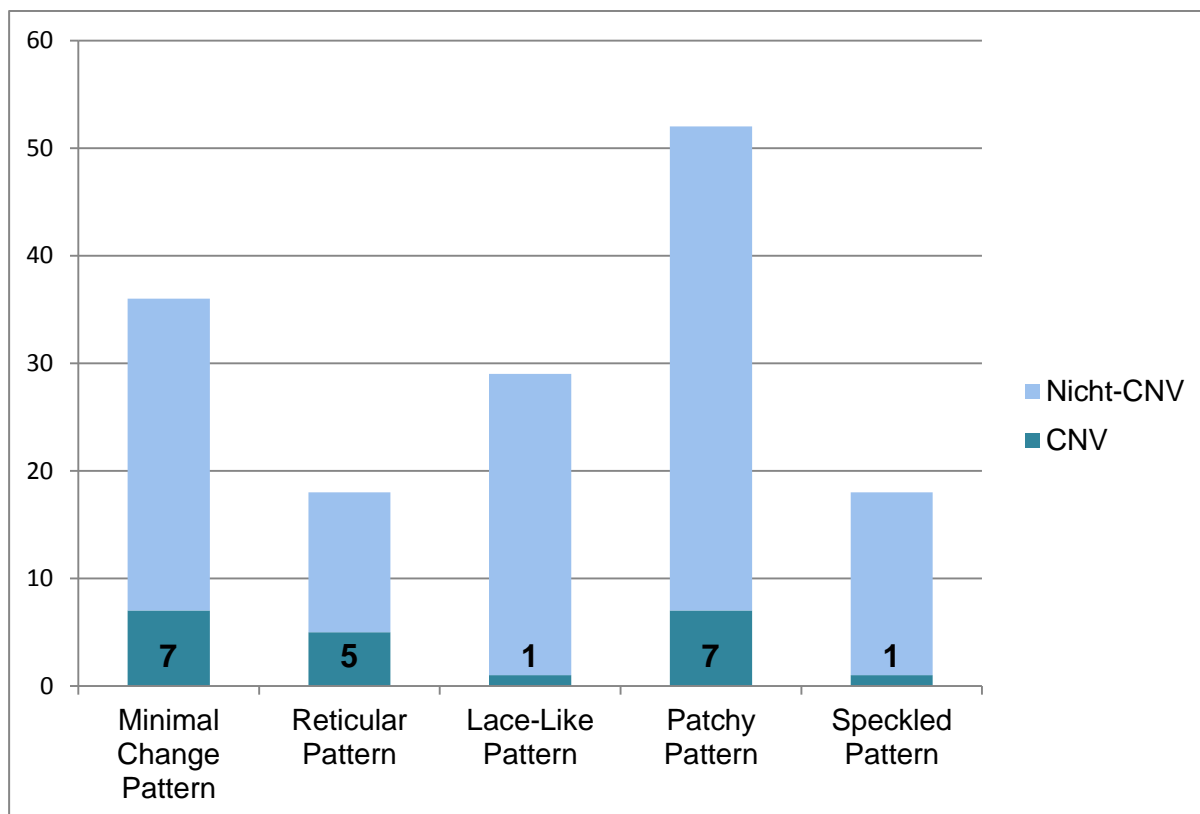
Vom *patchy pattern* ging ebenfalls siebenmal (33,3%) eine CNV aus, was aber angesichts einer zur Baseline-Untersuchung ermittelten Zahl von 54 Fällen des *patchy pattern* einen recht geringen Anteil darstellt.

Das *reticular pattern* bildete in der Folge fünf Fälle (23,8%) von CNV aus. Hierzu sei zu erwähnen, dass insgesamt nur 18mal das *reticular pattern* zur Baseline-



Untersuchung identifiziert worden ist und dass der Anteil einer ausgebildeten CNV mit fünf von 18 Fällen (27,8%) vergleichsweise hoch ist (siehe Abbildung 20).

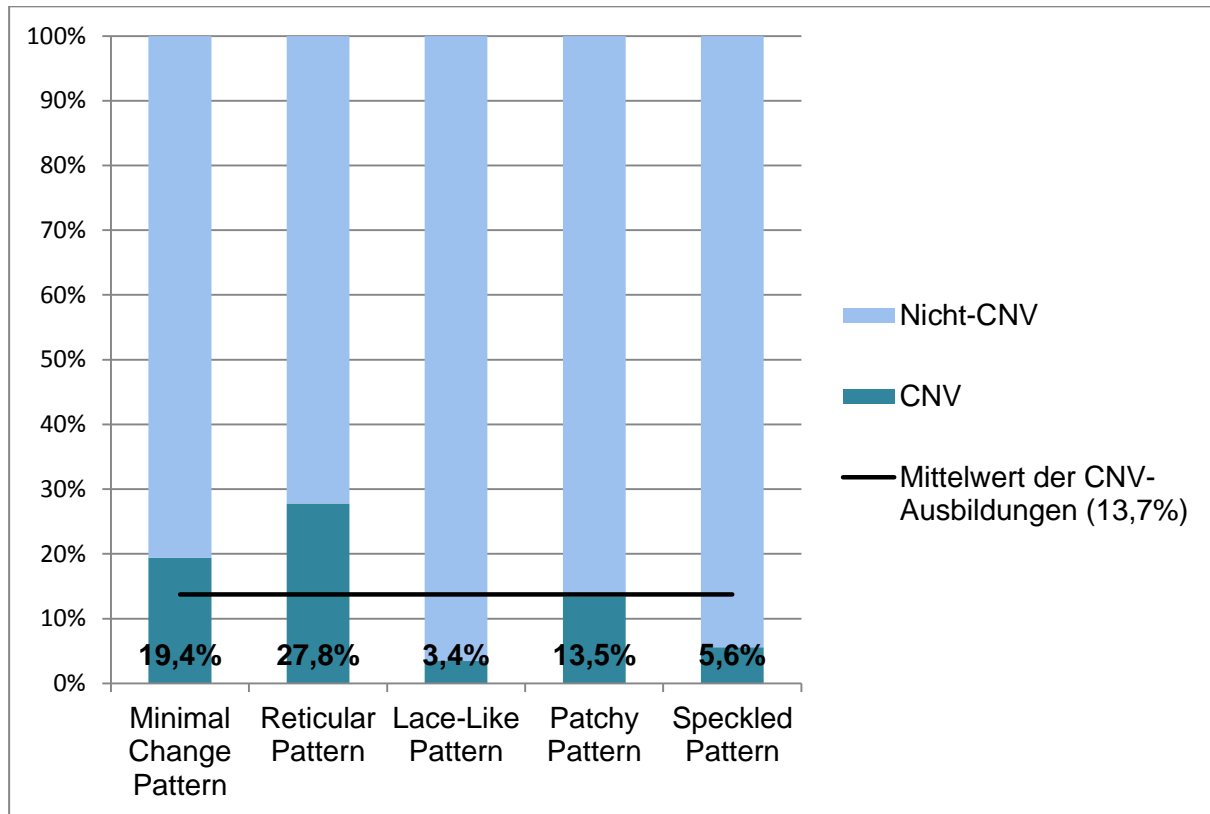
Bemerkenswert ist auch, dass sich sowohl vom *lace-like pattern* als auch vom *speckled pattern* jeweils nur einmal (4,8%) eine CNV ausbildete, obwohl diese beiden Drusenmuster zur Baseline-Untersuchung in der Summe 45 Mal identifiziert worden sind.



**Abbildung 19: Anteil von CNV an dokumentierten Follow-Ups, ausgehend von den verschiedenen Mustertypen (N = Anzahl)**

Durch die Verrechnung der bei der Baseline-Untersuchung identifizierten Mustertypen und der dazu relativen in den Follow-Up-Untersuchungen erkannten Progressionen zu CNV ergibt sich für jeden Mustertypen ein individuelles Risiko zur Ausbildung der CNV (siehe Abbildung 20). In Anbetracht des Risikos von 13,7% für die gesamte Kohorte der 153 Augen eine CNV auszubilden, wird dieses Risiko in Bezug auf die einzelnen Mustertypen nur vom *minimal change pattern* (19,4%) und vom *reticular pattern* (27,8%) überschritten. Das *patchy pattern* zeigt mit 13,5% ein

ähnliches CNV-Risiko wie der Mittelwert der Gesamtpopulation. Von dem *lace-like pattern* (3,7%) und dem *speckled pattern* (5,6%) geht für die Progression zur CNV ein sehr geringes Risiko aus.



**Abbildung 20: Rate zur Ausbildung einer CNV, ausgehend von den Mustertypen (in %)**

Eine interessante Aussage ergibt sich bei Chi-Quadrat-Untersuchungen jedes einzelnen Musters im Abgleich mit gepoolten Daten der übrigen Muster für den Zusammenhang mit CNV. Dabei zeigt sich lediglich für das *reticular pattern* ein signifikantes Ergebnis (siehe Tabelle 10). Bei dem *minimal change pattern* sind die Werte knapp oberhalb des Signifikanzniveaus von 0,05 und im Falle der drei anderen Mustergruppen zeigt sich eindrücklich, dass die jeweiligen Muster offenkundig keinen bedeutenden Einfluss auf die Ausbildung einer CNV besitzen. Somit ist das *reticular pattern* wohl in einen engeren Zusammenhang mit CNV zu bringen.

**Tabelle 10: Korrelation einzelner Muster mit CNV**

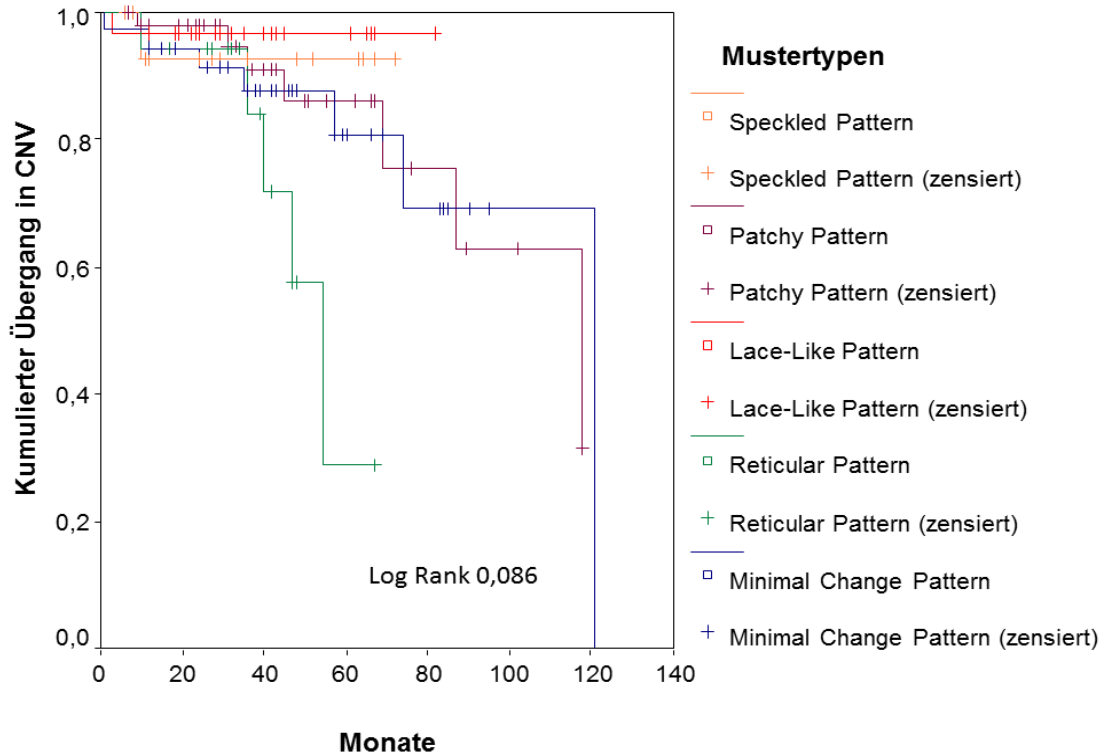
FAF-Muster	Korrelation mit CNV	
	Chi-Quadrat nach Pearson (2-seitig)	Exakter Fisher Test (2-seitig)
Minimal Change Pattern	0,050	0,068
Reticular Pattern	0,011	0,026
Lace-Like Pattern	0,185	0,322
Patchy Pattern	0,401	0,432
Speckled Pattern	0,481	0,700

#### 4.5.2 Progressionsgeschwindigkeiten zu CNV

In der Betrachtung der Progressionen der verschiedenen Mustertypen zu CNV wird in der Darstellung einer Kaplan Meier Kurve (Abbildung 21) mehr statistische Power erreicht, da hier nicht nur der Faktor Zeit sondern auch sämtliche anderen Events wie Ausbildung von GA, Konversion zu einem anderen Mustertypen oder keine dokumentierte Veränderung als zensierte Daten mit in die Darstellung einfließen.

Auf diese Art und Weise der Untersuchung zeigt sich nicht nur, welcher Mustertyp einerseits die größte Tendenz aufweist, sich zu einer CNV zu entwickeln, sondern auch wie schnell dieser Prozess im Mittel und Vergleich zu den übrigen Progressionen von statten geht. In der folgenden Darstellung wird deutlich, dass das *reticular pattern* sowohl die größte Tendenz aufweist eine CNV auszubilden als auch eine verhältnismäßig zügigere Progression besitzt als die anderen Mustertypen.

In einer Untersuchung mit dem Log Rank Test ist das Ergebnis mit 0,086 größer als 0,05. Dennoch ist dieser Wert in Anbetracht der allgemein geringen Inzidenz von CNV in dieser Studie bemerkenswert und nur knapp oberhalb des Signifikanzniveaus.



**Abbildung 21: Kaplan Meier Kurve zur Untersuchung der zeitlichen Progressionen der einzelnen Mustertypen zu CNV**

**Tabelle 11: Überlebenszeiten der Mustertypen bis Eintritt CNV**

FAF-Muster (Anzahl)	Anzahl Fälle CNV	Mean Survival (Monate)			Median Survival (Monate)		
		Zeit	SD	95%- Konfidenzintervall	Zeit	SD	95%- Konfidenzintervall
Minimal Change Pattern (36)	7	99	9	81 ; 116	121	0	
Reticular Pattern (18)	5	51	5	41 ; 60	54	5	43 ; 65
Lace-Like Pattern (29)	1	79	3	74 ; 85			
Patchy Pattern (52)	7	97	8	81 ; 113	118	23	73 ; 163
Speckled Pattern (18)	1	68	4	59 ; 76			

Wie Tabelle 11 zeigt, gingen vom *reticular pattern* zwar nicht absolut, aber verhältnismäßig (fünf von 18) die meisten Fälle von CNV aus. Diese bildeten sich im Mittel mehr als 45 Monate vor den Fällen aus, die das *minimal change pattern* oder das *patchy pattern* als Ausgangsmuster hatten.

### 4.5.3 Progressionswahrscheinlichkeit der CNV-Partneraugen zu CNV

Von allen Augen mit früher AMD wurde in 21 von 153 Fällen eine CNV entwickelt. Es fanden sich zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung 28 Patienten, die bereits einseitig eine CNV vorwiesen. Nun wurde untersucht, ob die 21 Fälle der in Folge neu entwickelten CNV vor allem von jener Patientenpopulation ausgingen, die bereits einseitig eine CNV hatten. Damit soll die Frage geklärt werden, ob ein Partnerauge mit bereits vorliegender CNV einen besonderen Risikofaktor zur Ausbildung einer CNV darstellt.

Dem Folgenden ist zu entnehmen, dass die Partneraugen von bei Baseline bereits an CNV leidenden Augen keineswegs vornehmlich ebenfalls CNV ausbilden, aber dass der Anteil an CNV hier dennoch größer ist als bei solchen Augen ohne CNV-Partnerauge.

Die sechs dokumentierten Fälle von CNV (21,4%) entwickelten sich hier ausschließlich aus den beiden Mustertypen, bei denen im vorangegangenen Unterpunkt bereits gezeigt wurde, dass sich hieraus die Mehrzahl der CNV-Fälle ableiten (*minimal change pattern* und *reticular pattern*, jeweils drei Mal).

In der Mehrzahl der Fälle fand in der Nachbeobachtung der Mustertypen entweder keine Veränderung (elf Fälle; 39,3%) statt oder es gab eine Progression zur GA (neun Fälle; 32,1%). Zudem gab es zwei Konversionen von anderen Mustertypen zum *speckled pattern* (7,1%), einmal ausgehend vom *patchy pattern* und einmal ausgehend vom *reticular pattern*.

