Prevalence and determinants of subretinal drusenoid deposits in patients' first-degree relatives

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. med.)

der Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Benedikt Jasper Hochbein

aus Recklinghausen

2025

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. Dr. med. Robert Patrick Finger
2. Gutachter: Prof. Dr. med. MUDr. Valentin S. Schäfer

Tag der mündlichen Prüfung: 07.04.2025

Aus der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	4
1.	**Deutsche Zusammenfassung**	5
1.1	Einleitung	5
1.1.1	Fragestellung	7
1.2	Material und Methoden	7
1.2.1	Teilnehmer	7
1.2.2	Untersuchungen	8
1.2.3	Klassifizierung (Grading)	9
1.2.4	Auswertung	9
1.2.5	Genetische Auswertung	10
1.3	Ergebnisse	10
1.4	Diskussion	13
1.5	Zusammenfassung	15
1.6	Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung	16
2.	**Veröffentlichung**	19
3.	**Eigenanteilserklärung**	20
4.	**Danksagung**	21

Abkürzungsverzeichnis

AMD	Age-Related Macular Degeneration
ART	Adaptive Optics Retinal Imaging
BCVA	Best-Corrected Visual Acuity
BMI	Body Mass Index
BM	Bruch's Membrane
CNV	Choroidal Neovascularization
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic Acid
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
GA	Geographic Atrophy
HR	High Resolution
IOP	Intraocular Pressure
IQR	Interquartilabstand
IR	Infrared
KI	Konfidenzintervall
LLVA	Low Luminance Visual Acuity
MNV	Macular Neovascularization
OCT	Optical Coherence Tomography
OR	Odds Ratio
PRS	Polygenic Risk Score
RPE	Retinal Pigment Epithelium
SD-OCT	Spectral Domain Optical Coherence Tomography
SD	Standardabweichung
SDD	Subretinal Drusenoid Deposits
SE	Sphärisches Equivalent
SNP	Single Nucleotide Polymorphism

1. Deutsche Zusammenfassung

1.1 Einleitung

Der äußere Teil der Netzhaut besteht aus hochaktiven Photorezeptoren, welche im Rahmen des Sehzyklus einen großen Umsatz an verschiedenen Lipiden aufweisen. Abbauprodukte und anderer Zellmüll können hierbei in und unter der Netzhaut liegen bleiben. Sogenannte Drusen sind fokale Ablagerungen zwischen retinalem Pigmentepithel (RPE) und der Bruch'schen Membran (BM). Sie bestehen aus Abbauprodukten aus dem Sehzyklus und enthalten neben Lipiden auch Lipoproteine. Drusen sind häufig altersabhängig und können erste Anzeichen einer altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) sein. Sie werden in kleine (unter 63µm), auch „drupelets" genannt, mittlere (63-125µm) und große Drusen (>125µm) unterteilt. Abhängig vom Vorkommen verschiedener Drusen wird die frühe von der intermediären Form der AMD unterschieden. Die Spätform der AMD wird in eine „feuchte" (neovaskuläre - (nAMD)) und eine „trockene" unterteilt. Bei der trockenen Form kommt es zum Untergang der Photorezeptoren und es entstehen Areale untergegangener Netzhaut, sogenannte geographische Atrophie. Bei der feuchten Form kommt es zur Neubildildung chorioidaler Gefäße (Neovaskularisationen - CNV), welche zu Ödemen, Blutungen und Fibrosen führen können.

Ein Zusammenhang zwischen Drusen und diesen beiden Formen der AMD konnte erstmals 1973 beschrieben werden (Gass, 1973).

Subretinale drusenoide deposits (SDD) oder auch retikuläre Pseudodrusen genannt, wurden erstmals 1990 von regulären Drusen abgegrenzt. Zunächst wurden sie aufgrund ihrer Ähnlichkeit zu regulären Drusen als „Pseudodrusen" beschrieben (Mimoun et al., 1990). In den folgenden Jahren nach Entdeckung der SDD wurden verschiedene Bezeichnungen verwendet, wie z. B. „reticular drusen", was zur Unsicherheit führte, weil sich die Frage stellte, ob diese Entitäten mit den Pseudodrusen identisch waren. 1995 wurden die beiden Bezeichnungen zum heute noch verwendeten Begriff „reticular pseudodrusen" vereint und als dieser auch in Zusammenhang mit dem Risiko einer CNV gebracht (Arnold et al., 1995). Mit der Einführung der optischen Kohärenztomografie (OCT) konnten Lage und Form der SDD in vivo aufgedeckt und als unabhängiger Risikofaktor mit der fortgeschrittenen Form der AMD in Verbindung gebracht werden

(Zweifel et al., 2010a). Durch ihre anteriore Lage zum RPE sind sie im OCT klar von regulären Drusen abgrenzbar. Durch die Schnittbildgebung der OCT ist eine Graduierung der SDD nach ihrer vertikalen Größe in der Retina möglich. Grad eins beschreibt eine diffuse hyperreflektive Ablagerung in der Interdigitationszone, Grad zwei eine Auftreibung der Zone durch solche Ablagerungen und Grad drei einen kegelförmigen Durchbruch dieser Ablagerungen bis in die myoide Zone der Retina (siehe Abbildung 1).

