

Longitudinale Charakterisierung von strukturellen Biomarkern bei intermediärer altersabhängiger Makuladegeneration (AMD)

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. med.)

der Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Senem Döngelci

aus Remscheid

2025

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Frank G. Holz
2. Gutachter: Prof. Dr. Peter Krawitz

Tag der mündlichen Prüfung: 31.10.2025

Aus der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	5
1.	Deutsche Zusammenfassung	7
1.1	Einleitung	7
1.2	Material und Methoden	9
1.2.1	Studiendesign und ethische Grundlagen	9
1.2.2	Einschluss- und Ausschlusskriterien	9
1.2.3	Bildgebungsgeräte und Verfahren	10
1.2.3.1	Netzhautbildgebungsprotokoll	10
1.2.3.2	Funktionsweise der Bildgebungstechnologien	10
1.2.3.3	Funktionstest der Netzhaut mittels Fundus-kontrollierter Perimetrie (FCP)	11
1.2.4	Segmentierung und Netzhautschichtanalyse	12
1.2.5	Strukturanalyse und Biomarker-Korrelation an FCP-Punkten	13
1.2.6	Statistische Auswertung	15
1.3	Ergebnisse	16
1.3.1	Kohorte	16
1.3.2	Analyse der strukturellen Biomarker	16
1.3.3	Inter-visit Analyse	17
1.4	Diskussion	18
1.5	Zusammenfassung	21
1.6	Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung	21

2.	Veröffentlichung	27
3.	Erklärung zum Eigenanteil	28
4.	Danksagung	29

Abkürzungsverzeichnis

AMD	Age-Related Macular Degeneration (Altersabhängige Makuladegeneration)
BM	Bruch's Membrane (Bruch-Membran)
CAM	Classification of Atrophy Meeting
CFP	Colour fundus photography (Farbfundusfotografie)
cRORA	Complete RPE and Outer Retinal Atrophy (komplette retinales Pigmentepithel und äußerer Netzhautatrophie)
cSLO	Confocal Scanning Laser Ophthalmoscope (konfokale Scanning-Laser-Ophthalmoskopie)
ELM	External Limiting Membrane (Äußere Grenzmembran)
EZ	Ellipsoid Zone (Ellipsoidzone)
FAF	Fundus Autofluorescence (Fundusautofluoreszenz)
FCP	Fundus-controlled Perimetry (Fundus-kontrollierte Perimetrie)
GA	Geographic Atrophy (Geografische Atrophie)
GCL	Ganglion Cell Layer (Ganglienzellschicht)
HRF	Hyperreflective Foci (Hyperreflektive Foki)
INL	Inner Nuclear Layer (Innere Körnerschicht)
IPL	Inner Plexiform Layer (Innere plexiforme Schicht)
IS	Inner Segment of Photoreceptor (Innere Photorezeptorsegmente)
KI	Künstliche Intelligenz
MNV	Makuläre Neovaskularisation

ND	Neutraldichte
NIR	Nahinfrarot-Reflexion
OCT	Optical Coherence Tomography (Optische Kohärenztomographie)
ONL	Outer Nuclear Layer (Äußere Körnerschicht)
OPL	Outer Plexiform Layer (Äußere plexiforme Schicht)
OS	Outer Segment of Photoreceptor (Äußere Photorezeptorsegmente)
PED	Pigment Epithelial Detachment (Pigmentepithelabhebungen)
PROM	Patient-reported Outcome Measures (Patienten berichtete Messbeurteilungen)
RNFL	Retinal Nerve Fiber Layer (Retinale Nervenfaserschicht)
RPEDC	Retinal Pigment Epithelium-Drusen Complex (Retinales Pigmentepithel-Drusen-Komplex)
SDD	Subretinal Drusenoid Deposits (Subretinale drusenoide Ablagerungen)
SD-OCT	Spectral Domain-Optical Coherence Tomography (Spektral-Domän optische Kohärenztomografie)
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor (Vaskulärer Endothelialer Wachstumsfaktor)

1. Deutsche Zusammenfassung

1.1 Einleitung

Die altersabhängige Makuladegeneration (AMD) ist eine fortschreitende degenerative Netzhauterkrankung, die im höheren Lebensalter auftritt. Sie führt zu einem Verlust des zentralen Sehvermögens, was das scharfe Sehen beeinträchtigt, während das periphere Sehen meist erhalten bleibt (Chakravarthy und Peto 2020).

Die Pathogenese der AMD ist geprägt von einer Interaktion genetischer Prädispositionen, altersassoziierter Degeneration, also dem natürlichen Abbau von Gewebe und Zellfunktionen im Laufe des Alterns, der insbesondere die Netzhaut betrifft und zu Ablagerungen (insbesondere Fettablagerungen), Zellschäden durch oxidativen Stress sowie einer gestörten Nährstoffversorgung führt. Auch haben exogene Faktoren wie das Rauchen bzw. ein allgemein ungesunder Lebensstil eine begünstigende Rolle in der AMD-Entwicklung. Frühzeichen der AMD-Erkrankung sind die sog. Drusen, charakterisiert als lipid- und proteinreiche Ablagerungen zwischen dem retinalen Pigmentepithel (RPE) und der Bruch-Membran. Diese beeinträchtigen den Stoffwechsel und die Homöostase des RPE und der Photorezeptoren und können so fortschreitende Degeneration dieser Strukturen auslösen (Bhumika et al. 2024). Ach et al. (2024) betonen die zentrale Bedeutung eines intakten RPE für die Netzhautfunktion und zeigten, wie Störungen im RPE-Stoffwechsel zur Entstehung und zum Fortschreiten der AMD beitragen können. Diese Erkenntnisse verdeutlichen, dass strukturelle Veränderungen im RPE als frühe Indikatoren für eine progrediente AMD dienen können.