**Tabelle 12: Follow-Up der Partneraugen bei unilateraler CNV**

FAF-Muster	Follow-Up			
	Keine Änderung	Konversion zu Speckled Pattern	Progression zu GA	Progression zu CNV
Minimal Change Pattern	5	0	1	3
Reticular Pattern	3	1	3	3
Lace-Like Pattern	0	0	1	0
Patchy Pattern	1	1	4	0
Speckled Pattern	2	0	0	0

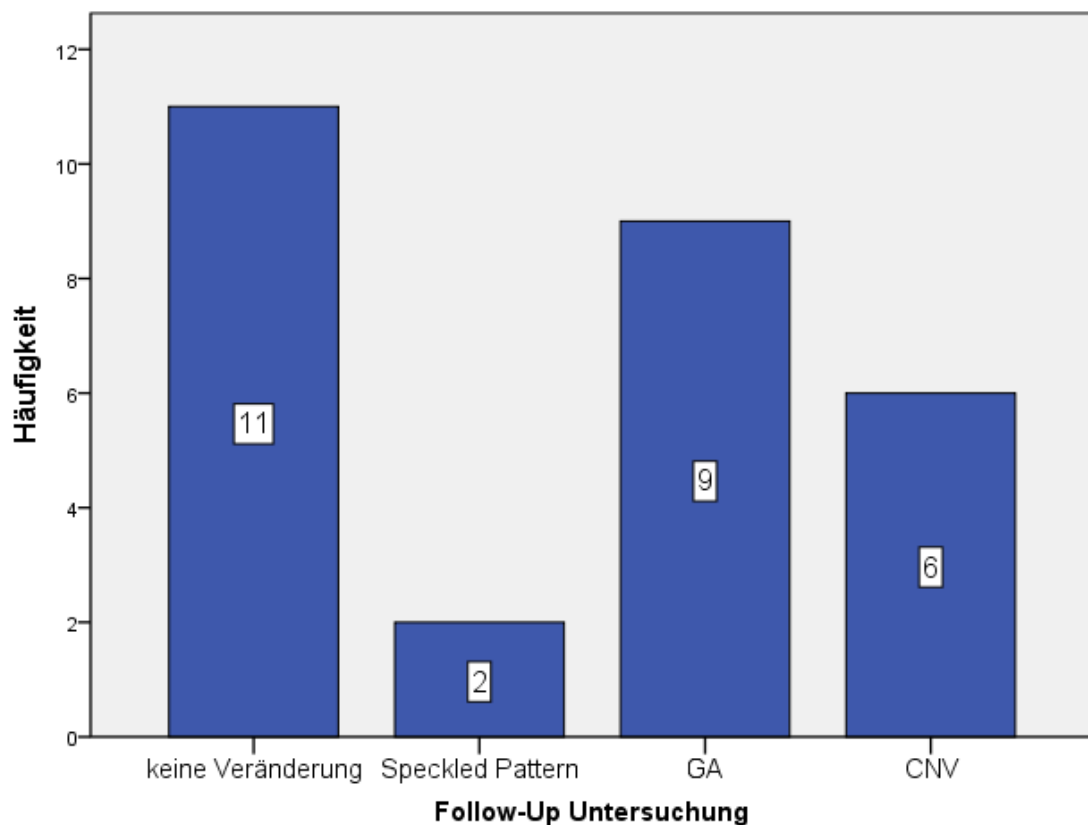
Von den 21 neu entwickelten Fällen von CNV entstammten sechs Fälle von Patienten, die zur Baseline-Untersuchung bereits einseitig eine CNV vorweisen konnten, die übrigen 15 Fälle betreffen Patienten, die zur Baseline-Untersuchung beidseitig eine frühe AMD aufwiesen.

Zusammenfassend bildeten 21,4% der Augen mit CNV-Partnerauge ebenfalls in der Folge eine CNV aus, von den 125 Augen ohne CNV-Partnerauge ging im Verlauf in lediglich 12,0% der Fälle eine CNV aus.

**Tabelle 13: CNV-Partneraugen als isolierter Risikofaktor zur Ausbildung einer CNV**

Ohne CNV-Partnerauge	12,0%	
Mit CNV-Partnerauge	21,4%	
Pearson (2-seitig)	0,190	
Likelihood-Ratio	0,212	
Exakter Fisher-Test	1-seitig	0,156
	2-seitig	0,224

Die Nullhypothese, dass für das Risiko der Ausbildung einer CNV kein Unterschied darin besteht, ob das jeweilige Partnerauge bereits eine CNV aufweist oder nicht, wird in diesem Falle beibehalten. Die Daten weisen aufgrund ihrer geringen  $\alpha$ -Werte allerdings die Tendenz auf, dass die Alternativhypothese im Kontext größerer Fallzahlen und somit größerer statistischer Power möglicherweise Bestätigung finden könnte. Die Alternativhypothese sollte vor dem Hintergrund geringer CNV-Fallzahlen somit nicht vollends verworfen werden.

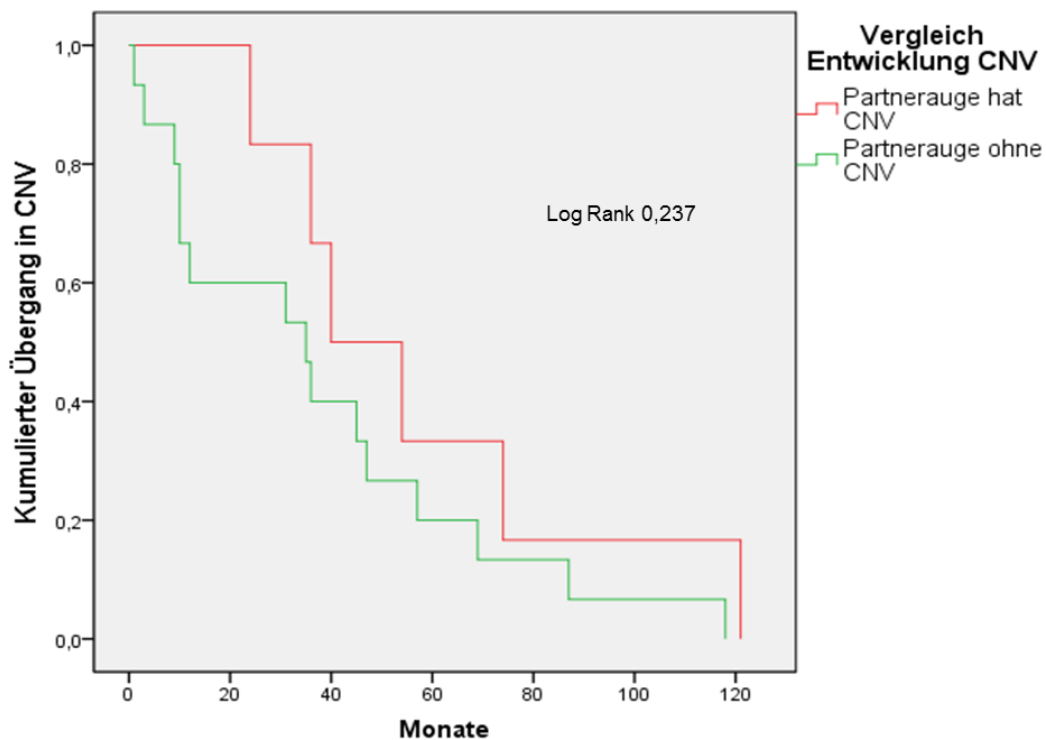


**Abbildung 22: Follow-Up der Partneraugen bei unilateraler CNV**

#### 4.5.4 Progressionsgeschwindigkeit der CNV-Partneraugen zu CNV

Mit der hier gezeigten Kaplan Meier Kurve wurde analysiert, ob die Ausbildung jener sechs CNV Neubildungen bei vorliegendem CNV-Partnerauge auch verhältnismäßig früher stattfand als in den 15 Fällen, wo kein CNV-Partnerauge vorlag und sich dennoch eine CNV bildete. Dies soll einen Rückschluss darauf geben, ob auch die

Geschwindigkeit der Krankheitsprogression bei Vorliegen eines bereits an feuchter AMD leidenden Partnerauges beeinflusst wird. Es zeigt sich, wie auch zuvor bei der gleichartigen Untersuchung der GA-Neubildungen, dass dies offenkundig nicht der Fall ist (Log Rank Wert von 0,237). In dieser Untersuchungsreihe war es überraschenderweise sogar der Fall, dass jene Augen ohne ein CNV-Partnerauge eine in der Gesamtheit verhältnismäßig zügigere Progression zeigten als die Augen mit CNV-Partnerauge, allerdings ist das Ergebnis nicht signifikant.



**Abbildung 23: Progressionen von CNV-Partneraugen gegenüber Nicht-CNV-Partneraugen zu CNV**

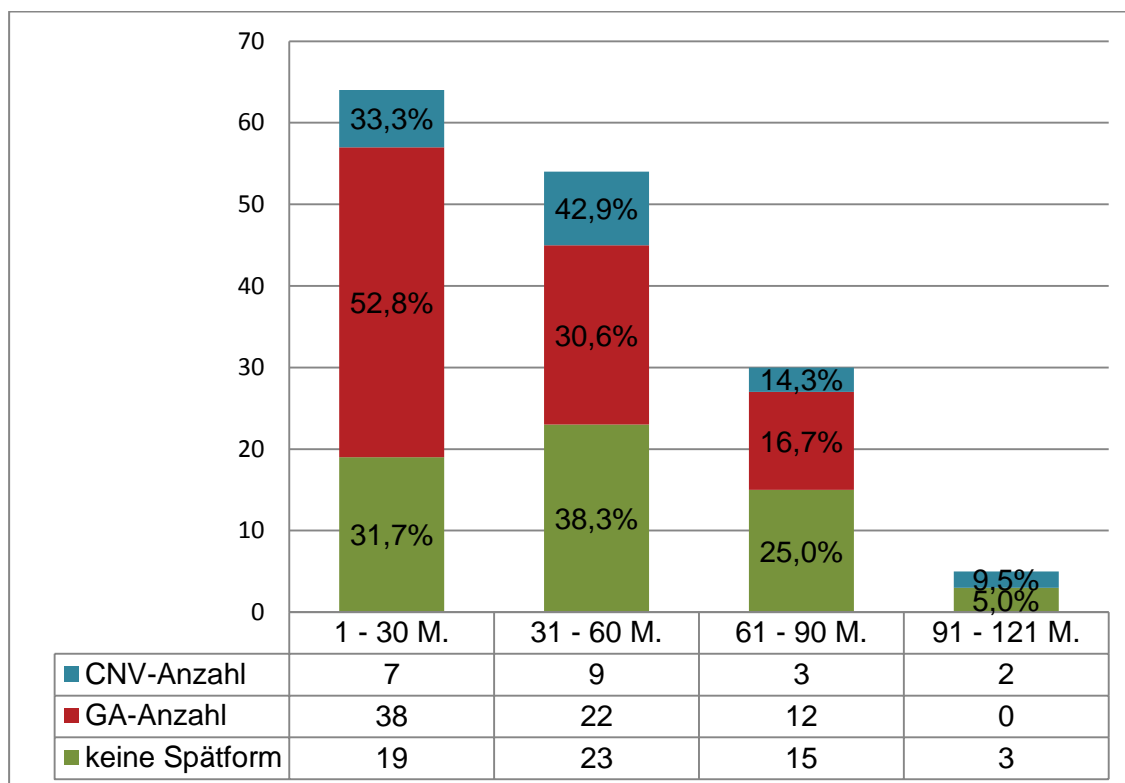
### 4.6 Zeitliche Entwicklung von GA und CNV

Im Folgenden wird verdeutlicht, in welchen Zeiträumen im Rahmen der Follow-Up-Untersuchungen die meisten Patienten eine GA oder eine CNV ausgebildet haben und außerdem ist für die jeweilige Zeitspanne ersichtlich, wie viele Patienten ohne Entwicklung einer Spätform dokumentiert worden sind. Da sich die letzten dokumentierten Änderungen nach 121 Monaten verzeichnen ließen, wurden als



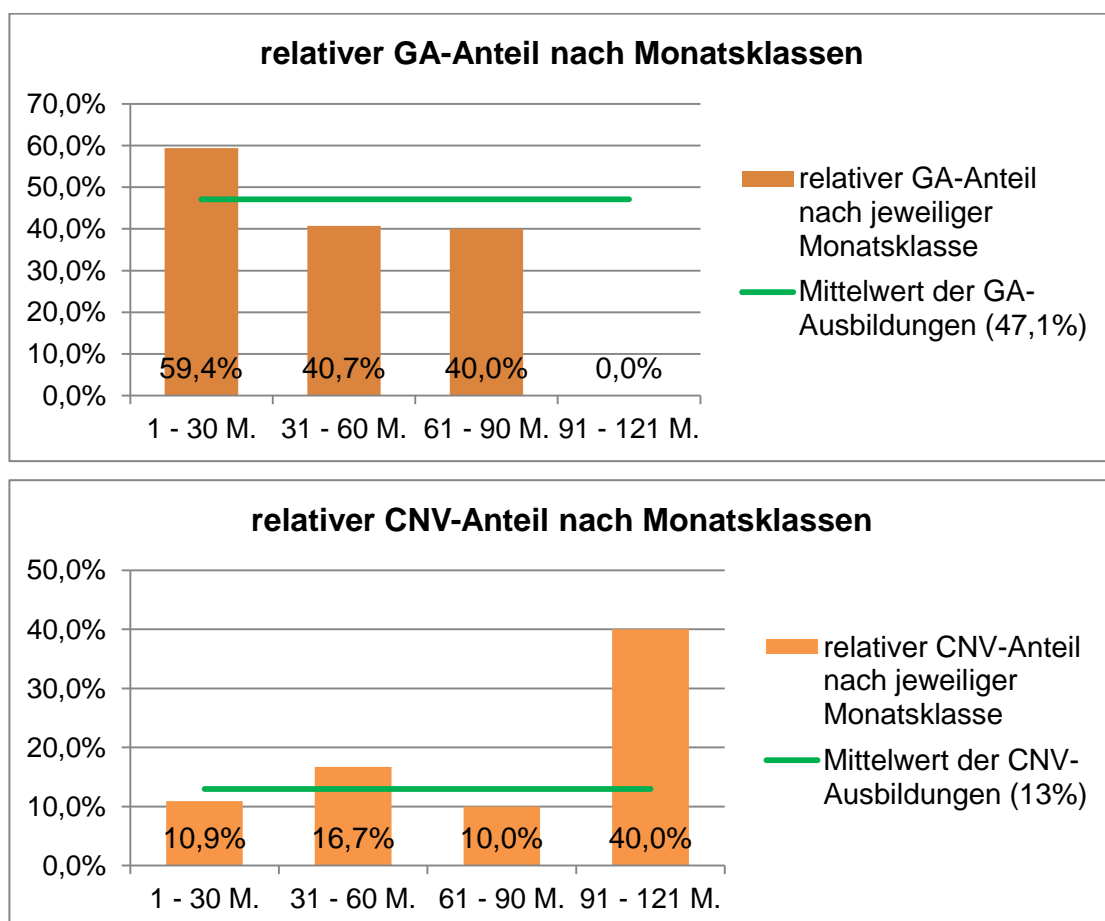
Zeitintervalle jeweils 30 Monate gewählt. Im Fall von GA wurden in den ersten 30 Monaten mit 52,8% aller GA-Fälle die meisten Entwicklungen der trockenen Spätform diagnostiziert, es folgen 30,6% im Zeitraum zwischen dem 31. und 60. Monat sowie 16,7% bis zum 90. Monat, nach 90 Monaten wurde in den Nachuntersuchungen kein Fall von GA mehr diagnostiziert.

Hingegen fanden sich bei CNV in den ersten 30 Monaten 33,3% der Fälle und im Zeitraum zwischen dem 31. und dem 60. Monat mit 42,9% die meisten diagnostizierten Fälle von CNV. Nachdem zwischen dem 61. dem 90. Monat 14,3% der Fälle dokumentiert wurden, fanden sich nach 91 Monaten immer noch 2 Fälle von CNV, was einen Anteil von 9,5% repräsentiert. Unter dem Titel „Keine Spätform“, wurden jene Augen zusammengefasst, die bis zu ihrer letzten Nachuntersuchung keine Veränderung ihres Drusenmusters zeigten oder eine Konversion in ein anderes Drusenmuster früher AMD aufwiesen. Dabei fanden sich die meisten dokumentierten Events im Intervall zwischen dem 31. und dem 60. Monat (38,3%).