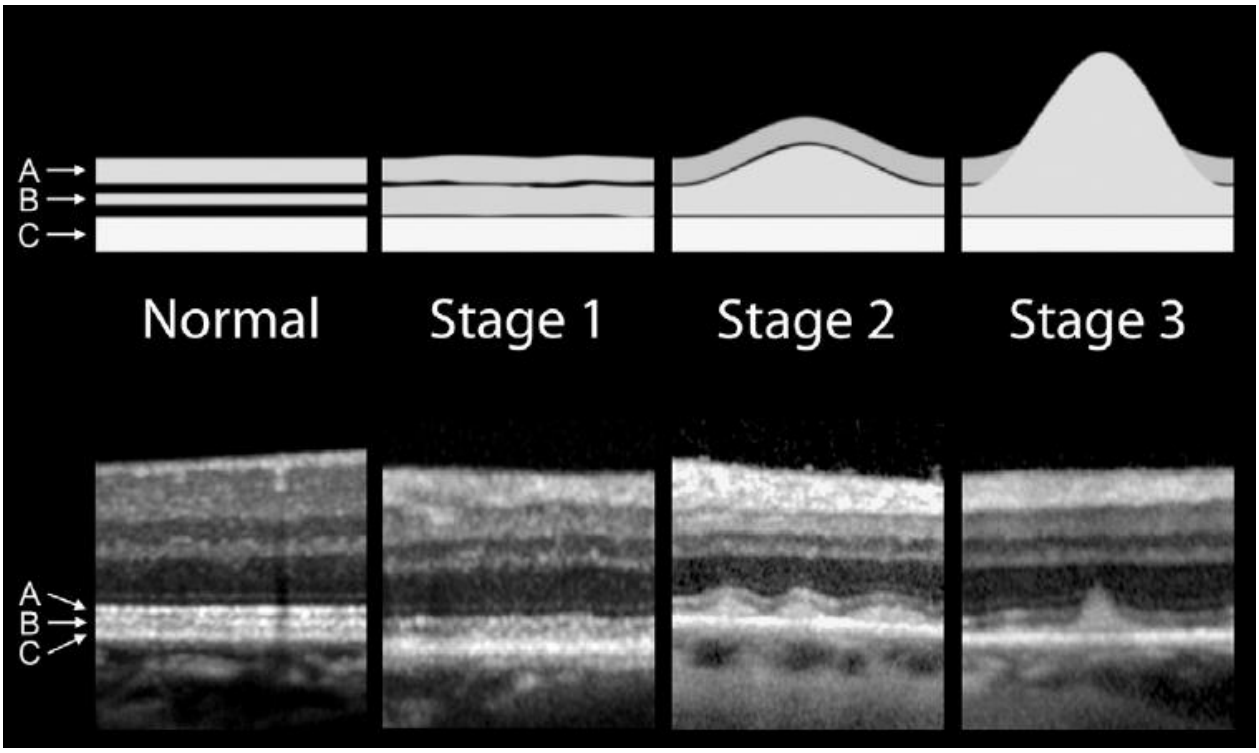

Abb. 1: Die Abbildung zeigt in der ersten Reihe eine schematische Darstellung der einzelnen SDD-Grade. Die untere Zeile zeigt die dazu passenden OCT-Querschnitte der Retina. Schicht A stellt die Grenze zwischen Innerer und Äußerer Segmente der Photorezeptoren dar. Schicht B ist die Interdigitationszone und Schicht C das RPE (Zweifel et al., 2010). Mit Genehmigung von Elsevier, Lizenznummer: 5957540182523.

SDD zeigen sich typischerweise bei ophthalmologischen Erkrankung wie der AMD oder bei okulärer Beteiligung bei z.B. Pseudoxanthoma elasticum, können aber auch isoliert auftreten.

Des Weiteren sind SDD ein unabhängiger Risikofaktor für den Übergang in eine späte feuchte oder trockene Form der AMD (Sadda et al., 2018). Frühere Studien konnten außerdem eine Beeinträchtigung des skotopischen Sehens bei Patienten mit SDD im

Vergleich zu Patienten mit hauptsächlich regulären Drusen feststellen und somit einen eigenen Krankheitswert implizieren (Tan et al., 2018).
Die geschätzte Prävalenz der SDD in der Allgemeinbevölkerung variiert je nach Studie und genutzter Bildgebung zwischen 0,41 % und 18,1 % (Bikbov et al., 2022; Chan et al., 2016; Finger et al., 2016; Gabrielle et al., 2019; Joachim et al., 2014). Neben den schon länger bekannten Risikofaktoren wie hohes Alter, Übergewicht und kardiologischen Risikofaktoren (Chan et al., 2016; Dutheil et al., 2020; Rabiolo et al., 2017; Sivaprasad et al., 2016), konnten nun auch bestimmte Genvarianten einiger Gene (Dutheil et al., 2020; Rabiolo et al., 2017), welche teilweise auch mit der AMD in Verbindung gebracht werden, als mögliche Risikofaktoren beschrieben werden (Dutheil et al., 2020; Rabiolo et al., 2017). Lipidsenker hingegen scheinen einen protektiven Effekt zu haben (Gabrielle et al., 2019).

1.1.1 Fragestellung

Der nahezu immer gleiche Phänotyp der SDD weist auf eine mögliche genetische Komponente hin, welche auch eine Vererbung mit sich bringen könnte. Bis heute ist jedoch nur wenig über die genetischen Hintergründe oder eine mögliche Vererbung bekannt.
Ziel dieser Arbeit ist daher die Bestimmung der Prävalenz von SDD unter Verwandten ersten Grades von Patienten mit gesicherten SDD. Des Weiteren soll eine mögliche Verbindung zwischen SDD und für AMD typischen genetischen Polymorphismen untersucht werden.

1.2 Material und Methoden

1.2.1 Teilnehmer

Indexpatienten mit SDD wurden im Rahmen ihres Termins in den Ambulanzen der Universitäts-Augenklinik Bonn rekrutiert. Den Indexpatienten wurde Informations-material für ihre Verwandten ersten Grades mitgegeben, die sich dann bei Interesse bei uns meldeten und separat in die Studie eingeschlossen wurden.
Alle Teilnehmer erhielten nach ärztlicher Aufklärung zwei Einwilligungen (für die genetische Testung und die allgemeine Untersuchung) zur Unterschrift. Kopien der Einwilligungen sowie einen ärztlichen Bericht über die Untersuchungsergebnisse

erhielten die Teilnehmer zurück. Diese Studie erfolgte mit positivem Votum der Ethikkommission (Nr. 513/20) der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn und entspricht den Richtlinien der Deklaration von Helsinki.

1.2.2 Untersuchungen

Zunächst wurden mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens Daten hinsichtlich der medizinischen Vorgeschichte, zu Verhaltensweisen sowie körperlichen Parametern (z.B. Body-Mass-Index (BMI)) erhoben. Dabei wurde ein besonderes Augenmerk auf ophthalmologische Vorerkrankungen und Behandlungen gelegt.
Refraktion und Augeninnendruck (IOP) wurden mittels eines Auto-Refraktometers (ARK-560A, NIDEK, Japan) und eines berührungsfreien Tonometers (Tomey FT-1000) ermittelt. In seltenen Fällen musste der IOP manuell mittels Applanationstonometrie bestimmt werden. Die beste korrigierte Sehschärfe (best-corrected visual acuity (BCVA)) und die Sehschärfe bei geringer Beleuchtung (low-luminance visual acuity (LLVA)) wurden anschließend manuell mittels standardisierter „early treatment diabetic retinopathy study“ (ETDRS)-Tafeln für jedes Auge einzeln erhoben. Die Indexpatienten erhielten für die studienunabhängigen Untersuchungen Mydriatika zur diagnostischen Mydriasis (0.5% Tropicamid and 2.5% Phenylephrin), welche von den zu untersuchenden Verwandten aufgrund der verkehrstauglichen Einschränkung meist abgelehnt wurden. Spectral domain OCT (SD-OCT) und nah Infrarot (near-infrared, (IR)) Aufnahmen der Makula wurden kombiniert mittels Spectralis-OCT (Heidelberg Engineering, Germany) angefertigt. Dabei wurden 121 B-Scans bei 30° x 25° mit 25 automatisierten Echtzeitbildern (automated-real-time (ART) Frames) im hochauflösenden Modus (high-resolution Mode (HR)) aufgenommen. Bei einigen Indexpatienten mit Fixierungsproblemen aufgrund von fortgeschrittenen Makulaschäden wurden weniger B-Scans bei weniger ART-Frames angefertigt, um den Aufnahmeprozess zu beschleunigen und somit die Bildqualität zu verbessern.

Die augenärztliche Untersuchung bestand aus einer Spaltlampenuntersuchung und einer Funduskopie beider Augen. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen wurden dann zusammen mit denen der Voruntersuchungen mit den Studienteilnehmern besprochen. Bei einzelnen Teilnehmern wurden so studienunabhängige ophthalmologische

Begleiterkrankungen (z.B. Astigmatismus, Blepharitis; sog. Zufallsbefunde) entdeckt, welche dann ggf. weitere Untersuchungen oder Behandlungen nach sich zogen. Anschließend wurden zwei 7,5ml Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA) -Röhrchen Blut für spätere genetische Untersuchungen abgenommen.

1.2.3 Klassifizierung (Grading)

Anhand der en face IR- und OCT-Scans wurden anschließend Charakteristika der SDD (höchster Grad nach Spaide sowie nach der betroffenen Fläche) sowie AMD-typische Phänotypen (Drusen, geographische Atrophie (GA), makuläre Neovaskularisationen (MNV), Hyperpigmentierung) der untersuchten Augen erhoben. Die betroffene Fläche (affected area) beschreibt dabei die auf dem en face IR-Bild sichtbare Ausbreitung der SDD in mm². Wie in vorherigen Studien vorgeschlagen, wurden in unsere Studie nur Indexpatienten aufgenommen, welche mindestens fünf typische SDD-Läsionen in einem Auge aufwiesen (Querques et al., 2011; Saßmannshausen et al., 2023; Spaide and Curcio, 2010; Zweifel et al., 2010a, 2010b). Die Klassifizierung (Grading) erfolgte durch zwei Gutachter (BJH, MMM) mit Konsultation eines Dritten (RPF) bei unklaren Fällen.

1.2.4 Auswertung

Wir führten deskriptive Statistik durch (Mittelwert und Standardabweichung (SD) für normalverteilte Daten und Median mit Interquartilsabstand (IQR) für nicht normalverteilte Daten) und berechneten die SDD-Prävalenz unter Verwandten. Anschließend führten wir multivariable logistische Regressionsanalysen mit SDD als abhängige Variable durch und adjustierten die Modelle für Alter, Geschlecht, BMI, Raucherstatus (nie, früher, aktuell), sphärisches Äquivalent (SE), frühere Kataraktoperationen sowie Prävalenz von Bluthochdruck und Diabetes. Des Weiteren verwendeten wir multivariable lineare Regressionsmodelle für den Prozentsatz der betroffenen SDD-Fläche (abhängige Variable) und adjustierten dabei für die o.g. potenzielle Confounder. Die Effektschätzer der Modelle wurden als odds ratio (OR) angegeben. Alle Analysen wurden mittels Rstudio (Version 4.0.2, R Core Team (2021) durchgeführt.