**Abbildung 24: Einteilung der Follow-Ups in Monatsklassen: Die jeweiligen Prozentwerte des Balkendiagramms sind balkenübergreifend zu 100% zu addieren. Die absoluten Zahlen, die sich hinter den Prozentwerten verbergen, sind in der Tabelle unterhalb des Balkendiagramms einzusehen**

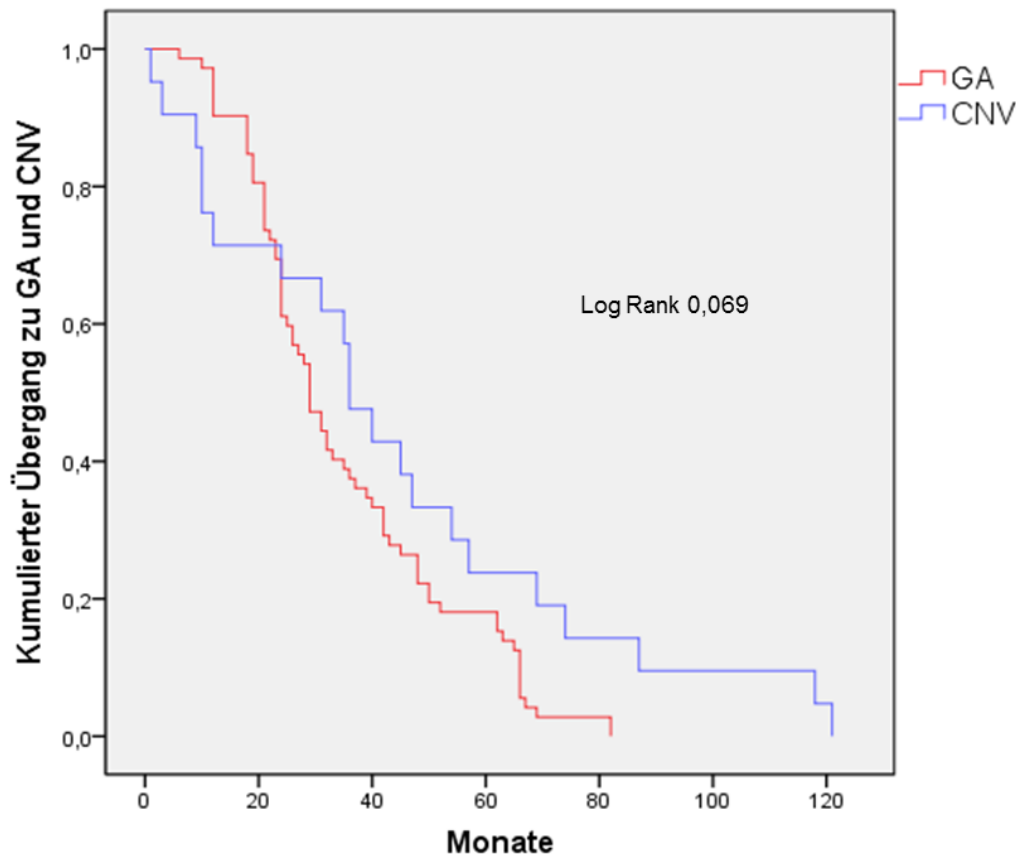
Daraus ergibt sich für jede Monatsklasse ein jeweiliges Eintrittsrisiko zur Ausbildung einer neuen GA oder CNV. Die folgenden zwei Darstellungen zeigen im Vergleich, dass im Falle von GA in den ersten 30 Monaten das Erkrankungsrisiko mit 59,4% höher lag als das mittlere Erkrankungsrisiko der gesamten untersuchten Patientenpopulation von 47,1%. Danach hält sich das Risiko konstant bei 40%, bevor dann nach 91 Monaten kein weiterer neuer Fall von GA mehr zu dokumentieren war. Hingegen fand sich bei CNV in der Zeitspanne zwischen dem 31. und dem 60. Monat die höchste absolute Zahl von Neuerkrankungen. Hier übersteigt das Risiko eine CNV auszubilden mit 16,7% auch das durchschnittliche Risiko von 13,7% eine CNV zu erleiden. In den ersten 30 Monaten und zwischen Monat 61 und 90 war das Risiko mit annähernd 10% unter dem Mittelwert. Die wenigsten Fälle von CNV sind zwar nach Monat 91 eingetreten, allerdings machte CNV von allen in dieser Zeit dokumentierten Events einen Anteil von 40,0% aus.



**Abbildung 25: Relative Anteile von GA sowie CNV in Monatsklassen zum Vergleich über die zeitlichen Ausbildungen beider Spätformen (in %)**

### Vergleich der zeitlichen Entwicklung von GA und CNV

Eine Untersuchung mittels der Kaplan Meier Kurve über die zeitliche Ausprägung von GA und CNV erbrachte per Log Rank Test mit 0,069 kein signifikantes Ergebnis. Somit kann die Nullhypothese, dass sich keine der beiden Spätformen zeitlich tendenziell früher ausbildet, nicht abgelehnt werden.



**Abbildung 26: Kaplan Meier Kurve zum Vergleich der kumulativen zeitlichen Ausbildungen von GA und CNV**

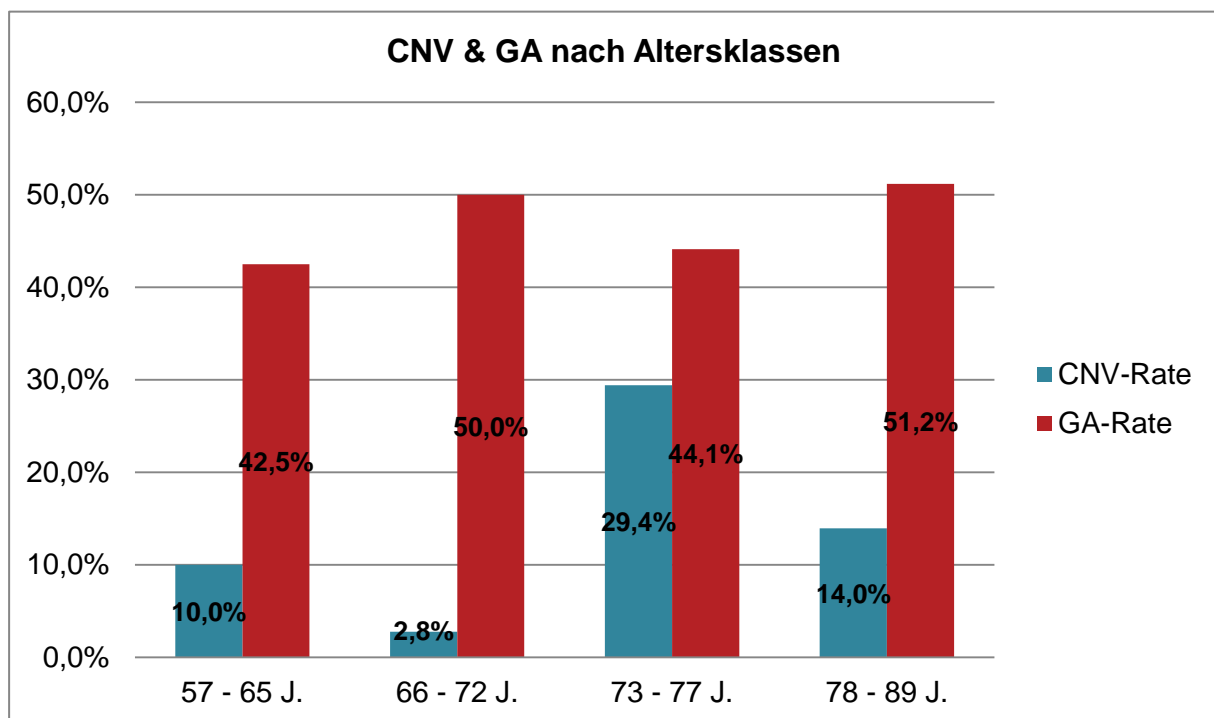
### Eintritt später AMD in Altersklassen

In Bezug auf das Alter des Patienten als isolierten Risikofaktor zur Ausbildung einer GA und CNV wurde die Patientenpopulation in vier Altersklassen unterteilt. Diese Unterteilung wurde so vorgenommen, dass etwa vier gleich große Gruppen gebildet wurden. So fand eine Aufteilung in 57- bis 65-Jährige (40 Patienten), 66- bis 72-Jährige (36 Patienten), 73- bis 77-Jährige (34 Patienten) und 78- bis 89-Jährige (43

Patienten) statt. Es wurde anschließend für jede Altersgruppe errechnet, wie hoch der Anteil des Neuauftretens von GA und CNV an allen in dieser Gruppe dokumentierten Events war.

Der mit zunehmendem Alter zu erwartende stetige Anstieg des Anteils von GA-Neubildungen kam hier nicht zur Darstellung. Zwar stieg der Anteil von den 57- bis 65-Jährigen mit 42,5% im Verlauf an und zeigte in der ältesten Kohorte der 78- bis 89-Jährigen eine Rate von 51,2%, allerdings gab es bei den dazwischen liegenden Altersstufen eine Unstimmigkeit, weil die 66- bis 72-Jährigen einen höheren Anteil an neuer GA bei ihren dokumentierten Events aufwiesen als die 73- bis 77-Jährigen.

Diese Abbildung zeigt außerdem an, dass der Anteil der neuen CNV-Erkrankungen in dieser Studie nicht mit dem Alter anstieg. Auffällig ist, dass bei den 73- bis 77-Jährigen mit 29,3% die Rate an CNV-Erkrankungen vergleichsweise hoch war und deutlich die mittlere Rate von 13,7% übersteigt.



**Abbildung 27: Rate von GA und CNV in der Gesamtheit aller dokumentierten Events in den jeweiligen Altersklassen (in %)**

## 5 Diskussion und Schlussfolgerung

### 5.1 Diskussion über die FAF im Rahmen der AMD

Bei der FAF Messung wird durch erhöhte AF verstärktes Vorliegen von Lipofuszin und insofern entweder das Vorhandensein von Drusen oder Hyperpigmentationen visualisiert. Die AF kann bei Hyperpigmentation allerdings auch aufgrund erhöhter Absorption durch akkumuliertes Melanin vermindert sein. Ein ähnlicher Dualismus liegt im Falle einer Hypopigmentation vor, die zwar aufgrund einer ausgedünnten RPE und der damit verbundenen verringerten Dichte von LF zumeist mit einem verminderten Signal in der FAF einhergeht, allerdings selten auch mit einem erhöhten Signal assoziiert sein kann. Die Ursache hierfür liegt darin, dass mit der Methodik der FAF nicht nachvollzogen werden kann, ob Melanolipofuszin von der RPE in die neurosensorische Retina migriert ist oder ob das Signal lediglich die RPE abbildet (Bindewald et al. 2005a).

Aufgrund dessen wurde in dieser Arbeit jede FAF Aufnahme mit der dazugehörigen Fundus Fotografie abgeglichen, sodass nachvollziehbar war, wodurch ein verstärktes oder vermindertes Signal zustande gekommen war. Veränderungen der Fundus Fotografie werden in den Nachfolgeuntersuchungen aber nicht zwangsläufig ebenso in der FAF identifiziert und umgekehrt (Lois et al. 2002). Zudem sind Stoffe wie Porphyrin-Derivate, Vitamin A, Kollagen, Elastin, FAD oder NAD ebenfalls fluoreszierend und können somit als Störsignale bei der FAF-Messung fungieren (Staudt 2000).

Im Rahmen der AMD nimmt die Methode der FAF dennoch eine besondere Funktion ein, da sie zuverlässig Zellschäden der Photorezeptoren sowie Entstehung von Neovaskularisation detektiert und vor allem solche Prozesse visualisiert, die nach dem derzeitigen Stand der Forschung dem Zellschaden noch voraus gehen, weshalb die FAF ein unersetzlich wichtiges Werkzeug für das pathophysiologische Verständnis der AMD darstellt (Schmitz-Valckenberg et al. 2008; Scholl et al. 2004; Do et al. 2012). In der Erforschung des prognostischen Stellenwertes dieses Werkzeuges sind Mustertypen der FAF-Messung bestimmt worden, die in ihrer Zusammensetzung möglicherweise die pathophysiologischen Vorgänge der RPE im Kontext einer Erkrankung multikausaler Ätiologie repräsentieren. Die Bestimmung der Muster ist wenig fehleranfällig und so konnte eine hohe Übereinstimmung

zwischen verschiedenen Begutachtern verzeichnet werden. Deshalb könnte diese non-invasive Methode neue Maßstäbe im Krankheitsbild der AMD setzen (Bindewald et al. 2005b).

### 5.2 Diskussion der Ergebnisse zu Baseline und des Follow-Up

Die in der vorliegenden Arbeit zur Baseline-Untersuchung dokumentierten Mustertypen solcher Augen mit früher AMD zeigen in ihrem zahlenmäßigen Auftreten eine ähnliche Verteilung wie in der Studie von Einbock et al. (Einbock et al. 2005, siehe Abbildung 11). In dieser Studie der FAM-Forschungsgruppe beschreiben die Autoren neben den hier benutzten Mustern noch die AF-Auffälligkeiten adressierenden Mustertypen *focal increased pattern*, *linear pattern* und *focal plaque-like pattern*. Vermutlich lässt sich das *linear pattern* unter das *lace-like pattern* subsummieren, da erstgenanntes Muster eine Vorstufe darstellen könnte. Das *focal plaque-like pattern* kann dem *patchy pattern* angegliedert sowie das *focal increased pattern* zu dem *minimal change pattern* gerechnet werden. In der Bestimmung der Mustertypen gibt es noch keinen einheitlichen Konsens über eine klare Vorgabe, welche Mustertypen der Methodik der FAF bei dem Krankheitsbild zu identifizieren sind. Dies wäre allerdings von großem Nutzen, um Forschungsergebnisse unterschiedlicher Studien besser quantifizieren und korrelieren zu können. Wie bereits eingehend unter 3.4 erläutert wurde, sieht diese Arbeit aufgrund der vorhandenen Fallzahl an Patienten die Beurteilung der FAF mit fünf zugrundeliegenden Mustern als sinnvollste Herangehensweise an.

Bei den dokumentierten Veränderungen der 153 Augen mit früher AMD gingen in den Nachfolgeuntersuchungen 61% in eine der beiden Spätformen der AMD über. Diese sehr hohe Inzidenz kann dadurch erklärt werden, dass 49 der 101 teilnehmenden Patienten zur Erstuntersuchung bereits einseitig eine späte AMD aufwiesen. Auf diesen Umstand wird in 5.3.3 und 5.4.3 noch näher eingegangen. Im Vergleich gab eine andere über 10 Jahre angelegte Studie eine 10-Jahres Inzidenz für frühe AMD von 10,8% und für späte AMD von 2,8% an (Wang et al. 2007), diese Studie betrachtete allerdings ein initial nicht an AMD erkranktes Patientenkollektiv.

Die vorliegende Studie untersucht erstmalig eine Patientenpopulation, welche sowohl Patienten mit beidseitiger früher AMD als auch Patienten mit unilateraler später AMD einschließt, deren Entwicklung verfolgt und somit interessante Aussagen erlaubt.

Auffällig ist in der vorliegenden Studie die annähernd vierfach höhere Rate von Entwicklungen einer GA (72 Patienten) im Vergleich zu CNV (21 Patienten, siehe Abbildung 12). Wie bereits im Unterpunkt 1.4 dargestellt wurde, sind die statistischen Angaben bezüglich der Häufigkeitsverteilung zur jeweiligen Ausbildung der Subtypen später AMD inkonsistent (Augood 2006; Krishnan et al. 2010; Jonasson et al. 2011; Munoz 2005). Eine über 15 Jahre angelegte Studie postulierte jedoch, dass bei älteren Personen die Prävalenz von GA derer von CNV überwiegt und bei über 80-Jährigen sogar um das Vierfache übersteige (Klein et al. 2007). In Anbetracht des ermittelten Durchschnittsalters der Patienten von aufgerundeten 74 Jahren (SD sieben Jahre) zum Zeitpunkt ihrer Entwicklung später AMD, erklärt diese Erkenntnis von Klein et al. das Überwiegen von GA in dieser Studie.

### **5.3 Diskussion über die Entwicklung von GA**

#### 5.3.1 Progressionswahrscheinlichkeiten zu GA

Es gab bisher einige Arbeiten, die sich zum Ziel gesetzt haben, Risikopatienten zur Ausbildung einer GA unter solchen mit früher AMD stratifizieren zu können. Dabei wurden vor allem die Drusengröße, die Anzahl der vorliegenden Drusen, der Typus dieser Drusen und ein Vorliegen von Hyperpigmentation als die Hauptverursacher einer GA angesehen. Klein et al. postulierten, dass die Odds in einem Auge eine GA zu entwickeln mit Vorhandensein großer Drusen ( $\geq 0,016 \text{ mm}^2$ ) um 24,0%, bei Hyperpigmentation der RPE um 15,2% und bei Vorliegen weicher Drusen um 14,6% ansteigt (Klein et al. 2007).

Ferris et al. verteilen für Patienten sogenannte Risikopunkte anhand funduskopisch erkannter Pathologien beider Augen und geben für die jeweilige Anzahl von Punkten ein gewisses Risiko für die Entwicklung einer späten AMD an. Ein Patient bekommt für das funduskopische erkannte Vorhandensein großer Drusen ( $\geq 125 \mu\text{m}$ ) sowie für Pigmentunregelmäßigkeiten jeweils einen Punkt. Dies wird anschließend pro Auge

überprüft, sodass ein Patient maximal vier Punkte haben kann. So ergibt sich für null Punkte ein Risiko von 0,5%, für einen Punkt ein Risiko von 3%, für zwei Punkte ein Risiko von 12%, für drei Punkte ein Risiko von 25% und für vier Punkte ein Risiko von 50% in den nächsten fünf Jahren eine späte AMD auszubilden (Ferris et al. 2005). Die Studie präzisiert diese Angaben an manchen Stellen noch und zeigt besondere Risikokonstellationen auf, die im Folgenden noch zur Sprache kommen werden. Allerdings ist dieses Modell auch in einigen Punkten fehleranfällig und inkonsequent. Der größte Kritikpunkt ist, dass AREDS nicht zwischen den Subtypen später AMD, namentlich CNV und GA, differenziert und somit das Risiko zur Ausbildung einer dieser Formen gleichsam verteilt. Da CNV für den Patienten ein verhältnismäßig höheres Risiko für eine Minderung des Visus bedeutet und der jeweilige Verlauf verschiedene therapeutische Konsequenzen bedingt, ist diese Risikostratifizierung als unbefriedigend zu erachten. Außerdem basiert diese Methode auf einfachen Fundus Fotografien, bezieht das Alter des Patienten nicht ein und lässt auch eine Berücksichtigung der jeweiligen Lokalisation von Drusen oder Pigmentaberrationen sowie die Konfiguration dieser Pathologien vermissen.

Deshalb gehen dieselben Autoren in einer aktuellen Veröffentlichung kritisch mit ihrem wegweisenden, aber noch nicht ausgereiften Modell um (Ferris et al. 2013). Sie möchten eine eindeutige und einheitliche klinische Klassifikation der AMD in der klinischen Terminologie des Krankheitsbildes integrieren, die pro Klasse eine Aussage über das Risiko später AMD erkennen lässt. Jedoch wird auch hier nicht zwischen den Subtypen der späten AMD differenziert. Sie schließen jedoch mit den Worten, dass dieses Komitee aus Experten darüber übereinstimmt, dass die Fortentwicklung des klinischen Klassifikationssystems von 2005 nur einen ersten Schritt darstellt und dass die Entwicklung von Methoden für die detaillierte Datengewinnung phänotypischer und genotypischer Eigenschaften der AMD unabdingbar ist und zum Verständnis der Pathogenese der AMD beitragen wird. An diesem Punkt setzt die vorliegende Arbeit an und versucht phänotypische Aspekte in das Verständnis der Pathogenese von AMD zu integrieren.

Erste Untersuchungen einer Spezifizierung der Risikofaktoren für die zwei Subtypen später AMD ergaben, dass zwar Alter, Gene und fokale Hyperpigmentation für beide Subtypen Risikofaktoren darstellen, im Falle der GA aber vor allem große Drusen und fokale RPE-Ausdünnung als spezifisch aufgeführt werden müssen (Ying et al.



2008). Die FAF gilt als Methode der Wahl, um diese beiden Zustände zu visualisieren. In einer Studie, in der diese Methode zum Einsatz kam, konnte gezeigt werden, dass sich exakt an solchen Stellen, an denen die AF fokal verstärkt war, später GA ausbildete (Smith et al. 2006). Im zirkumferenten Randbereich einer bereits manifesten GA, in welchen sich die GA in ihrem Verlauf ausbreitet, zeigt sich ebenfalls stets erhöhte Autofluoreszenz, in welcher sich Muster feststellen ließen (Bindewald 2005a). Diese Erkenntnis führt zu der Annahme, dass sich nicht nur bei Bestehen von GA mit der Methode der FAF Muster erkennen lassen, die rapides Wachstum der GA prophezeien, sondern dass auch schon im Vorfeld der Ausprägung von GA Muster erkannt werden können, die auf eine baldige Ausprägung einer GA hinweisen.

Bezug zu dieser Arbeit:

Das *patchy pattern* wurde zur Baseline-Untersuchung mit 53 Fällen als häufigstes Muster detektiert und zahlenmäßig gingen vom *patchy pattern* die meisten Fälle von entwickelter GA (29mal) aus (siehe Abbildung 13). Bei Betrachtung der relativen Ausbildungen einer GA, ausgehend von den verschiedenen Mustergruppen, zeigt aber das *lace-like pattern* mit einem Anteil von 79% die größte Tendenz zum Übergang in GA (von 28 Fällen bildete sich 21mal eine GA aus, siehe Abbildung 14). Eine von Schmitz-Valckenberg et al. postulierte Vermutung, dass retikuläre Drusen mit GA assoziiert sein könnten, weil GA oft zusammen mit retikulären Drusen beobachtet werden (Schmitz-Valckenberg et al. 2011), kann in dieser Arbeit nicht bestätigt werden. Retikuläre Drusen kommen häufiger bei Patienten mit AMD vor, als es bisherige Studien postulierten, allerdings sind diese Drusen hauptsächlich superotemporal der Makula in der Peripherie lokalisiert (Sarks et al. 2011). Tatsächlich konnte auch in dieser Arbeit das *reticular pattern* häufig in der Peripherie der Makula beobachtet werden, jedoch wurden nur solche Muster zur Dokumentation berücksichtigt, die im Bereich der Fovea lokalisiert waren, denn dort prägt sich bei der Spätform die Pathologie aus.

Im Vergleich der drei Drusenmuster *lace-like pattern*, *patchy pattern* und *speckled pattern* finden sich funduskopisch vor allem beim *lace-like pattern* und beim *patchy pattern* große Drusen sowie Hyperpigmentationen, wobei das *speckled pattern*

funduskopisch häufig wenig Pathologien aufweist, wenn überhaupt punktuelle Hyperpigmentationen (Bindewald et al. 2005b; Einbock et al. 2005).

In einer Untersuchung der *junctional zone*, also dem zirkumferenten Randbereich manifester GA, wurde das *patchy pattern* in nur 2% der Fälle dokumentiert. Am häufigsten fand sich das sog. *branching pattern* (Bindewald 2005a). Das *branching pattern* entspricht morphologisch dem *lace-like pattern*. Der Terminus *branching pattern* wurde bisher lediglich im Kontext bereits manifester GA bei Untersuchungen der *junctional zone* verwendet. Vom *lace-like pattern* wurde im Kontext früher AMD gesprochen (Bindewald et al. 2005b). Es gilt nunmehr zu beweisen, dass die Muster, die in der Wachstumszone von GA rapides Wachstum im Vorfeld anzeigen können, jenen Mustern entsprechen, die eine primäre Ausbildung von GA anzukündigen vermögen.

Diese Studie weist das *lace-like pattern* als Hauptrisikomuster zur Ausbildung einer GA aus. Daher empfiehlt sich fortan eine einheitliche Terminologie. Denn die Erkenntnisse der bisherigen Studien und die Tatsache, dass das *lace-like pattern* ein signifikant erhöhtes Risiko (Log Rank 0,025) in einem Progressionsvergleich zu einer Mittelung der drei anderen drusenreichen Muster zeigte (siehe Abbildung 16), unterstreicht die Wichtigkeit weiterer Nachforschungen, ob diese These Bestätigung findet. Eine größer angelegte Studie ähnlichen Designs sollte mindestens über eine Population von 268 Patienten verfügen, um ein signifikantes Ergebnis zu erzielen und das *lace-like pattern* als das veritable Hochrisikomuster zur Ausbildung der GA identifizieren zu können.

### 5.3.2 Progressionsgeschwindigkeiten zu GA

Auch in Bezug auf die Progressionsgeschwindigkeit zu GA zeigt das *lace-like pattern* in der Kaplan Meier Kurve den schnellsten Verlauf (siehe Abbildung 15). Ähnlich der Arbeit von Bindewald et al. haben Holz et al. mit Hilfe der FAF jene Mustertypen in der *junctional zone* identifiziert, die ein besonders rasches Wachstum der GA anzeigten (Holz et al. 2007). Das *branching pattern* wurde auch hier der Hauptrisiko-Gruppe zugeordnet.

Große Ansammlungen von LF in der Umgebung von GA zeigten ein rasantes Wachstum im Vorfeld an (Brar et al. 2009). Das deckt sich im Umkehrschluss mit der in dieser Arbeit gewonnenen Erkenntnis, dass das *minimal change pattern* als LF-armes Muster nicht nur ein sehr niedriges Risiko zur Ausbildung einer GA darstellt, sondern auch eine signifikant langsamere Progression aufweist.

Interessant wäre es, eine Nachforschung anzustellen, ob das *lace-like pattern* die verhältnismäßig größte Ansammlung von LF beinhaltet.

Somit kann im Screening von Patienten mit früher AMD nunmehr bei Erkennen eines *lace-like pattern* ein erhöhtes Risiko für die Ausbildung einer GA angenommen werden. Es gilt noch zu klären, wodurch die phänotypischen Unterschiede der verschiedenen Muster zustande kommen (siehe Kapitel 5.7).

### 5.3.3 Progressionswahrscheinlichkeit der GA-Partneraugen zu GA

Im Gegensatz zu einigen anderen in dieser Arbeit untersuchten Sachverhalten, ist der Risikofaktor eines kontralateralen Auges mit bereits ausgeprägter später AMD zur Ausbildung einer späten AMD im ipsilateralen Auge bereits gut erforscht. Allerdings differenzierten Ferris et al. leider nicht zwischen GA und CNV, sie gaben lediglich an, dass bei Vorliegen eines Partnerauges mit später AMD sich das Risiko für das andere Auge in den nächsten fünf Jahren ebenfalls eine späte AMD auszubilden um 12% erhöht (Ferris et al. 2005). Die aktuelle Studie dieser Arbeitsgruppe gibt bei Vorliegen mittelgroßer Drusen und Vorliegen von GA im kontralateralen Auge ein Risiko von 50% für die Ausbildung einer GA in den nächsten fünf Jahren an (Ferris et al. 2013). Somit findet eine Risikoaddition statt, wobei das Vorliegen eines GA-Partnerauges ein individuelles Risiko neben Faktoren wie Größe von Drusen oder Vorliegen von Pigmentaberrationen darstellt. Eine Arbeit, die zwischen GA und CNV differenziert, postulierte für den Subtyp GA ein höheres Risiko für die Ausbildung desselben im kontralateralen Auge als für den Subtyp CNV. Das Risiko sei im Falle von GA sogar um das Sieben- bis Zehnfache erhöht (Seddon et al. 2011). In der vorliegenden Arbeit war der Anteil ausgebildeter GA ausgehend von Augen mit einem kontralateralen GA-Partnerauge um 22,8% höher als der Anteil

von ausgebildeter GA in der Population der Augen ohne kontralaterale GA (GA-Ausbildung von Augen mit GA-Partnerauge bei Baseline: 66,7%; ohne GA-Partnerauge bei Baseline: 43,9%, siehe Tabelle 9). Dabei muss unweigerlich diskutiert werden, dass in die Population der Augen ohne kontralaterale GA oftmals beide Augen eines Patienten eingegangen sind, wenn dieser beidseits eine frühe AMD aufwies. Diese Population wurde dann mit einer Augenpopulation verglichen, bei der jedes Auge von einem individuellen Patienten stammt. Dieser Vergleich ist aber dennoch korrekt, denn die Nullhypothese lautet, dass der Zustand des Partnerauges keine Auswirkung auf das kontralaterale Auge hat.

In der statistischen Untersuchung der Nullhypothese, konnte mit dem Log Rank Test ( $\alpha = 0,044$ ) sowie mit dem einseitigen exakten Fisher Test ein signifikantes Ergebnis erzielt werden ( $\alpha = 0,044$ ), die weiteren Testparameter befanden sich knapp über der Schwelle zur Signifikanz (P-Wert = 0,053). Dies ist in Anbetracht der geringen Fallzahl von Patienten mit GA-Partnerauge dennoch ein überzeugendes Ergebnis.

Auffallend ist bei näherer Betrachtung auch, dass das *lace-like pattern* bei der Baseline-Untersuchung das am häufigsten zu dokumentierende Muster im kontralateralen Auge bei Vorliegen von GA darstellte und dann auch am häufigsten GA ausbildete (siehe Tabelle 8).

Eine weitere Besonderheit geht vom *speckled pattern* aus, welches sechsmal bei der Baseline-Dokumentation diagnostiziert werden konnte und fünfmal eine GA in der Folge ausbildete (*lace-like pattern*: sechsmal GA von neun dokumentierten Fällen). Aufgrund der geringen Fallzahlen bleibt es spekulativ, ob das *speckled pattern* bei Vorliegen von GA im kontralateralen Auge gehäuft vorkommt, aber zumindest ist diese Beobachtung erwähnenswert und in größer angelegten Studien zu überprüfen.

Im Partnerauge ist das Vorliegen von großen Drusen und Hyperpigmentationen ebenso eine Voraussetzung für ein erhöhtes Risiko zur Ausbildung einer GA wie auch bei Augen mit bilateraler früher AMD (Solomon et al. 2009). Dabei ist noch zu klären, ob das Vorliegen großer Drusen und Hyperpigmentationen vor allem das Resultat genetischer Veranlagung ist und es somit keine Koinzidenz darstellt, dass sich kontralateral von einem Auge mit GA zumeist ebenfalls eine GA entwickelt oder ob dieser Zusammenhang mehr auf äußeren Faktoren wie Lebensgestaltung begründet ist (Lechanteur et al. 2012).

### 5.3.4 Progressionsgeschwindigkeit der GA-Partneraugen zu GA

Die Frage, ob die Progression zur GA bei Vorliegen eines GA-Partnerauges nicht nur stärker risikobehaftet ist, sondern sich möglicherweise auch beschleunigt vollzieht, wurde bisher noch nie untersucht. Allenfalls wurde bereits aufgezeigt, dass sich bilaterale GA beidseits ähnlich schnell ausbreitet (Fleckenstein et al. 2010).

In der Untersuchung dieser Frage konnte in dieser Arbeit festgestellt werden, dass die Progression zu GA bei Vorliegen eines GA-Partnerauges nicht beschleunigt ist (siehe Abbildung 18). Das ist eine interessante Erkenntnis, die mit einer Studie in Verbindung zu bringen ist, die für Gen-Varianten wie CFH, C3 und ARMS2 zwar eindeutig aufzeigt, dass sie die Suszeptibilität und damit das Risiko für eine zu GA erhöhen, die Progression zu dieser allerdings nicht beschleunigen (Scholl et al. 2009).

## 5.4 Diskussion über die Entwicklung von CNV

### 5.4.1 Progressionswahrscheinlichkeiten zu CNV

Nachdem bis vor wenigen Jahren noch die These galt, dass die Entstehung von CNV vor allem vom Vorhandensein großer Drusen abhängig sei, was vor allem einer inkonsequenten Gleichstellung von GA und CNV als später AMD geschuldet war (Ferris et al. 2005), hat sich in neuerer Zeit ein Umdenken etabliert. Es wird mittlerweile infrage gestellt, dass zwischen der Präsenz großer Drusen und der Ausbildung von CNV ein stringenter kausaler Zusammenhang besteht. Vielmehr sei die CNV auf systemisch-genetische Risikofaktoren, das Alter und die Lebensführung zurückzuführen (Ying et al. 2008; Friberg et al. 2012a).