1.2.5 Genetische Auswertung

189 Proben von Indexpatienten und Verwandten wurden einer Genotypisierung mit einem Illumina GSA-Array Infinium iSelect 24x1 HTS Custom Beadship unterzogen. Genotypen wurden mit Minimac4 und Haplotypen aus dem 1000 Genomes Project erstellt (1000 Genomes Project Consortium et al., 2015). Nach den Qualitätskontrollen blieben 54 von 69 AMD-assoziierten SNPs übrig, mit welchen ein polygener Risikoscore (PRS) abgeleitet werden konnte, der mithilfe von plink2 (Chang et al., 2015) und Effektschätzungen von Han et al. (Han et al., 2020) berechnet wurde. Der PRS wurde über den Z-Score innerhalb der Kohorte skaliert, um den endgültigen AMD-PRS zu erhalten.

Anschließend wurde untersucht, wie der PRS mit dem AMD- und SDD-Status zusammenhängt. Dafür wurde ein generalisiertes lineares gemischtes Modell verwendet, AMD sowie SDD-Status als binäre Outcome-Variable und familiäre Beziehungen als Zufallsvariable definiert und im Bezug zum AMD PRS modelliert. Aufgrund begrenzter SDD-Fälle ohne AMD konnten die SDD-Modelle nicht vollständig an den AMD-Status angepasst werden. Zwei weitere lineare gemischte Modelle wurden angepasst, wobei der SDD-Prozentsatz in beiden Augen als lineare Outcome-Variable und AMD PRS als Prädiktor verwendet wurden. Außerdem wurde der Zusammenhang zwischen jedem der 54 PRS-SNPs und dem SDD-Status mittels generalisierten linearen gemischten Modell untersucht und die Signifikanz einfach (α=0,05) und Bonferroni-korrigiert (α=0,0009) geprüft.

1.3 Ergebnisse

Es wurden 123 Indexpatienten und 72 Verwandte ersten Grades in die Studie eingeschlossen. Bei 7 Verwandten konnten SDD nachgewiesen werden (Durchschnittsalter 60.1 ± 7.6 Jahre), jedoch wiesen nur 2 davon klinische Zeichen einer AMD auf. Im Vergleich zu den Angehörigen ohne SDD ist der durchschnittliche BMI (32.8 ± 9.4 zu 26.8 ± 7.0) und der Anteil der Raucher beziehungsweise ehemaligen Raucher höher (85% zu 54%). Die von den SDD eingenommene Fläche im OCT-Bild (durchschnittlich 68% rechts und 66% links) unterlag dabei großen Unterschieden zwischen Indexpatienten und Verwandten. Die Indexpatienten wiesen einen durchschnittlichen SDD-Befall von 69 % am rechten Auge und 68 % am linken Auge auf. Im Vergleich dazu war der SDD-Befall bei den betroffenen Verwandten deutlich geringer

ausgeprägt, mit durchschnittlich 31 % am rechten und lediglich 12 % am linken Auge (Mauschitz et al., 2024).
Die statistische Auswertung ergab, dass ein höheres Lebensalter mit einem häufigeren Auftreten von SDD assoziiert war. So zeigte sich ein Anstieg des Risikos pro zusätzlichem Lebensjahr um den Faktor 1,27 (OR); 95 % KI 1,17 bis 1,41; $p < 0,001$). Darüber hinaus ließ sich ein Zusammenhang zwischen einem erhöhten BMI und einem höheren Risiko für das Auftreten von SDD erkennen. Hierbei zeigte sich eine Erhöhung der OR um den Faktor 1,16 pro zusätzlichem kg/m² (95 % KI 1,00 bis 1,45), wobei dieser Zusammenhang mit einem p-Wert von 0,08 als grenzwertig und statistisch nicht eindeutig signifikant eingestuft wurde (Mauschitz et al., 2024).

Zusätzlich konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen steigendem Lebensalter und einer größeren SDD-Fläche nachgewiesen werden. Hier zeigte sich eine durchschnittliche Zunahme der betroffenen Fläche um 0,92 mm² pro Jahr (beta = 0,92 mm² pro Jahr; 95 % KI 0,13 bis 1,72; $p = 0,02$). Trotz dieser beobachteten Assoziationen konnte jedoch kein signifikanter Zusammenhang zwischen anderen untersuchten Faktoren wie Geschlecht, dem Vorliegen eines Diabetes mellitus oder einer bestehenden Hypertonie und dem Auftreten von SDD festgestellt werden. Die detaillierte Analyse der genetischen Faktoren, die mit AMD in Verbindung stehen, ergab Hinweise darauf, dass ein höherer PRS möglicherweise mit einer erhöhten Prävalenz dieser Augenerkrankung assoziiert sein könnte. In der statistischen Auswertung zeigte sich für diesen Zusammenhang eine berechnete OR von 4,99, mit einem entsprechenden 95 % KI von 0,95 bis 26,23. Der zugehörige p-Wert lag bei 0,057, wodurch die Assoziation als grenzwertig einzustufen war.

Darüber hinaus wurde untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen dem PRS und dem Auftreten von SDD besteht. Die Auswertung der Daten ergab hierbei eine Tendenz zu höheren PRS-Werten bei Personen mit SDD (Fig. 1, Mauschitz et al., 2024), allerdings erwies sich dieser Zusammenhang in dem angewandten multivariablen logistischen Regressionsmodell als nicht statistisch signifikant. Die berechnete OR lag bei 1,87, das 95 % KI erstreckte sich von 0,61 bis 5,76 und der p-Wert betrug 0,27 (Mauschitz et al., 2024).

Innerhalb des Regressionsmodells konnte hingegen eine eindeutige Assoziation zwischen dem Lebensalter und der Präsenz von SDD festgestellt werden. Dieser Zusammenhang war im Gegensatz zu den zuvor genannten Faktoren statistisch signifikant, sodass sich hier ein klarer Einfluss des Alters auf das Auftreten von SDD erkennen ließ. Ähnlich zeigte sich auch in den multivariablen linearen Regressionsmodellen, dass allein das Lebensalter, nicht jedoch der PRS, mit der Gesamtfläche der SDD assoziiert war (Mauschitz et al., 2024).

Im Rahmen der durchgeführten Studie wurden insgesamt 53 verschiedene SNPs untersucht, um mögliche genetische Marker zu identifizieren, die mit dem Auftreten von SDD in Verbindung stehen könnten. Ziel dieser Analyse war es, genetische Variationen zu bestimmen, die potenziell mit der Entstehung oder dem Fortschreiten dieser spezifischen Ablagerungen assoziiert sein könnten.

Nach eingehender statistischer Auswertung der erhobenen Daten konnte jedoch für keinen der analysierten SNPs eine signifikante Assoziation mit der Präsenz von SDD festgestellt werden (siehe Abb. 2) (Mauschitz et al., 2024). Die in Abb. 2 dargestellten Ergebnisse wurden von Hannah Klinkhammer visualisiert und mit ihrer Genehmigung in die Arbeit aufgenommen.

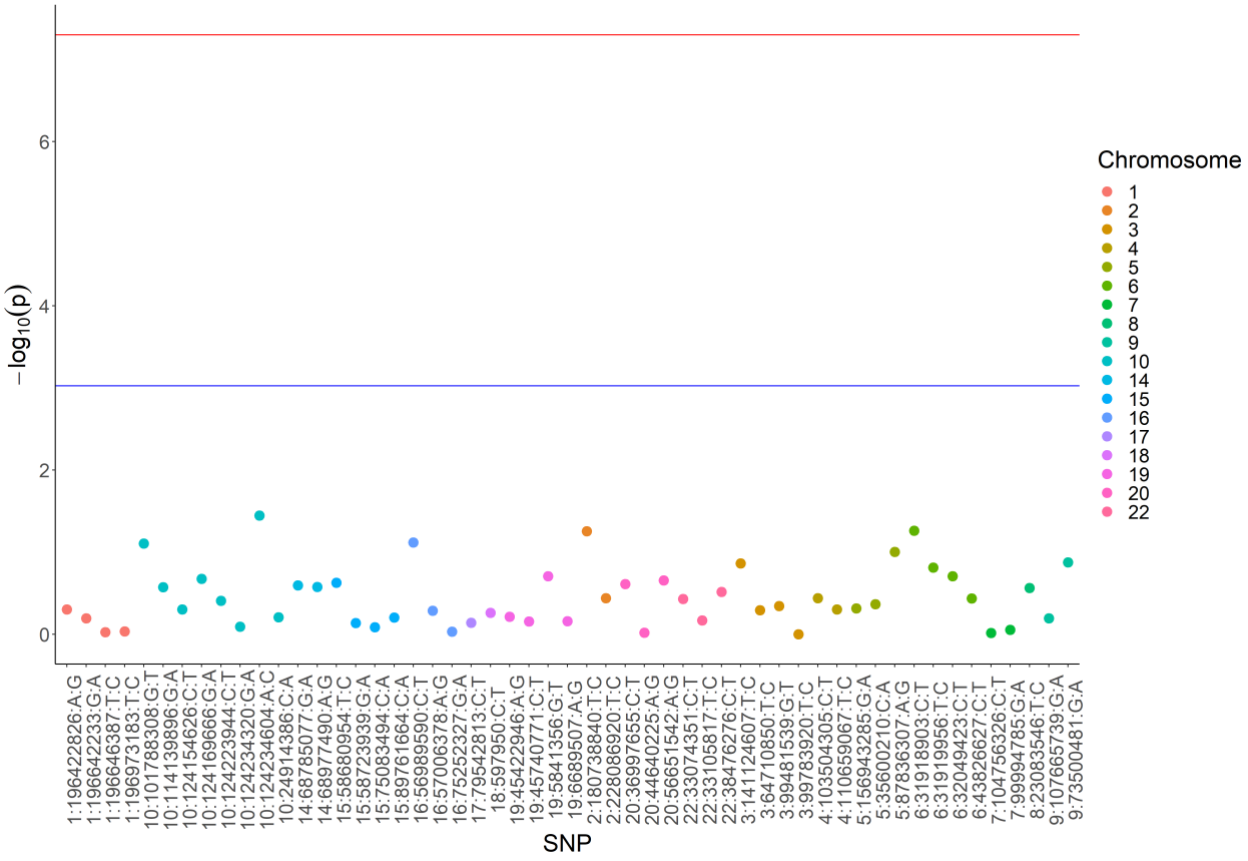

Abb. 2: Die Abbildung zeigt einen Manhattan-Plot der gemischten Modelle für jede einzelnen SNP in Bezug auf das Vorhandensein von SDD, angepasst für Alter und Geschlecht. Die genomweite Signifikanzschwelle ist in Rot dargestellt, die Bonferroni-korrigierte Signifikanzschwelle in Blau.