Bei den Ergebnissen dieser Arbeit sind die geringen Anteile von CNV, welche sich aus den verschiedenen Mustertypen entwickelt haben, zunächst darauf zurückzuführen, dass die Inzidenz von CNV in dieser Studie niedrig war. Bezüglich der Fragestellung, ob die CNV in ihrer Entstehung auf Drusen zurückzuführen ist und ob ein bestimmtes Drusen-Muster, wie im Falle der GA das *lace-like pattern*, mit einem erhöhten Risiko zur Ausbildung einer CNV in Verbindung zu bringen ist, ist die Inzidenz von CNV ausgehend vom *minimal change pattern* aufschlussreich: Dieses

Muster zeichnet sich durch geringe Pathologien und vor allem durch die Anwesenheit weniger mittelgroßer Drusen aus. Dennoch entwickelte sich hieraus häufiger eine CNV (19% aller Fälle des *minimal change pattern* entwickelten CNV, siehe Abbildung 20) als aus den durch eine Vielzahl von Drusen charakterisierten Mustern wie dem *lace-like pattern* (3%) oder dem *patchy pattern* (13%). Auch das durch fokale Hyperpigmentationen charakterisierte *speckled pattern* entwickelte in der Folge nur einen Fall von CNV (entspricht 6% aller Fälle des *speckled pattern*). Eine Vorgängerstudie sah im *patchy pattern* die größte Gefahrenquelle für die Ausbildung einer CNV (Einbock et al. 2005). Von den Mustertypen, die durch große unterhalb der RPE liegenden Drusen charakterisiert sind, also *patchy pattern*, *lace-like pattern* und *speckled pattern*, gehen zwar tatsächlich die meisten CNV-Fälle vom *patchy pattern* aus (siehe Abbildung 19), wodurch ein möglicher Einfluss von Lipofuszin, genauer des A2-E, auf die Entstehung von CNV nicht ausgeschlossen werden sollte (Iriyama et al. 2008). Allerdings entkräftet die höhere Inzidenz von CNV beim *minimal change pattern* die These, dass Drusen und die sich daraus ergebenden Muster die Hauptrolle für die Entwicklung einer CNV spielen. Dies deckt sich mit einer anderen Studie, die ebenfalls einen Zusammenhang der Muster mit CNV untersuchte und zu dem Ergebnis kam, dass kein Zusammenhang besteht (Silva et al. 2011).

Die FAF zeigt im Vorfeld der Entstehung von CNV keine eindeutigen Abnormalitäten, abgesehen von einer eindrucklichen Assoziation zum *reticular pattern* (28% aller Fälle bildeten eine CNV aus, siehe Abbildung 20), welches aus dem Vorhandensein retikulärer Drusen zustande kommt. Retikuläre Drusen nehmen unter den Drusen eine Sonderstellung ein, da sie größtenteils in einer eigenen Schicht oberhalb der RPE lokalisiert sind (siehe Kapitel 1.6) und deshalb auch als retikuläre Pseudodrusen (RPD) bezeichnet werden (McBain et al. 2007; Smith et al. 2006). Zudem werden sie in kausalen Zusammenhang mit inflammatorischen Zellschäden, hervorgerufen durch das Komplementsystem, in Verbindung gebracht (Seddon et al. 2008). Dies deutet darauf hin, dass RPD entweder einen eigenen Beitrag zur Ausbildung einer CNV leisten oder zumindest geeignete Biomarker für die Entstehung von CNV darstellen könnten, da das Komplementsystem in der Entstehung sämtlicher okulärer Erkrankungen mit Neovaskularisation involviert ist (Yanai et al. 2012). In einer Studie von Cohen et al. haben von 155 Augen, wo RPD dokumentiert wurden, 61 Augen eine CNV entwickelt (Cohen et al. 2007), womit der

Prozentwert von 39% den in dieser Studie festgestellten Satz von 28% sogar noch deutlich übersteigt. Übereinstimmend waren hier die Anteile erkannter RPD von 24% aller neu aufgetretenen CNV-Fälle (fünf von 21 Fällen, siehe Abbildung 19), der mit dem Anteil in dieser Arbeit übereinstimmt.

Eine Untersuchung der Korrelation der einzelnen Mustergruppen mit CNV im Vergleich zu gepoolten Daten der jeweiligen Gruppen hat mit dem Chi-Quadrat Test lediglich für das *reticular pattern* ein signifikantes Ergebnis geliefert (siehe Tabelle 10). Diese Studie kann zumindest eine Tendenz aufweisen, dass das *reticular pattern* und damit RPD mit CNV in Verbindung gebracht werden kann. Die unterhalb der RPE lokalisierten Drusen scheinen weniger in den Prozess der CNV-Bildung involviert zu sein als vergleichsweise in die Genese von GA. Ansätze zur Aufklärung der Rolle von RPD im Entstehungsprozess der CNV wurden schon erbracht, indem per OCT festgestellt worden ist, dass in den Bereichen von RPD einerseits fokale Erhebungen in den äußeren Netzhautschichten anterior zur RPE entstehen, welche auf Krankheitsprozesse der Photorezeptoren hindeuten, und andererseits in diesen Bereichen auch stets die Choroidea ausgedünnt ist (Schmitz-Valckenberg et al. 2010; Querques et al. 2012). Letzteres könnte eine Verminderung des choroidalen Blutflusses bedingen, was ebenfalls als Risikofaktor für die Entstehung von CNV postuliert wurde (Xu et al. 2010).

Allerdings scheint es in den Auswirkungen retikulärer Drusen Unterschiede in verschiedenen ethnischen Gruppen zu geben, was weitere Forschungen bezüglich des Zusammenhangs von retikulären Drusen und der genetischen Ausstattung bei Kaukasiern zur Folge haben sollte (Lee et al. 2012).

Generell wird diversen prädisponierenden SNPs (single nucleotide peptide) die Hauptrolle in der Entstehung von CNV zugesprochen (Seddon et al. 2011). Dabei geht von dem Gen-Locus ARMS2 die größte Gefahr aus, sowohl die frühe AMD, vor allem jedoch die späte AMD, mit stärkerer Beeinflussung der CNV als der GA, zu bedingen (Chakravarthy et al. 2013; Sobrin et al. 2012). Seddon et al. postulierten, dass sich bei koinzidentem Vorliegen der genetischen Veranlagung und eines positiven Raucher-Status diese beiden Risikofaktoren miteinander multiplizieren (Seddon et al. 2009). Der in dieser Studie nicht erfasste Raucher-Status könnte modulierenden Einfluss auf die Daten genommen haben, sodass bei weiteren Folgestudien dieser Faktor berücksichtigt werden sollte, da Nikotin durch eine

Erhöhung der VEGF/PEDF Ratio spezifischen Einfluss auf die Entstehung von CNV hat (Pons und Marin-Castano 2011).

Für den Fall der CNV lässt sich somit keinem FAF-Phänotyp ein Hauptrisikopotential zuordnen, allerdings stimmt diese Studie mit unlängst geäußerten Vermutungen darüber überein, dass RPD, in der Methodik der FAF durch das *reticular pattern* visualisiert, mit der Pathogenese assoziiert sein könnte. Ob sich das *reticular pattern* als Biomarker für CNV eignet, sollte in weiteren Studien erforscht werden.

### 5.4.2 Progressionsgeschwindigkeiten zu CNV

Die Progressionsgeschwindigkeiten der Muster zu CNV zeigen im Log Rank Test keinen signifikanten Unterschied (log rank = 0,086, siehe Abbildung 21). Eine beschleunigte Progression des *reticular pattern* zu CNV ist, wie tendenziell im Falle des *lace-like pattern* zu GA, zwar nicht signifikant, aber aufgrund der geringen Fallzahl von 21 CNV-Fällen und der geringen statistischen Power durch die Aufspaltung der Daten in fünf verschiedene Gruppen, nicht anders zu erwarten gewesen. Die hier ermittelten Daten, dass die Fälle von CNV ausgehend vom *reticular pattern* im Mittel mehr als 45 Monate früher zu verzeichnen sind als jene ausgehend vom *minimal change pattern* oder dem *patchy pattern* (siehe Tabelle 11), drängt vor dem Hintergrund der wenigen untersuchbaren CNV-Fälle dieser Studie auf eine größer angelegte Nachuntersuchung, um diese klar abgezeichnete Tendenz verifizieren zu können.

### 5.4.3 Progressionswahrscheinlichkeit der CNV-Partneraugen zu CNV

Von jenen Augen, bei denen das Partnerauge zur Baseline bereits eine CNV aufwies, ging in der Folge in 21,4% der Fälle ebenfalls eine CNV aus (siehe Tabelle 13). Von solchen Augen, die kein Partnerauge mit CNV hatten, ging in der Folge in nur 12,0% der Fälle eine CNV aus. Damit war die Rate bei Augen mit bereits im feuchten Spätstadium befindlichen Partneraugen fast doppelt so hoch wie bei Augen ohne CNV-Partnerauge. Die Nullhypothese kann zwar nicht abgelehnt werden, denn der errechnete P-Wert liegt mit 0,190 oberhalb des Signifikanzniveaus. Allerdings ist



dies wahrscheinlich der geringen Fallzahl von CNV-Patienten geschuldet und fügt sich in den Duktus der bereits thematisierten Erkenntnis ein, dass die Inzidenz von CNV in dieser Studie vergleichsweise gering war und somit die Ergebnisse nur Tendenzen aufweisen. Eine Tendenz, dass ein Vorliegen von CNV im Partnerauge das Risiko zur Ausbildung selbiger erhöht, ist aus der Datenlage zu erkennen. Diese Erkenntnis deckt sich mit der Untersuchung der GA bezüglich dieser Thematik und zudem auch mit der derzeit gültigen wissenschaftlichen Datenlage (Silva et al. 2011; Macular Photocoagulation Study Group 1997; Strahlmann 1983; Ferris et al. 2005).

Die FAF ist für diese Untersuchungen die geeignetste Methode, da sie pathologische Veränderungen frühzeitig visualisieren kann. Es wurde bei Vorliegen unilateraler CNV erkannt, dass sich im kontralateralen Auge FAF-Veränderung zeigten, die auf pathologische Prozesse hinwiesen, welche bei AMD-Patienten ohne unilaterale CNV nicht zu verzeichnen waren (Schmitz-Valckenberg et al. 2009; Spaide 2003). Wenn die Hypothese stimmt, dass CNV vor allem durch die genetische Ausstattung des jeweiligen Patienten begünstigt wird, so ist es naheliegend, dass dieser Umstand auch für ein erhöhtes Risiko der Ausbildung einer CNV bei kontralateralem CNV-Partnerauge verantwortlich ist (Tamura et al. 2012).

#### 5.4.4 Progressionsgeschwindigkeit der CNV-Partneraugen zu CNV

Diese Erkenntnis deutet auch auf eine zügigere Progression einer CNV hin, wenn kontralateral bereits eine CNV vorliegt. Wie im Kapitel 5.3.3 bei Untersuchung von Progressionsgeschwindigkeiten bei vorliegendem GA-Partnerauge bereits dargestellt worden ist, gibt es keine nennenswerten Untersuchungen dieses Aspektes, wodurch die vorliegende Arbeit hier möglicherweise vollkommen neue wissenschaftliche Erkenntnisse liefern könnte: Analog zur Untersuchung bei GA, hat offensichtlich auch im Falle der CNV ein kontralaterales Auge mit feuchter AMD keinen Einfluss auf die Geschwindigkeit der Progression zu CNV, sondern erhöht lediglich das Risiko zur Ausbildung (siehe Abbildung 23).

## **5.5 Diskussion über die zeitliche Entwicklung von GA & CNV**

### **5.5.1 Betrachtung des zeitlichen Eintritts**

Konvergent mit der Tatsache, dass keine Studie bisher erforscht hat, ob Partneraugen mit später AMD auch die Progression der Krankheit im kontralateralen Auge beschleunigen, gibt es auch keine Studie, die sich zum Ziel gesetzt hat, in Erfahrung zu bringen, ob bei vorliegender früher AMD im Mittel zuerst CNV oder GA zur Ausprägung kommt. Zumindest für die Entwicklung einer GA bieten Klein et al. zeitliche Eckdaten an, wonach sich eine GA bei Vorliegen von Depigmentierungen nach 2,5 Jahren und bei Vorliegen von Drusen nach 6,6 Jahren ausbildet (Klein et al. 2008). Bezüglich der Progression zu CNV war keine Studie zu finden.

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Daten zeigen in den ersten 30 Monaten früher eintretende Fälle von CNV, deuten danach aber auf eine schnellere Progression der GA als der CNV hin. Es lässt sich allerdings für keine der beiden Spätformen eine signifikant schnellere Entwicklung erkennen (siehe Abbildung 26).

Das Zeitfenster, in dem sich bei Vorliegen einer frühen AMD die jeweiligen Subtypen einer späten AMD ausbilden können, scheint sich im Falle der GA nach etwa siebeneinhalb Jahren zu schließen. Hingegen wurden im Zeitraum zwischen siebeneinhalb und zehn Jahren aufgerundet 10% aller dokumentierten CNV-Fälle verzeichnet. Der Anteil der CNV von allen in diesem Zeitraum erfassten Events ist mit 40% so hoch wie in keiner anderen Monatsklasse, in absoluten Zahlen ausgedrückt handelt es sich dabei aber lediglich um zwei von fünf Fällen und somit sollte dieser Wert nicht überinterpretiert werden (siehe Abbildung 25).

### **5.5.2 Eintritt später AMD in Altersklassen**

Eine weitere statistische Untersuchung sollte eine Antwort darauf liefern, für welchen Subtyp der späten AMD das Alter möglicherweise einen größeren Risikofaktor darstellt. Eine Meta-Analyse von 25 epidemiologischen Veröffentlichungen, vornehmlich aus Westeuropa, gibt sowohl für GA als auch für CNV einen geradezu proportionalen Zusammenhang der Inzidenzen von GA sowie CNV mit dem Alter an, wobei kein Unterschied auszumachen ist, welcher Subtyp in einer jüngeren oder älteren Alterskohorte vermehrt zur Ausprägung kommt (Rudnicka et al. 2012). Die statistischen Ergebnisse dieser Arbeit zeigen im Falle der GA tendenziell, dass die

Quote von GA mit dem Alter zunimmt, wenngleich die Gruppe der 66- bis 72-Jährigen eine leicht höhere Inzidenz aufwies als die Gruppe der 73- bis 77-Jährigen (siehe Abbildung 27). Dies deckt sich allerdings auch mit der Schilderung von Rudnicka et al., die davon berichten, dass Studien bezüglich dieser Untersuchung selten proportionale Daten liefern und sich die Proportionalität erst durch eine Meta-Analyse ergibt. Somit sollte das Ergebnis bezüglich der CNV, bei der für die Gruppe der 73- bis 77-Jährigen eine stark erhöhte Inzidenz zu verzeichnen war, keine Überinterpretation erfahren. Vielmehr ist es interessant, wie ein solcher Wert zustande kommt. Eine Studie besagt, dass Unterschiede von Inzidenzen auf zeitlich-opportune Prägung verschiedener Kohorten zurückzuführen sind (Klein et al. 2008). So könnte zum Beispiel Rauchen, was einen spezifischen Risikofaktor zur Ausbildung einer CNV darstellt (Ying et al. 2008; Thornton et al. 2005; Klein et al. 2010) für verschieden hohe Inzidenzen in den Altersklassen mitverantwortlich sein.

### 5.6 Schlussfolgerung

Diese Studie ist in ihrer Untersuchung der Risikostratifizierung von Patienten früher AMD durch das Werkzeug der FAF-Muster Bestimmung einzigartig, da sie die Subtypen später AMD differenziert betrachtet, somit wichtige pathogenetische Erkenntnisse liefert und sich mit einem Nachbeobachtungszeitraum von zum Teil über 10 Jahren vergleichsweise lang erstreckt. Dem Mustertypen *lace-like pattern* kann in der Entstehung von GA ein signifikant erhöhtes Risiko gegenüber einer Mittellung der anderen drei drusenreichen Mustertypen zugesprochen werden. Diese Studie ist jedoch zu klein, um einen signifikanten Unterschied zwischen dem *lace-like pattern* und dem *patchy pattern* zu verifizieren. Dies sollte in einer größer angelegten Studie überprüft werden, denn eine solche Erkenntnis könnte im Rahmen des Screenings bei AMD-Patienten von großem Nutzen sein. Nicht nur das Risiko zur Ausbildung einer GA, sondern auch die Progressionsgeschwindigkeit scheint bei Vorliegen des *lace-like pattern* erhöht zu sein.

Dadurch, dass das *minimal change pattern* am wenigsten mit GA in Verbindung zu bringen ist, dafür aber verhältnismäßig stark mit CNV, unterstützt dies die Thesen neuester Forschungen, dass Drusen in der Pathogenese der CNV eine weniger große Rolle spielen als es bei GA der Fall ist. Diese Erkenntnis unterstreicht die Wichtigkeit der differenzierten Betrachtung der beiden Subtypen später AMD und eröffnet die Möglichkeiten neuer Forschung zur Integration eines fundierteren Verständnisses des gesamten Krankheitsbildes. Die These, dass anstelle der Drusen bei CNV eher inflammatorische Prozesse eine zentrale Rolle einnehmen und diese im Zusammenhang mit dem *reticular pattern* stehen, gilt es in der Zukunft zu überprüfen. Die Anzahl der Fälle neu entwickelter CNV reichte in dieser Studie nicht aus, um einen signifikanten Zusammenhang zwischen CNV und dem *reticular pattern* feststellen zu können.