1.4 Diskussion

Unsere Studie liefert erstmals eine Schätzung zur Prävalenz von SDD in erstgradigen Verwandten von Patienten mit SDD. Dabei zeigte sich das Alter als Hauptrisikofaktor für das Auftreten von SDD und der von ihnen eingenommene Fläche innerhalb der Netzhaut. Außerdem konnten wir einen Trend von erhöhten AMD PRS bei Menschen mit vorhandenen SDD beobachten. Der immer gleiche Phänotyp der SDD könnte auf eine Vererbung hindeuten oder aus den immer gleichen räumlichen und anatomischen Gegebenheiten zwischen dem RPE und den Photorezeptoren resultieren. Beide Ansätze sollten jedoch weiter durch größere Verlaufsstudien aufgearbeitet werden. Die von uns

beschriebene Prävalenz liegt mit 9,7% zwar unter der von anderen SD-OCT basierten Studien (Chan et al., 2016; Gabrielle et al., 2019), greift jedoch auf eine im Schnitt mehr als 25 Jahre jüngere Kohorte zurück und ist daher trotzdem als hoch anzusehen.

Die Entschlüsselung der Pathomechanismen hinter der AMD und SDD stellt aufgrund komplizierter Stoffwechselprozesse eine Herausforderung dar. Es wird vermutet, dass der Lipidstoffwechsel sowie eine generalisierte Inflammation eine Rolle spielen, die genauen molekularen Ursachen konnten jedoch bisher nicht ermittelt werden. Unsere Studie bestätigt den zuvor festgestellten Zusammenhang von SDD mit dem Alter. In unserer Studie zeigten nur zwei Verwandte mit SDD typische Veränderungen der frühen AMD wie Druplets ohne Phänotypen einer fortgeschrittenen AMD. Dies weist auf eine potenzielle Autonomie von SDD gegenüber der AMD hin (insbesondere in frühen Stadien) oder legt nahe, dass SDD als „Vorläuferläsionen“ für AMD bei gefährdeten Personen anzusehen sind. Der Altersunterschied zwischen unseren Indexpatienten und den Verwandten könnte das Fehlen typischer Läsionen der fortgeschritteneren AMD wie z.B. große Drusen erklären, welche ggf. im Verlauf noch auftreten werden.

Der beobachtete Trend zu einem höheren BMI bei Verwandten mit SDD deutet auf einen Zusammenhang mit metabolischen Faktoren hin, der mit früheren Studien übereinstimmt. Dieser Einfluss könnte in einem jüngeren Alter, in dem weniger Risikofaktoren vorhanden sind, ausgeprägter sein.

In unseren multivariablen Modellen konnten wir keine signifikanten Zusammenhänge zwischen dem PRS und SDD finden. Dies ist wahrscheinlich der Stichprobengröße geschuldet, welche zwar eine moderate Größe für das Patientenkollektiv darstellt, aber für genetische Untersuchungen wenig ist. Außerdem könnte der Zusammenhang zwischen AMD und SDD- zu Rauschen in den Daten geführt haben und die statistische Power reduziert haben.

Die Ergebnisse dieser Studie lassen offen, ob genetische Risikofaktoren zur Entstehung von SDD beitragen. Um die AMD-Inzidenz unter Patienten mit SDD sowie die möglichen klinischen Folgen von SDD (z.B. Einschränkung des skotopischen Sehens) über Zeit besser verstehen zu können, sind Längsschnittstudien nötig. Auf der Basis unserer Erkenntnisse empfehlen wir das Screening von Angehörigen von Patienten mit SDD und/oder AMD sowie das Vermeiden von Risikofaktoren wie z.B. Übergewicht und Rauchen.

1.5 Zusammenfassung

Diese Studie befasst sich mit der SDD-Prävalenz bei Verwandten ersten Grades betroffener Personen und untersucht ihre genetischen Determinanten. SDD grenzen sich durch ihre anteriore Lage zum RPE und durch ihren spezifischen Phänotyp als eigenständige Läsion von klassischen Drusen ab

Indexpatienten mit SDD und ihre Angehörigen wurden untersucht. Daten zu Demografie, Krankengeschichte und Bildgebung wurden erfasst, und das Vorhandensein von SDD mit OCT beurteilt. Genetische Analysen konzentrierten sich auf AMD-Polymorphismen und PRS, unterstützt von logistischen und linearen Regressionsmodellen.

Von den 195 Teilnehmern waren 72 Verwandte mit einem Durchschnittsalter von 52,2 Jahren, 56 % davon Frauen. Die SDD-Prävalenz unter den Verwandten lag bei 9,7 %. Das Alter war ein entscheidender Faktor und korrelierte sowohl mit dem Vorhandensein als auch der Ausdehnung von SDD. Ein höherer BMI wies ebenfalls auf das Vorhandensein von SDD hin. Zudem zeigte sich ein Trend zu einem höheren AMD-PRS bei Personen mit SDD, jedoch wurden keine signifikanten Zusammenhänge mit einzelnen SNPs festgestellt.