Umfassende Forschungen haben in der Vergangenheit schon aufgezeigt, dass Partneraugen mit später AMD einen eigenständigen Risikofaktor zur Ausbildung des jeweiligen Subtyps im kontralateralen Auge darstellen. Dies fand in dieser Arbeit eindeutige Bestätigung. Bei der Nachforschung bezüglich CNV konnte aufgrund der zu geringen Fallzahlen kein signifikantes Ergebnis erreicht werden, allerdings zeigten

sich eindruckliche Tendenzen, die weitere Nachforschungen erfordern. Es gab bisher noch keine Untersuchung darüber, ob die Progression zur späten AMD auch beschleunigt abläuft, wenn das Partnerauge bereits die Spätform aufweist. Diese Arbeit zeigt sowohl für die GA als auch für die CNV auf, dass trotz eines erhöhten Risikos zur Ausbildung später AMD, keine beschleunigte Progression zu beobachten ist, wenn das Partnerauge bereits im Stadium später AMD ist.

Außerdem waren Inzidenzen der CNV in dieser über 10 Jahre angelegten Studie im Schnitt später zu dokumentieren als im Falle von GA. Aufgrund der zu kleinen Fallzahl konnte allerdings keine Signifikanz für ein früheres Eintreten der GA im Vergleich zu CNV bei vorliegender früher AMD statistisch aufgezeigt werden.

### 5.7 Neue Studien

#### Überprüfung des *lace-like pattern* sowie des *reticular pattern* auf Signifikanz:

Diese Studie kann aufgrund ihrer Ergebnisse die Methode der FAF-Musterbestimmung für eine Risikostratifizierung, zumindest im Fall von GA, als nützlich erachten. Sie stieß zum Erreichen des Signifikanzniveaus aufgrund einer zu geringen Patientenzahl an ihre Grenzen. Die Population wird bei Untersuchen jedes einzelnen Mustertyps in fünf Kleingruppen eingeteilt und unterschreitet somit zum Erreichen signifikanter Ergebnisse die erforderlichen Patientenzahlen, weshalb für die Überprüfung des *lace-like pattern* als Hochrisikomuster eine multizentrische Studie vorgeschlagen wird. Laut den Ergebnissen dieser Studie müsste die Patientenzahl mindestens 268 betragen, eine Anzahl von 350-400 Patienten erscheint noch angemessener. Im Falle des *reticular pattern* und seiner Bedeutung im Rahmen der CNV kann diese Studie lediglich die Tendenz bestätigen, dass das *reticular pattern* am ehesten mit CNV assoziiert zu sein scheint. Diese Untersuchung bedarf ebenfalls einer multizentrischen Zusammenarbeit und ist abhängig von der jeweiligen Inzidenz der CNV, welche in dieser Studie gering ausfiel.

### Untersuchung des Zustandekommens der FAF-Muster:

Die Fundus Fotografie liefert bisher noch keine eindeutigen Nachweise, wie die jeweiligen Muster in der FAF, mit Ausnahme des *minimal change pattern* und des *reticular pattern*, zustande kommen. Zum Beispiel wurde sowohl für das *patchy pattern* als auch für das *lace-like pattern* postuliert, dass die jeweilige AF durch ein Zusammenspiel großer Drusen als auch von Hyperpigmentationen entstehen würde (Bindewald et al. 2005b). Unbeantwortet bleibt die Frage, ob nur eine verschiedenartige lokale Konfiguration von Drusen oder differenzierte pathologische Prozesse der Retina für die eindeutig differenzierbaren Muster verantwortlich sind. Eine Untersuchung der jeweiligen FAF-Muster mit dem OCT könnte diese Antwort erbringen. Es wurden mit dem OCT bereits 17 verschiedene Drusentypen beschrieben (Khanifar et al. 2008). Es wäre nun also interessant zu sehen, welche Drusen vornehmlich die verschiedenen Muster bedingen. Eine weitere Studie zeigte mit dem OCT, dass Abänderungen der FAF nicht nur mit großen Drusen, sondern auch mit Unterbrechungen der IS-OS-Schicht einhergehen, was ebenfalls Muster und somit auch die Pathogenese der GA bedingen könnte (Landa et al. 2012). Es wird ferner vermutet, dass die Suszeptibilität für AMD mit dem Gehalt von BlamD, welche von Spaide et al. als *cuticular drusen* bezeichnet wurden (Spaide und Curcio 2010), ansteige (Rudolf et al. 2008; van de Ven et al. 2012). So könnte ferner überprüft werden, ob zum Beispiel das *lace-like pattern* durch eine erhöhte Anzahl von *cuticular drusen* (= BlamD) bedingt wird.

Außerdem ist eine Assoziation zwischen Hochrisikomustern und SNPs möglich, was ebenfalls Gegenstand der Forschung sein sollte. So könnte man untersuchen, ob zum Beispiel das *lace-like pattern* mehr mit ARMS2 assoziiert ist als die übrigen Mustertypen.

## 6 Zusammenfassung

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades Dr. med.

### **Progressionsrisiko früher Altersabhängiger Makuladegeneration anhand der Fundusautofluoreszenzmessung**

eingereicht von: David Alexander Peters,  
geboren am 07.09.1987 in Neuwied

angefertigt an der:  
Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde der Universität Leipzig

betreut von:  
Prof. Dr. Peter Wiedemann, Frau Dr. W. Rasche, PD Dr. F.M. Rasche

Leipzig, Dezember 2013

Das Krankheitsbild der Altersabhängigen Makuladegeneration ist der Hauptgrund für Neuerblindungen in der westlichen Welt. Obwohl diese Krankheit Gegenstand umfassender Forschung ist, ist die Pathogenese noch nicht vollends verstanden. Es wäre jedoch wünschenswert, die Mechanismen, die jene Konversion vom asymptomatischen Frühstadium zum symptomatischen Spätstadium bedingen, zu verstehen, um adäquate Therapiemöglichkeiten zur Verhinderung dieser Konversion zu entwickeln.

Ziel dieser retrospektiven Studie ist es gewesen, mit der Methodik der Fundusautofluoreszenzmessung musterhafter Konfiguration der pathognomonischen Determinanten der frühen AMD, namentlich Drusen, eine Aussage darüber ableiten zu können, welches Drusenmuster eine Progression zur späten AMD noch im Stadium früher AMD anzeigt. Dadurch wird man auch in der Lage sein, den Mechanismus der besagten Konversion besser zu verstehen. Dafür wurden 101 Patienten mit früher AMD über einen Zeitraum von maximal zehn Jahren in regelmäßigen Abständen nachkontrolliert und deren Ergebnisse in dieser Arbeit ausgewertet.

Diese Studie weist von den drusenreichen Mustertypen das *lace-like pattern* als das Hauptrisikomuster aus, welches vornehmlich die trockene Spätform der AMD, die geografische Atrophie, bedingt. Das *lace-like pattern* zeigt auch die schnellste Progression zur GA, alle Mustertypen im Vergleich betrachtend. In Bezug auf die choroidale Neovaskularisation war die Inzidenz von CNV in dieser Kohorte zu gering, um signifikante Ergebnisse zu bekommen. Jedoch war eine Tendenz erkennbar, die im Zusammenhang zu aktueller Forschung steht: Offenkundig sind die unterhalb der RPE gelegenen Drusen mit der Ausbildung von GA assoziiert, allerdings gilt dies nicht für den Fall der CNV. Die größtenteils oberhalb der RPE gelegenen retikulären Drusen, die in der FAF als *reticular pattern* zu erkennen sind, scheinen unmittelbar mit der Ausbildung von CNV in Verbindung zu stehen. Da einige Fälle von CNV jedoch auch vom drusenarmen *minimal change pattern* ausgingen, wirft der Mechanismus der Ausbildung von CNV weiterhin Fragen auf und sollte weiterhin Gegenstand intensivierter Forschung bleiben.

Diese Studie kann ferner bestätigen, dass das Vorhandensein eines Partnerauges mit später AMD ein erhöhtes Risiko zur Konversion in den Spättyp darstellt. Interessant ist die hier erstmalig gewonnene Erkenntnis, dass das Vorliegen eines Partnerauges mit später AMD zwar die Suszeptibilität für späte AMD erhöht, jedoch keine Auswirkung auf die Progressionsgeschwindigkeit zu haben scheint.

Zuletzt wurde noch untersucht, welche der beiden Spätformen in ihrer Ausprägung tendenziell früher in Erscheinung tritt, wobei sich GA zumeist in den ersten Monaten der Nachuntersuchungen ausbildete und es bis zur Ausbildung von CNV zumeist Jahre dauerte. Eine Untersuchung des Patientenalters bei Eintritt der jeweiligen Spätformen bestätigt bei GA das höhere Alter als Risikofaktor.

Diese Studie ist durch ihre Erkenntnisse sowie durch die sich abgezeichneten Tendenzen auch Wegbereiter und Nährboden für weitere Nachforschungen. Deshalb wurden in dieser Arbeit bereits erste Gedankengänge aufgezeigt, in welche Richtungen weitere Studien initiiert werden könnten.



## 7 Literatur

- Abdelsalam, A.; Del Priore, L.; Zarbin, M. A. (1999): Drusen in age-related macular degeneration. Pathogenesis, natural course, and laser photocoagulation-induced regression. In: *Surv Ophthalmol* 44 (1), S. 1–29.
- Ambati, J.; Atkinson, J.P.; Gelfand, B.D. (2013): Immunology of age-related macular degeneration. In: *Nat Rev Immunol* 13 (6), S. 438-451.
- Andersen, Mads Varis Nis; Rosenberg, Thomas; La Cour, Morten; Kiilgaard, Jens F.; Prause, Jan U.; Alsbirk, Poul Helge et al. (2008): Prevalence of Age-Related Maculopathy and Age-Related Macular Degeneration among the Inuit in Greenland. In: *Ophthalmology* 115 (4), S. 700–707.
- Anderson, D. H.; Mullins, R. F.; Hageman, G. S.; Johnson, L. V. (2002): A role for local inflammation in the formation of drusen in the aging eye. In: *Am J Ophthalmol* 134 (3), S. 411–431.
- Augood, C. A. (2006): Prevalence of Age-Related Maculopathy in Older Europeans: The European Eye Study (EUREYE). In: *Archives of Ophthalmology* 124 (4), S. 529–535.
- Beatty, S.; Koh, H.; Phil, M.; Henson, D.; Boulton, M. (2000): The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration. In: *Surv Ophthalmol* 45 (2), S. 115–134.
- Bellmann, C.; Holz, F. G.; Schapp, O.; Volcker, H. E.; Otto, T. P. (1997): [Topography of fundus autofluorescence with a new confocal scanning laser ophthalmoscope.] In: *Ophthalmologie* 94 (6), S. 385–391.
- Bergmann, M.; Schutt, F.; Holz, F. G.; Kopitz, J. (2004): Inhibition of the ATP-driven proton pump in RPE lysosomes by the major lipofuscin fluorophore A2-E may contribute to the pathogenesis of age-related macular degeneration. In: *Faseb J* 18 (3), S. 562–564.
- Bindewald, A. (2005a): Classification of abnormal fundus autofluorescence patterns in the junctional zone of geographic atrophy in patients with age related macular degeneration. In: *British Journal of Ophthalmology* 89 (7), S. 874–878.
- Bindewald, A.; Bird, A. C.; Dandekar, S. S.; Dolar-Szczasny, J.; Dreyhaupt, J.; Fitzke, F. W. et al. (2005b): Classification of fundus autofluorescence patterns in early age-related macular disease. In: *Invest Ophthalmol Vis Sci* 46 (9), S. 3309–3314
- Bird, A. C.; Bressler, N. M.; Bressler, S. B.; Chisholm, I. H.; Coscas, G.; Davis, M. D. et al. (1995): An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. The International ARM Epidemiological Study Group. In: *Surv Ophthalmol* 39 (5), S. 367–374.
- Bjornsson, O. M.; Syrdalen, P.; Bird, A. C.; Peto, T.; Kinge, B. (2006): The prevalence of age-related maculopathy (ARM) in an urban Norwegian population. The Oslo Macular Study. In: *Acta Ophthalmol Scand* 84 (5), S. 636–641.

- Brar, Manpreet; Kozak, Igor; Cheng, Lingyun; Bartsch, Dirk-Uwe G.; Yuson, Ritchie; Nigam, Nitin et al. (2009): Correlation between Spectral-Domain Optical Coherence Tomography and Fundus Autofluorescence at the Margins of Geographic Atrophy. In: *American Journal of Ophthalmology* 148 (3), S. 439–444.
- Bressler, N. M.; Bressler, S. B.; Seddon, J. M.; Gragoudas, E. S.; Jacobson, L. P. (1988): Drusen characteristics in patients with exudative versus non-exudative age-related macular degeneration. In: *Retina* 8 (2), S. 109–114.
- Bressler, N. M.; Silva, J. C.; Bressler, S. B.; Fine, S. L.; Green, W. R. (2005): Clinicopathologic correlation of drusen and retinal pigment epithelial abnormalities in age-related macular degeneration. 1994. In: *Retina* 25 (5), S. 130–142.
- Bressler, Susan B. (2008): Racial Differences in the Prevalence of Age-Related Macular Degeneration The Salisbury Eye Evaluation (SEE) Project. In: *Arch Ophthalmol* 126 (2), S. 241.
- Buch, H.; Nielsen, N.; Vinding, T.; Jensen, G.; Prause, J.; Lacour, M. (2005): 14-Year Incidence, Progression, and Visual Morbidity of Age-Related Maculopathy. The Copenhagen City Eye Study. In: *Ophthalmology* 112 (5), S. 787–798.
- Chakravarthy, Usha; McKay, Gareth J.; Jong, Paulus T.V.M de; Rahu, Mati; Seland, Johan; Soubrane, Gisele et al. (2013): ARMS2 Increases the Risk of Early and Late Age-related Macular Degeneration in the European Eye Study. In: *Ophthalmology* 120 (2), S. 342–348.
- Charbel Issa, P.; Scholl, H. P.; Holz, F. G.; Knolle, P.; Kurts, C. (2005): [The complement system and its possible role in the pathogenesis of age-related macular degeneration (AMD)]. In: *Ophthalmologie* 102 (11), S. 1036–1042.
- Choudhury, Farzana; Varma, Rohit; McKean-Cowdin, Roberta; Klein, Ronald; Azen, Stanley P. (2011): Risk Factors for Four-Year Incidence and Progression of Age-Related Macular Degeneration: The Los Angeles Latino Eye Study. In: *American Journal of Ophthalmology* 152 (3), S. 385–395.
- Cohen, S. Y.; Dubois, L.; Tadayoni, R.; Delahaye-Mazza, C.; Debibie, C.; Quentel, G. (2007): Prevalence of reticular pseudodrusen in age-related macular degeneration with newly diagnosed choroidal neovascularisation. In: *British Journal of Ophthalmology* 91 (3), S. 354–359.
- Curcio, C. A.; Johnson, M.; Huang, J. D.; Rudolf, M. (2009): Aging, age-related macular degeneration, and the response-to-retention of apolipoprotein B-containing lipoproteins. In: *Prog Retin Eye Res* 28 (6), S. 393–422.
- Delori, F. C.; Dorey, C. K.; Staurenghi, G.; Arend, O.; Goger, D. G.; Weiter, J. J. (1995): In vivo fluorescence of the ocular fundus exhibits retinal pigment epithelium lipofuscin characteristics. In: *Invest Ophthalmol Vis Sci* 36 (3), S. 718–729.
- Delori, F. C.; Fleckner, M. R.; Goger, D. G.; Weiter, J. J.; Dorey, C. K. (2000): Autofluorescence distribution associated with drusen in age-related macular degeneration. In: *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41 (2), S. 496–504.
- Do, Diana V.; Gower, Emily W.; Cassard, Sandra D.; Boyer, David; Bressler, Neil M.; Bressler, Susan B. et al. (2012): Detection of New-Onset Choroidal Neovascularization Using Optical Coherence Tomography. In: *Ophthalmology* 119 (4), S. 771–778.