Das Alter ist der stärkste Risikofaktor sowohl für SDD als auch AMD. Weitere Assoziationen mit AMD PRS und BMI deuten auf eine multifaktorielle Ätiologie hin, die der SDD-Entstehung zugrunde liegt. Darüber hinaus legt die beobachtete Prävalenz bei Verwandten nahe, dass die SDD entweder der AMD vorausgehen oder eine eigenständige Entität darstellen könnten. Das genetische Risiko, wie durch das AMD-PRS nachgewiesen, könnte demnach auch zur Entstehung von SDD beitragen.

Verwandte ersten Grades von SDD-Patienten sollten besonders im Alter enger überwacht werden. Präventionsmaßnahmen wie die Förderung eines gesunden Lebensstils und regelmäßige körperliche Aktivität könnten bei gefährdeten Personen verstärkt werden. Besonders die Rauchentwöhnung sollte dringendst empfohlen werden.

Damit legt diese Studie den Grundstein für weiter Längsschnittstudien mit größeren Stichproben, um die genetische Veranlagung von SDD weiter zu bewerten.

1.6 Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung

1000 Genomes Project Consortium, Auton A, Brooks LD, Durbin RM, Garrison EP, Kang HM, Korbel JO, Marchini JL, McCarthy S, McVean GA, Abecasis GR. A global reference for human genetic variation. Nature 2015; 526: 68–74.

Arnold JJ, Sarks SH, Killingsworth MC, Sarks JP. Reticular pseudodrusen. A risk factor in age-related maculopathy. Retina 1995; 15: 183–191.

Bikbov MM, Kazakbaeva GM, Rakhimova EM, Rusakova IA, Gilmanshin TR, Zainullin RM, Panda-Jonas S, Fakhretdinova AA, Tuliakova AM, Safiullina KR, Bolshakova NI, Gizzatov AV, Ponomarev IP, Jonas JB. Prevalence and determinants of reticular pseudodrusen in the Russian Ural Eye and Medical Study. Acta Ophthalmol 2022; 100: e1701–e1707.

Chan H, Cougnard-Grégoire A, Delyfer M-N, Combillet F, Rougier M-B, Schweitzer C, Dartigues J-F, Korobelnik J-F, Delcourt C. Multimodal Imaging of Reticular Pseudodrusen in a Population-Based Setting: The Alienor Study. Invest Ophthalmol Vis Sci 2016; 57: 3058–3065.

Chang CC, Chow CC, Tellier LC, Vattikuti S, Purcell SM, Lee JJ. Second-generation PLINK: rising to the challenge of larger and richer datasets. GigaScience 2015; 4: 7.

Dutheil C, Le Goff M, Cougnard-Grégoire A, Gattoussi S, Korobelnik J-F, Rougier M-B, Schweitzer C, Delcourt C, Delyfer M-N. Incidence and Risk Factors of Reticular Pseudodrusen Using Multimodal Imaging. JAMA Ophthalmol 2020; 138: 467–477.

Finger RP, Chong E, McGuinness MB, Robman LD, Aung KZ, Giles G, Baird PN, Guymer RH. Reticular Pseudodrusen and Their Association with Age-Related Macular Degeneration: The Melbourne Collaborative Cohort Study. Ophthalmology 2016; 123: 599–608.

Gabrielle P-H, Seydou A, Arnould L, Acar N, Devilliers H, Baudin F, Ben Ghezala I, Binquet C, Bron AM, Creuzot-Garcher C. Subretinal Drusenoid Deposits in the Elderly in a Population-Based Study (the Montrachet Study). Invest Ophthalmol Vis Sci 2019; 60: 4838–4848.

Gass JD. Drusen and disciform macular detachment and degeneration. Arch Ophthalmol 1973; 90: 206–217.

Han X, Gharahkhani P, Mitchell P, Liew G, Hewitt AW, MacGregor S. Genome-wide meta-analysis identifies novel loci associated with age-related macular degeneration. J Hum Genet 2020; 65: 657–665.

Joachim N, Mitchell P, Rochtchina E, Tan AG, Wang JJ. Incidence and progression of reticular drusen in age-related macular degeneration: findings from an older Australian cohort. Ophthalmology 2014; 121: 917–925.

Mauschitz MM, Hochbein BJ, Klinkhammer H, Saßmannshausen M, Terheyden JH, Krawitz P, Finger RP. Prevalence and determinants of subretinal drusenoid deposits in patients' first-degree relatives. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2024; 262: 53–60.

Mimoun G, Soubrane G, Coscas G. [Macular drusen]. J Fr Ophtalmol 1990; 13: 511–530.

Querques G, Querques L, Martinelli D, Massamba N, Coscas G, Soubrane G, Souied EH. Pathologic insights from integrated imaging of reticular pseudodrusen in age-related macular degeneration. Retina 2011; 31: 518–526.

Rabiolo A, Sacconi R, Cicinelli MV, Querques L, Bandello F, Querques G. Spotlight on reticular pseudodrusen. Clin Ophthalmol 2017; 11: 1707–1718.