- Edwards, A. O.; Ritter, R. 3rd; Abel, K. J.; Manning, A.; Panhuysen, C.; Farrer, L. A. (2005): Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration. In: *Science* 308 (5720), S. 421–424.
- Einbock, W.; Moessner, A.; Schnurrbusch, U. E.; Holz, F. G.; Wolf, S. (2005): Changes in fundus autofluorescence in patients with age-related maculopathy. Correlation to visual function. a prospective study. In: *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 243 (4), S. 300–305.
- Evans, J. R. (2001): Risk factors for age-related macular degeneration. In: *Prog Retin Eye Res* 20 (2), S. 227–253.
- Ferris, F. L.; Davis, M. D.; Clemons, T. E.; Lee, L. Y.; Chew, E. Y.; Lindblad, A. S. et al. (2005): A simplified severity scale for age-related macular degeneration. AREDS Report No. 18. In: *Arch Ophthalmol* 123 (11), S. 1570–1574.
- Ferris, Frederick L.; Wilkinson, C.P.; Bird, Alan; Chakravarthy, Usha; Chew, Emily; Csaky, Karl; Sadda, SriniVas R. (2013): Clinical Classification of Age-Related Macular Degeneration. In: *Ophthalmology*.
- Finger, R. P.; Fimmers, R.; Holz, F. G.; Scholl, H. P. N. (2011): Incidence of Blindness and Severe Visual Impairment in Germany: Projections for 2030. In: *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 52 (7), S. 4381–4389.
- Fleckenstein, M.; Adrion, C.; Schmitz-Valckenberg, S.; Göbel, A.P.; Bindewald-Wittich, A.; Scholl, H.P.; Mansmann, U.; Holz, F.G.; FAM Study Group (2010): Concordance of disease progression in bilateral geographic atrophy due to AMD. In: *Invest Ophthalmol Vis Sci* 51 (2), S.637-642.
- Fleckenstein, M.; Schmitz-Valckenberg, S.; Martens, C.; Kosanetzky, S.; Brinkmann, C. K.; Hageman, G. S.; Holz, F. G. (2011): Fundus autofluorescence and spectral-domain optical coherence tomography characteristics in a rapidly progressing form of geographic atrophy. In: *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52 (6), S. 3761–3766.
- Friberg, T. R.; Bilonick, R. A.; Brennen, P. (2012a): Is Drusen Area Really So Important? An Assessment of Risk of Conversion to Neovascular AMD Based on Computerized Measurements of Drusen. In: *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 53 (4), S. 1742–1751.
- Friberg, Thomas R.; Bilonick, Richard A.; Brennen, Peter M. (2012b): Risk Factors for Conversion to Neovascular Age-related Macular Degeneration Based on Longitudinal Morphologic and Visual Acuity Data. In: *Ophthalmology* 119 (7), S. 1432–1437.
- Gao F., Wahba G., Klein R. (2001): Smoothing spline ANOVA for multivariate Bernouille observations, with application for ophthalmology data. In: *J Am Stat Assoc* 96 (453), S. 127–160.
- Gass, J. D. (1973): Drusen and disciform macular detachment and degeneration. In: *Arch Ophthalmol* 90 (3), S. 206–217.
- Green, W. R. (1999): Histopathology of age-related macular degeneration. In: *Mol Vis* 5, S. 27.
- Haan, M. N.; Klein, R.; Klein, B. E.; Deng, Y.; Blythe, L. K.; Seddon, J. M. et al. (2006): Hormone therapy and age-related macular degeneration. The Women's Health Initiative Sight Exam Study. In: *Arch Ophthalmol* 124 (7), S. 988–992.

- Hageman, G. S.; Luthert, P. J.; Victor Chong, N. H.; Johnson, L. V.; Anderson, D. H.; Mullins, R. F. (2001): An integrated hypothesis that considers drusen as biomarkers of immune-mediated processes at the RPE-Bruch's membrane interface in aging and age-related macular degeneration. In: *Prog Retin Eye Res* 20 (6), S. 705–732.
- Hamada, S.; Jain, S.; Sivagnanavel, V.; Patel, N.; Chong, N. V. (2006): Drusen classification in bilateral drusen and fellow eye of exudative age-related macular degeneration. In: *Eye (Lond)* 20 (2), S. 199–202.
- Hassenstein, A.; Meyer, C. H. (2009): Clinical use and research applications of Heidelberg retinal angiography and spectral-domain optical coherence tomography - a review. In: *Clin Experiment Ophthalmol* 37 (1), S. 130–143.
- Holz, F. G.; Bindewald-Wittich, A.; Fleckenstein, M.; Dreyhaupt, J.; Scholl, H. P.; Schmitz-Valckenberg, S. (2007): Progression of geographic atrophy and impact of fundus autofluorescence patterns in age-related macular degeneration. In: *Am J Ophthalmol* 143 (3), S. 463–472.
- Holz, F. G.; Schutt, F.; Kopitz, J.; Eldred, G. E.; Kruse, F. E.; Volcker, H. E.; Cantz, M. (1999): Inhibition of lysosomal degradative functions in RPE cells by a retinoid component of lipofuscin. In: *Invest Ophthalmol Vis Sci* 40 (3), S. 737–743.
- Iriyama, A.; Fujiki, R.; Inoue, Y.; Takahashi, H.; Tamaki, Y.; Takezawa, S. et al. (2008): A2E, a pigment of the lipofuscin of retinal pigment epithelial cells, is an endogenous ligand for retinoic acid receptor. In: *J Biol Chem* 283 (18), S. 11947–11953.
- Jampol, L. M.; Tielsch, J. (1992): Race, macular degeneration, and the Macular Photocoagulation Study. In: *Arch Ophthalmol* 110 (12), S. 1699–1700.
- Johnson, L. V.; Leitner, W. P.; Rivest, A. J.; Staples, M. K.; Radeke, M. J.; Anderson, D. H. (2002): The Alzheimer's A beta -peptide is deposited at sites of complement activation in pathologic deposits associated with aging and age-related macular degeneration. In: *Proc Natl Acad Sci U S A* 99 (18), S. 11830–11835.
- Jonasson, Fridbert; Arnarsson, Arsaell; Eiríksdóttir, Gudny; Harris, Tamara B.; Launer, Lenore J.; Meuer, Stacy M. et al. (2011): Prevalence of Age-related Macular Degeneration in Old Persons: Age, Gene/Environment Susceptibility Reykjavik Study. In: *Ophthalmology* 118 (5), S. 825–830.
- Jorzik, J. J. et al FAM-Study Group (2002): Reticular pseudodrusen and peripapillary atrophy associated with geographic atrophy in advanced ARMD. In: *ARVO abstract* 2517.
- Kaneko, H.; Dridi, S.; Tarallo, V.; Gelfand, B.D.; Fowler, B.J.; Cho, W.G.; Kleinman M.E. et al. (2011): DICER1 deficit induces Alu RNA toxicity in age-related macular degeneration. In: *Nature* 471 (7338), S.325-330.
- Khanifar, A. A.; Koreishi, A. F.; Izatt, J. A.; Toth, C. A. (2008): Drusen ultrastructure imaging with spectral domain optical coherence tomography in age-related macular degeneration. In: *Ophthalmology* 115 (11), S. 1883–1890.
- Klaver, C. C.; Wolfs, R. C.; Assink, J. J.; van Duijn, C. M.; Hofman, A.; Jong, P. T. de (1998): Genetic risk of age-related maculopathy. Population-based familial aggregation study. In: *Arch Ophthalmol* 116 (12), S. 1646–1651.

- Klein, R.; Cruickshanks, K. J.; Nash, S. D.; Krantz, E. M.; Javier Nieto, F.; Huang, G. H. et al. (2010): The prevalence of age-related macular degeneration and associated risk factors. In: *Arch Ophthalmol* 128 (6), S. 750–758.
- Klein, R.; Davis, M. D.; Magli, Y. L.; Segal, P.; Klein, B. E.; Hubbard, L. (1991): The Wisconsin age-related maculopathy grading system. In: *Ophthalmology* 98 (7), S. 1128–1134.
- Klein, R.; Klein, B. E.; Linton, K. L. (1992): Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. In: *Ophthalmology* 99 (6), S. 933–943.
- Klein, R.; Klein, B. E.; Tomany, S. C.; Cruickshanks, K. J. (2003): The association of cardiovascular disease with the long-term incidence of age-related maculopathy. the Beaver Dam eye study. In: *Ophthalmology* 110 (4), S. 636–643.
- Klein, R.; Klein, B. E.; Tomany, S. C.; Moss, S. E. (2002a): Ten-year incidence of age-related maculopathy and smoking and drinking. The Beaver Dam Eye Study. In: *Am J Epidemiol* 156 (7), S. 589–598.
- Klein, R.; Klein, B. E.; Wong, T. Y.; Tomany, S. C.; Cruickshanks, K. J. (2002b): The association of cataract and cataract surgery with the long-term incidence of age-related maculopathy. The Beaver Dam eye study. In: *Arch Ophthalmol* 120 (11), S. 1551–1558.
- Klein, Ronald (1999): Prevalence of Age-related Maculopathy in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. In: *Arch Ophthalmol* 117 (9), S. 1203.
- Klein, Ronald; Klein, Barbara E.K; Knudtson, Michael D.; Meuer, Stacy M.; Swift, Maria; Gangnon, Ronald E. (2007): Fifteen-Year Cumulative Incidence of Age-Related Macular Degeneration. In: *Ophthalmology* 114 (2), S. 253–262.
- Klein, Ronald; Klein, Barbara E.K; Knudtson, Michael D.; Wong, Tien Yin; Cotch, Mary Frances; Liu, Kiang et al. (2006): Prevalence of Age-Related Macular Degeneration in 4 Racial/Ethnic Groups in the Multi-ethnic Study of Atherosclerosis. In: *Ophthalmology* 113 (3), S. 373–380.
- Klein, Ronald; Knudtson, Michael D.; Lee, Kristine E.; Gangnon, Ronald E.; Klein, Barbara E.K (2008): Age–Period–Cohort Effect on the Incidence of Age-Related Macular Degeneration. In: *Ophthalmology* 115 (9), S. 1460–1467.
- Knudtson, M. D.; Klein, R.; Klein, B. E.; Lee, K. E.; Meuer, S. M.; Tomany, S. C. (2004): Location of lesions associated with age-related maculopathy over a 10-year period. The Beaver Dam Eye Study. In: *Invest Ophthalmol Vis Sci* 45 (7), S. 2135–2142.
- Kohno, T.; Inomata, H.; Taniguchi, Y. (1982): Identification of microglia cell of the rat retina by light and electron microscopy. In: *Jpn J Ophthalmol* 26 (1), S. 53–68.
- Krishnan, T.; Ravindran, R. D.; Murthy, G. V. S.; Vashist, P.; Fitzpatrick, K. E.; Thulasiraj, R. D. et al. (2010): Prevalence of Early and Late Age-Related Macular Degeneration in India: The INDEYE Study. In: *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 51 (2), S. 701–707.
- Landa, G.; Rosen, R. B.; Pilavas, J.; Garcia, P. M. (2012): Drusen characteristics revealed by spectral-domain optical coherence tomography and their corresponding fundus autofluorescence appearance in dry age-related macular degeneration. In: *Ophthalmic Res* 47 (2), S. 81–86.

- Lechanteur, Y. T. E.; van de Ven, J. P. H.; Smailhodzic, D.; Boon, C. J. F.; Klevering, B. J.; Fauser, S. et al. (2012): Genetic, Behavioral, and Sociodemographic Risk Factors for Second Eye Progression in Age-Related Macular Degeneration. In: *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 53 (9), S. 5846–5852.
- Lee, Mee Yon; Yoon, Jaemoon; Ham, Don-II (2012): Clinical Characteristics of Reticular Pseudodrusen in Korean Patients. In: *American Journal of Ophthalmology* 153 (3), S. 530–535.
- Lois, N.; Owens, S. L.; Coco, R.; Hopkins, J.; Fitzke, F. W.; Bird, A. C. (2002): Fundus autofluorescence in patients with age-related macular degeneration and high risk of visual loss. In: *Am J Ophthalmol* 133 (3), S. 341–349.
- Luibl, V.; Isas, J. M.; Kayed, R.; Glabe, C. G.; Langen, R.; Chen, J. (2006): Drusen deposits associated with aging and age-related macular degeneration contain nonfibrillar amyloid oligomers. In: *J Clin Invest* 116 (2), S. 378–385.
- Macular Photocoagulation Study Group (1997): Risk Factors for Choroidal Neovascularization in the Second Eye of Patients with Juxtafoveal or Subfoveal Choroidal Neovascularization Secondary to Age-Related Macular Degeneration. In: *Arch Ophthalmol* 115 (6), S. 741.
- Marmorstein, A. D.; Marmorstein, L. Y.; Sakaguchi, H.; Hollyfield, J. G. (2002): Spectral profiling of autofluorescence associated with lipofuscin, Bruch's Membrane, and sub-RPE deposits in normal and AMD eyes. In: *Invest Ophthalmol Vis Sci* 43 (7), S. 2435–2441.
- McBain, V. A.; Townend, J.; Lois, N. (2007): Fundus autofluorescence in exudative age-related macular degeneration. In: *Br J Ophthalmol* 91 (4), S. 491–496.
- Mennel, S.; Meyer, C. H.; Eggarter, F.; Peter, S. (2005): Autofluorescence and angiographic findings of retinal astrocytic hamartomas in tuberous sclerosis. In: *Ophthalmologica* 219 (6), S. 350–356.
- Midena, E.; Vujosevic, S.; Convento, E.; Manfre, A.; Cavarzeran, F.; Pilotto, E. (2007): Microperimetry and fundus autofluorescence in patients with early age-related macular degeneration. In: *Br J Ophthalmol* 91 (11), S. 1499–1503.
- Mitchell, J.; Wolffsohn, J.; Woodcock, A.; Anderson, S. J.; Ffytche, T.; Rubinstein, M. et al. (2008): The MacDQoL individualized measure of the impact of macular degeneration on quality of life. Reliability and responsiveness. In: *Am J Ophthalmol* 146 (3), S. 447–454.
- Mitchell, P.; Smith, W.; Attebo, K.; Wang, J. J. (1995): Prevalence of age-related maculopathy in Australia. The Blue Mountains Eye Study. In: *Ophthalmology* 102 (10), S. 1450–1460.
- Mitchell, P.; Wang, J.J; Smith, W.; Leeder, S.R (2002): Smoking and the 5-Year Incidence of Age-Related MaculopathyThe Blue Mountains Eye Study. In: *Arch Ophthalmol*. 120 (10), S. 1357–1363.
- Munoz, B. (2005): Prevalence of Age-Related Macular Degeneration in a Population-Based Sample of Hispanic People in Arizona: Proyecto VER. In: *Archives of Ophthalmology* 123 (11), S. 1575–1580.

- Pauleikhoff, D.; Hermans, P.; Holz, F.; Bird, A. Histopathologie. In: Holz, F.; Pauleikhoff, D.; Spaide, R.; Bird, A.; Hrsg. (1997): Altersabhängige Makuladegeneration. In: *Springer*, S.51-72.
- Pauleikhoff, D.; Zuels, S.; Sheraidah, G. S.; Marshall, J.; Wessing, A.; Bird, A. C. (1992): Correlation between biochemical composition and fluorescein binding of deposits in Bruch's membrane. In: *Ophthalmology* 99 (10), S. 1548–1553.
- Pons, M.; Marin-Castano, M. E. (2011): Nicotine Increases the VEGF/PEDF Ratio in Retinal Pigment Epithelium: A Possible Mechanism for CNV in Passive Smokers with AMD. In: *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 52 (6), S. 3842–3853.
- Pryor, W. A.; Hales, B. J.; Premovic, P. I.; Church, D. F. (1983): The radicals in cigarette tar. Their nature and suggested physiological implications. In: *Science* 220 (4595), S. 425–427.
- Querques, G.; Querques, L.; Forte, R.; Massamba, N.; Coscas, F.; Souied, E. H. (2012): Choroidal Changes Associated with Reticular Pseudodrusen. In: *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 53 (3), S. 1258–1263.
- Rein, David B. (2009): Forecasting Age-Related Macular Degeneration through the Year 2050. The Potential Impact of New Treatments. In: *Arch Ophthalmol* 127 (4), S. 533.
- Ruckmann, A. von; Fitzke, F. W.; Bird, A. C. (1995): Distribution of fundus autofluorescence with a scanning laser ophthalmoscope. In: *Br J Ophthalmol* 79 (5), S. 407–412.
- Ruckmann, A. von; Fitzke, F. W.; Bird, A. C. (1997): Fundus autofluorescence in age-related macular disease imaged with a laser scanning ophthalmoscope. In: *Invest Ophthalmol Vis Sci* 38 (2), S. 478–486.
- Rudnicka, Alicja R.; Jarrar, Zakariya; Wormald, Richard; Cook, Derek G.; Fletcher, Astrid; Owen, Christopher G. (2012): Age and Gender Variations in Age-related Macular Degeneration Prevalence in Populations of European Ancestry: A Meta-analysis. In: *Ophthalmology* 119 (3), S. 571–580.
- Rudolf, M.; Clark, M. E.; Chimento, M. F.; Li, C. M.; Medeiros, N. E.; Curcio, C. A. (2008): Prevalence and morphology of druse types in the macula and periphery of eyes with age-related maculopathy. In: *Invest Ophthalmol Vis Sci* 49 (3), S. 1200–1209.
- Sarks, J.; Arnold, J.; Ho, I.-V.; Sarks, S.; Killingsworth, M. (2011): Evolution of reticular pseudodrusen. In: *British Journal of Ophthalmology* 95 (7), S. 979–985.
- Schmitz-Valckenberg, S.; Alten, F.; Steinberg, J. S.; Jaffe, G. J.; Fleckenstein, M.; Mukesh, B. N. et al. (2011): Reticular drusen associated with geographic atrophy in age-related macular degeneration. In: *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52 (9), S. 5009–5015.
- Schmitz-Valckenberg, S.; Fleckenstein, M.; Scholl, H.P.N.; Holz, F.G. (2009): Fundus Autofluorescence and Progression of Age-related Macular Degeneration. In: *Survey of Ophthalmology* 54 (1), S. 96–117.
- Schmitz-Valckenberg, S.; Holz, F. G.; Bird, A. C.; Spaide, R. F. (2008): Fundus autofluorescence imaging. Review and perspectives. In: *Retina* 28 (3), S. 385–409.