Sadda SR, Guymer R, Holz FG, Schmitz-Valckenberg S, Curcio CA, Bird AC, Blodi BA, Bottoni F, Chakravarthy U, Chew EY, Csaky K, Danis RP, Fleckenstein M, Freund KB,

Grunwald J, Hoyng CB, Jaffe GJ, Liakopoulos S, Monés JM, Pauleikhoff D, Rosenfeld PJ, Sarraf D, Spaide RF, Tadayoni R, Tufail A, Wolf S, Staurenghi G. Consensus Definition for Atrophy Associated with Age-Related Macular Degeneration on OCT: Classification of Atrophy Report 3. Ophthalmology 2018; 125: 537–548.

Saßmannshausen M, Behning C, Weinz J, Goerdt L, Terheyden JH, Chang P, Schmid M, Poor SH, Zakaria N, Finger RP, Holz FG, Pfau M, Schmitz-Valckenberg S, Thiele S, MACUSTAR Consortium Members. Characteristics and Spatial Distribution of Structural Features in Age-Related Macular Degeneration: A MACUSTAR Study Report. Ophthalmol Retina 2023; 7: 420–430.

Sivaprasad S, Bird A, Nitiahpapand R, Nicholson L, Hykin P, Chatziralli I, Moorfields UCL AMD Consortium. Perspectives on reticular pseudodrusen in age-related macular degeneration. Surv Ophthalmol 2016; 61: 521–537.

Spaide RF, Curcio CA. Drusen characterization with multimodal imaging. Retina 2010; 30: 1441–1454.

Tan R, Guymer RH, Luu CD. Subretinal Drusenoid Deposits and the Loss of Rod Function in Intermediate Age-Related Macular Degeneration. Invest Ophthalmol Vis Sci 2018; 59: 4154–4161.

Zweifel SA, Imamura Y, Spaide TC, Fujiwara T, Spaide RF. Prevalence and significance of subretinal drusenoid deposits (reticular pseudodrusen) in age-related macular degeneration. Ophthalmology 2010; 117: 1775–1781.

Zweifel SA, Spaide RF, Curcio CA, Malek G, Imamura Y. Reticular pseudodrusen are subretinal drusenoid deposits. Ophthalmology 2010; 117: 303–312.

2. Veröffentlichung

Dieser Publikationsdissertation liegt die folgende, unabhängig begutachtete Veröffentlichung zugrunde:

Mauschitz MM, Hochbein BJ, Klinkhammer H, Saßmannshausen M, Terheyden JH, Krawitz P, Finger RP. Prevalence and determinants of subretinal drusenoid deposits in patients' first-degree relatives. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2024; 262: 53–60.

https://doi.org/10.1007/s00417-023-06221-y

3. Eigenanteilserklärung

Im Rahmen meiner Promotionsarbeit mit dem Titel
„Prevalence and determinants of subretinal drusenoid deposits in patients' first-degree relatives“
habe ich als Ko-Erstautor einen wesentlichen Beitrag zur Konzeption, Durchführung, Datenerhebung, Analyse und Interpretation der Studie geleistet.

Ich war aktiv an der inhaltlichen und methodischen Planung der Studie beteiligt. Dazu gehörten die Entwicklung des Anamnesefragebogens, die Erstellung eines standardisierten Untersuchungsschemas sowie die Konzeption und technische Umsetzung einer Datenbank zur Erfassung der Studienparameter.

Die Rekrutierung der Studienteilnehmer:innen, das Einholen der Einwilligungen sowie die vollständige Durchführung der klinischen und bildgebenden Untersuchungen habe ich eigenständig übernommen. Diese umfassten unter anderem Infrarotbildgebung (IR), optische Kohärenztomografie (OCT), Refraktionsmessung, Augeninnendruckmessung, Sehtests, Funduskopie und Blutentnahme sowie die strukturierte Anamneseerhebung.

Ich war verantwortlich für die Aufbereitung und Plausibilitätskontrolle der erhobenen Daten. In enger Zusammenarbeit mit meinem betreuenden Team habe ich die statistische Analyse durchgeführt, einschließlich logistischer und linearer Regressionsmodelle. Die Interpretation der Ergebnisse erfolgte unter Einbeziehung der aktuellen Literatur, insbesondere im Hinblick auf die Prävalenz und Bedeutung subretinaler drusenoider Ablagerungen (SDD) sowie möglicher genetischer Einflüsse.

Außerdem war ich maßgeblich an der Erstellung des wissenschaftlichen Manuskripts beteiligt. Ich habe die Erstfassung strukturiert, zentrale Textteile verfasst und in Abstimmung mit den Co-Autor:innen redaktionell überarbeitet.

Meine Beiträge entsprechen einer gleichwertigen wissenschaftlichen Erstautorenschaft im Sinne der Publikation.

4. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Menschen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung meiner Doktorarbeit unterstützt haben.
Besonders danken möchte ich Herrn Professor Dr. Dr. med. Robert P. Finger und Herrn Priv.-Doz. Dr. Dr. med. Matthias M. Mauschitz für die hervorragende Betreuung und enorme Unterstützung bei der Durchführung der gesamten Arbeit.
Außerdem möchte ich mich bei Frau Dr. med. Marlene Saßmannshausen sowie bei Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Maximilian Wintergerst und Herrn Dr. med. Jan Terheyden bedanken, die mir für die ärztlichen Abschluss-untersuchungen immer zur Seite standen.
Meiner Familie (Dagmar, Manfred, Nikolai und Deborah) danke ich für ihre Geduld und bedingungslose Unterstützung während des Studiums und der Arbeit an dieser Doktorarbeit.