Schmitz-Valckenberg, S.; Jorzik, J.; Unnebrink, K.; Holz, F.G. (2002): Analysis of digital scanning laser ophthalmoscopy fundus autofluorescence images of geographic atrophy in advanced age-related macular degeneration. In: *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 240 (2), S.73-78.

Schmitz-Valckenberg, S.; Steinberg, J.S.; Fleckenstein, M.; Visvalingam, S.; Brinkmann, C.K.; Holz, F.G. (2010): Combined Confocal Scanning Laser Ophthalmoscopy and Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Imaging of Reticular Drusen Associated with Age-Related Macular Degeneration. In: *Ophthalmology* 117 (6), S. 1169–1176.

Scholl, H. P.; Bellmann, C.; Dandekar, S. S.; Bird, A. C.; Fitzke, F. W. (2004): Photopic and scotopic fine matrix mapping of retinal areas of increased fundus autofluorescence in patients with age-related maculopathy. In: *Invest Ophthalmol Vis Sci* 45 (2), S. 574–583.

Scholl, H. P.; Charbel Issa, P.; Walier, M.; Janzer, S.; Pollok-Kopp, B.; Borncke, F. et al. (2008): Systemic complement activation in age-related macular degeneration. In: *PLoS One* 3 (7), S. 2593.

Scholl, H. P.; Fleckenstein, M.; Fritsche, L. G.; Schmitz-Valckenberg, S.; Gobel, A.; Adrion, C. et al. (2009): CFH, C3 and ARMS2 are significant risk loci for susceptibility but not for disease progression of geographic atrophy due to AMD. In: *PLoS One* 4 (10), S. e7418.

Seddon, J. M.; Reynolds, R.; Maller, J.; Fagerness, J. A.; Daly, M. J.; Rosner, B. (2009): Prediction Model for Prevalence and Incidence of Advanced Age-Related Macular Degeneration Based on Genetic, Demographic, and Environmental Variables. In: *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 50 (5), S. 2044–2053.

Seddon, J. M.; Reynolds, R.; Rosner, B. (2008): Peripheral Retinal Drusen and Reticular Pigment: Association with CFHY402H and CFHrs1410996 Genotypes in Family and Twin Studies. In: *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 50 (2), S. 586–591.

Seddon, Johanna M.; Reynolds, Robyn; Yu, Yi; Daly, Mark J.; Rosner, Bernard (2011): Risk Models for Progression to Advanced Age-Related Macular Degeneration Using Demographic, Environmental, Genetic, and Ocular Factors. In: *Ophthalmology* 118 (11), S. 2203–2211.

Silva, Rufino; Cachulo, M.L; Fonseca, Pedro; Bernardes, Rui; Nunes, S.; Vilhena, Nelson; Faria de Abreu, J.R (2011): Age-Related Macular Degeneration and Risk Factors for the Development of Choroidal Neovascularisation in the Fellow Eye: A 3-Year Follow-Up Study. In: *Ophthalmologica* 226 (3), S. 110–118.

Smiddy, W. E.; Fine, S. L. (1984): Prognosis of patients with bilateral macular drusen. In: *Ophthalmology* 91 (3), S. 271–277.

Smith, R. T.; Chan, J. K.; Busuocic, M.; Sivagnanavel, V.; Bird, A. C.; Chong, N. V. (2006): Autofluorescence characteristics of early, atrophic, and high-risk fellow eyes in age-related macular degeneration. In: *Invest Ophthalmol Vis Sci* 47 (12), S. 5495–5504.



- Sobrin, Lucia; Ripke, Stephan; Yu, Yi; Fagerness, Jesen; Bhangale, Tushar R.; Tan, Perciliz L. et al. (2012): Heritability and Genome-Wide Association Study to Assess Genetic Differences between Advanced Age-related Macular Degeneration Subtypes. In: *Ophthalmology* 119 (9), S. 1874–1885.
- Solbach, U.; Keilhauer, C.; Knabben, H.; Wolf, S. (1997): Imaging of retinal autofluorescence in patients with age-related macular degeneration. In: *Retina* 17 (5), S. 385–389.
- Solomon, S.D; Jefferys, J.L; Hawkins, B.S; Bressler, N.M; Bressler, S.B (2009): Risk factors for second eye progression to advanced age-related macular degeneration. In: *Retina* 29 (8), S. 1080–1090.
- Spaide, R. F.; Curcio, C. A. (2010): Drusen characterization with multimodal imaging. In: *Retina* 30 (9), S. 1441–1454.
- Spaide, R.F (2003): Fundus autofluorescence and age-related macular degeneration. In: *Ophthalmology* 110 (2), S. 392–399.
- Staudt, S. (2000): Arvo-Abstract 873. In: *Invest Ophthalmol Vis Sci* (41), S. 168.
- Strahlmann, E.R (1983): The second eye of patients with senile macular degeneration. In: *Arch Ophthalmol*. 101 (8), S. 1191–1193.
- Tamura, Hiroshi; Tsujikawa, Akitaka; Yamashiro, Kenji; Akagi-Kurashige, Yumiko; Nakata, Isao; Nakanishi, Hideo et al. (2012): Association of ARMS2 Genotype With Bilateral Involvement of Exudative Age-Related Macular Degeneration. In: *American Journal of Ophthalmology* 154 (3), S. 542–548.
- Thornton, J.; Edwards, R.; Mitchell, P.; Harrison, R. A.; Buchan, I.; Kelly, S. P. (2005): Smoking and age-related macular degeneration. A review of association. In: *Eye (Lond)* 19 (9), S. 935–944.
- van de Ven, J.P.; Smailhodzic, D.; Boon, C.J.; Fauser, S.; Groenewoud, J.M.; Chong, N.V. et al. (2012): Association analysis of genetic and environmental risk factors in the cuticular drusen subtype of age-related macular degeneration. In: *Mol Vis*. (18), S. 2271–2278.
- Vingerling, J. R.; Dielemans, I.; Bots, M. L.; Hofman, A.; Grobbee, D. E.; Jong, P. T. de (1995): Age-related macular degeneration is associated with atherosclerosis. The Rotterdam Study. In: *Am J Epidemiol* 142 (4), S. 404–409.
- Wang, H.; Wittchen, E.S.; Jiang, Y.; Ambati, B.; Grossniklaus, H.E.; Hartnett, M.E. (2011): Upregulation of CCR3 by age-related stresses promotes choroidal endothelial cell migration via VEGF-dependent and –independent signaling. In: *Invest Ophthalmol* 52 (11), S.8271-8277.
- Wang, J. J.; Klein, R.; Smith, W.; Klein, B. E.; Tomany, S.; Mitchell, P. (2003): Cataract surgery and the 5-year incidence of late-stage age-related maculopathy. pooled findings from the Beaver Dam and Blue Mountains eye studies. In: *Ophthalmology* 110 (10), S. 1960–1967.
- Wang, Jie Jin; Rohtchina, Elena; Lee, Anne J.; Chia, Ee-Munn; Smith, Wayne; Cumming, Robert G.; Mitchell, Paul (2007): Ten-Year Incidence and Progression of Age-Related Maculopathy. In: *Ophthalmology* 114 (1), S. 92–98.

Wang, L.; Clark, M. E.; Crossman, D. K.; Kojima, K.; Messinger, J. D.; Mobley, J. A.; Curcio, C. A. (2010): Abundant lipid and protein components of drusen. In: *PLoS One* 5 (4), S. 10329.

Xu, H.; Chen, M.; Manivannan, A.; Lois, N.; Forrester, J. V. (2008): Age-dependent accumulation of lipofuscin in perivascular and subretinal microglia in experimental mice. In: *Aging Cell* 7 (1), S. 58–68.

Xu, Wei; Grunwald, Juan E.; Metelitsina, Tatyana I.; DuPont, Joan C.; Ying, Gui-Shuang; Martin, E. Revell et al. (2010): Association of Risk Factors for Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration With Decreased Foveolar Choroidal Circulation. In: *American Journal of Ophthalmology* 150 (1), S. 40–47.e2.

Yanai, Ryoji; Thanos, Aristomenis; Connor, Kip M. (2012): Complement Involvement in Neovascular Ocular Diseases. In: *Current Topics in Innate Immunity II Bd. 946, Springer New York*, S. 161–183.

Yang, Z.; Camp, N. J.; Sun, H.; Tong, Z.; Gibbs, D.; Cameron, D. J. et al. (2006): A variant of the HTRA1 gene increases susceptibility to age-related macular degeneration. In: *Science* 314 (5801), S. 992–993.

Ying, G.S; Folk, J.C; Klein, M.L; Bressler, S.B; Browning, D.J; Stoltz, R.A (2008): Risk Factors for Choroidal Neovascularization and Geographic Atrophy in the Complications of Age-Related Macular Degeneration Prevention Trial. In: *Ophthalmology* 115 (9), S. 1474–1479.e6.

Zweifel, Sandrine A.; Spaide, Richard F.; Curcio, Christine A.; Malek, Goldis; Imamura, Yutaka (2010): Reticular Pseudodrusen Are Subretinal Drusenoid Deposits. In: *Ophthalmology* 117 (2), S. 303–312.

## 8 Anhang

### A Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Dokumentierte FAF-Muster zur Baseline nach Geschlechtern .....	27
Tabelle 2: Partneraugen bei kontralateraler GA zur Baseline.....	27
Tabelle 3: Partneraugen von kontralateraler CNV zur Baseline .....	28
Tabelle 4: Übersicht aller dokumentierten Follow-Up Untersuchungen .....	29
Tabelle 5: 2x4-Felder Chi-Quadrat Test bezüglich der Ausprägung einer GA.....	32
Tabelle 6: Korrelation einzelner Muster mit GA .....	33
Tabelle 7: Überlebenszeiten der Mustertypen bis Eintritt GA .....	35
Tabelle 8: Follow Up der Partneraugen bei unilateraler GA .....	37
Tabelle 9: Partnerauge als isolierter Risikofaktor zur Ausbildung einer GA.....	38
Tabelle 10: Korrelation einzelner Muster mit CNV .....	43
Tabelle 11: Überlebenszeiten der Mustertypen bis Eintritt CNV .....	44
Tabelle 12: Follow-Up der Partneraugen bei unilateraler CNV .....	46
Tabelle 13: Partnerauge als isolierter Risikofaktor zur Ausbildung einer CNV .....	46

## **B Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Übersichtsschema der Altersabhängigen Makuladegeneration.....	2
Abbildung 2: Geografische Atrophie .....	2
Abbildung 3: Choroidale Neovaskularisation .....	3
Abbildung 4: Schema über Lokalisation der verschiedenen Drusen.....	12
Abbildung 5: Heidelberg Retina Angiograph.....	19
Abbildung 6: Minimal Change Pattern .....	20
Abbildung 7: Reticular Pattern .....	21
Abbildung 8: Lace-Like Pattern.....	22
Abbildung 9: Patchy Pattern .....	23
Abbildung 10: Speckled Pattern .....	23
Abbildung 11: Häufigkeit der einzelnen Mustertypen zur Baseline .....	26
Abbildung 12: Alle dokumentierten Follow-Up Untersuchungen.....	30
Abbildung 13: Anteil von GA an dokumentierten Follow-Ups .....	31
Abbildung 14: Rate zur Ausbildung von GA in Prozent .....	32
Abbildung 15: Zeitliche Progressionen der einzelnen Mustertypen zu GA .....	34
Abbildung 16: Lace-Like Pattern als Risikomuster zur Ausbildung einer GA?.....	36
Abbildung 17: Follow-Up der Partneraugen bei unilateraler GA .....	39
Abbildung 18: GA-Partneraugen vs. Nicht-GA-Partneraugen zu GA.....	40
Abbildung 19: Anteil von CNV an dokumentierten Follow-Ups.....	41
Abbildung 20: Rate zur Ausbildung einer CNV in Prozent.....	42
Abbildung 21: Zeitliche Progressionen der einzelnen Mustertypen zu CNV .....	44
Abbildung 22: Follow-Up der Partneraugen bei unilateraler CNV.....	47
Abbildung 23: CNV-Partneraugen vs. Nicht-CNV-Partneraugen zu CNV.....	48
Abbildung 24: Einteilung der Follow-Ups in Monatsklassen .....	49
Abbildung 25: Relative Anteile von GA sowie CNV in Monatsklassen.....	50
Abbildung 26: Vergleich der zeitlichen Ausbildungen von GA und CNV.....	51
Abbildung 27: Rate von GA und CNV in jeweiligen Altersklassen .....	52

## Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Peter Wiedemann, dass ich im Namen seiner Abteilung diese Arbeit anfertigen durfte.

Besonderer Dank gilt meiner Betreuerin Frau Dr. med. Wilma Rasche für die hervorragende Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit. Von Frau Dr. Rasche habe ich dieses Thema erhalten, sie selber hatte sich im Rahmen der FAM-Studiengruppe mit dem Krankheitsbild der Altersabhängigen Makuladegeneration beschäftigt. Sie war für mich stets erreichbar und zeigte mir, welche Inhalte bei der Bearbeitung dieser Thematik besonders zu beachten sind. Ich war immerfort beeindruckt, mit welchem Eifer Frau Dr. Rasche ihre Promovenden unterstützt und ihnen fortwährend mit Rat und Tat zur Seite steht, das war eine außergewöhnlich gute Betreuung.

Eine ebenso wertvolle Hilfe war Herr Priv.-Doz. Dr. med. Franz Maximilian Rasche, dem ich auch ganz herzlich für seine Unterstützung danken möchte. Herr PD Dr. Rasche konnte mir bei den zu überwindenden Unwägbarkeiten einer Dissertationsarbeit durch seine Erfahrung hervorragende Ratschläge geben und zerstreute von Beginn an sämtliche Zweifel an einem erfolgreichen Ergebnis. Ich besuchte ihn immer gerne in der Klinik für Nephrologie, da die Gespräche nicht nur für die Arbeit förderlich, sondern auch erheiternd waren.

Herzlich danken möchte ich auch meinem guten Freund Alexej Pazura für hilfreiche Denkanstöße und Anregungen bei der Bewältigung statistischer Fragen.

Ein weiterer großer Dank für die Unterstützung statistischer Fragen geht an Dr. Dirk Hasenclever, meinem persönlichen Statistikberater des Imise Instituts Leipzig, der sich mehrfach bereitwillig Zeit für die Besprechung meiner statistischen Fragen nahm.

Ein größtmöglicher Dank gilt natürlich meiner Familie, die mir Kraft, Stabilität und Mut zur Selbstverwirklichung verleiht.

Abschließend sei all denen ein Dankeschön ausgesprochen, die nicht namentlich Erwähnung fanden, aber zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

## Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen entnommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren.

.....  
Datum

.....  
Unterschrift

## Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name: David Alexander Peters  
Geburtsdatum: 07.09.1987  
Geburtsort: Neuwied  
Staatsangehörigkeit: deutsch

### Schulbildung

1994 – 1998 Grundschole St.Johann  
1998 – 2007 Megina Gymnasium Mayen, Abschluss: Abitur

### Wehrersatzdienst

2007 An der Rettungswache des Deutschen Roten Kreuz in  
Mayen, mit Ausbildung zum Rettungssanitäter

### Studium

SS08 – WS09/10 Vorklinischer Studienabschnitt der Humanmedizin an der  
Johannes-Gutenberg-Universität Mainz  
WS10/11 – SS13 Klinischer Studienabschnitt der Humanmedizin an der  
Universität Leipzig  
August 2013 – heute Praktisches Jahr der Humanmedizin an der Universität  
Leipzig  
Oktober 2014 voraussichtlich zweites Staatsexamen als  
Studienabschluss der Humanmedizin an der Universität  
Leipzig

Leipzig, den 01.12.13