Die fortgeschrittene exsudative Form der AMD ist durch eine choroidale Neovaskularisation (CNV) gekennzeichnet, bei der neugebildete permeable Blutgefäße aus der Choroidea in die Retina einsprossen. Diese Gefäße sind fragil und neigen zu Blutungen und Exsudationen, was zu retinalen Ödemen und Narbenbildung führen und eine rasche Visusverschlechterung bewirken kann (Ferris et al. 2013). In diesem Stadium der Krankheit gibt es bereits etablierte Therapien wie Anti-Vascular-Endothelial-Growth-Factor (VEGF)-Injektionen, die direkt ins Auge verabreicht werden, um das Wachstum der Gefäße zu hemmen und Flüssigkeitsansammlungen zu verringern (Holz et al. 2014).

Die AMD ist eine der häufigsten Ursachen für Sehbehinderung bei älteren Menschen in Industrieländern, weshalb die Erforschung der Zusammenhänge zwischen Struktur und Funktion bei früher und intermediärer altersabhängiger Makuladegeneration (AMD) essenziell ist, um neue strukturelle und funktionelle Indikatoren für die Frühphasen der Krankheitsprogression zu identifizieren (Wong et al. 2014).

Durch die Weiterentwicklung der hochauflösenden multimodalen Netzhautbildgebung, insbesondere der optischen Kohärenztomographie (OCT), konnten unter anderem für die nicht-exsudative AMD neue Phänotypen und Biomarker identifiziert werden, die über die Beckman-Klassifikation hinausgehen (Ferris et al. 2013; Thiele et al. 2021). Längsschnittstudien haben gezeigt, dass strukturelle Phänotypen wie subretinale drusenoide Ablagerungen (SDD), hyperreflektive Foci (HRF), große Pigmentepithelabhebungen (PED) und Netzhautschichtdicken eine wichtige Rolle für den Krankheitsverlauf spielen. Jüngste Untersuchungen konzentrieren sich auf die Beziehung zwischen Struktur und Funktion in frühen und intermediären Stadien der AMD, unter anderem durch die Messung der Dunkeladaptationszeit und der Fundus-kontrollierten Perimetrie (FCP) (Thiele et al. 2021; Waldstein et al. 2020; Au et al. 2022; Christenbury et al. 2013). Dabei wurde festgestellt, dass SDD besonders die Stäbchenfunktion beeinträchtigen und häufig zu einem signifikanten visuellen Rückgang führen, insbesondere infolge einer äußeren Netzhautdegeneration (Trinh et al. 2022; Owsley et al. 2017; Tan et al. 2019). Studien von Reiter et al. (2023) belegen eine direkte Korrelation zwischen Drusenvolumen und HRF mit reduzierter mesopischer FCP-Sensitivität, wobei HRF stärkere Auswirkungen zeigten. Während frühere Studien oft einzelne Biomarker betrachteten, weisen viele Augen mit früher oder intermediärer AMD eine größere Heterogenität in Bezug auf die strukturellen Veränderungen auf. Es bleibt eine Herausforderung, den Einfluss jedes einzelnen strukturellen Parameters auf die funktionelle Verschlechterung und das Progressionsrisiko der AMD zu bestimmen, weshalb longitudinale Bildgebungsstudien von besonderer Bedeutung sind.

Ziel dieser Studie war es, die strukturellen Biomarker im Verlauf der Krankheitsprogression longitudinal zu untersuchen und deren Präsenz sowie Veränderungen im Zusammenhang mit mesopischer und skotopischer FCP-Netzhautsensitivität zu korrelieren.

1.2 Material und Methoden

1.2.1 Studiendesign und ethische Grundlagen

Diese nicht-interventionelle Studie wurde von Dezember 2015 bis September 2022 an der Augenklinik des Universitätsklinikums Bonn, Deutschland, durchgeführt. Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission des Universitätsklinikums Bonn (Nr. 125/14) genehmigt. Von allen Studienteilnehmern wurde nach einer detaillierten Erläuterung von Zweck, Verfahren und möglichen Folgen der Teilnahme eine informierte Zustimmung eingeholt. Alle Verfahren entsprachen den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki. Eingeschlossen wurden Patienten, die gemäß den Beckman-Kriterien sub-Pigmentepithel-(RPE)-Drusen ($>125\text{ }\mu\text{m}$) und/oder Pigmentveränderungen aufwiesen, bestätigt durch verschiedene Bildgebungsverfahren wie Farbfundusfotografie (CFP) und Spektral-Domän Optischer Kohärenztomografie (SD-OCT) (Ferris et al. 2013). Gesunde Teilnehmer ohne Augenerkrankungen dienten als Kontrollgruppe.

1.2.2 Einschluss- und Ausschlusskriterien

Die Studienteilnehmer mussten klare optische Medien, eine Sehschärfe von mindestens logMAR 0.2 und stabile Fixation aufweisen. Patienten mit bestimmten Vorerkrankungen oder Netzhautveränderungen, wie geografische Atrophie (GA), makuläre Neovaskularisation (MNV), diabetische Retinopathie, Glaukom, entzündliche Netzhauterkrankungen oder frühere Laserbehandlungen, wurden ausgeschlossen. Zudem durften keine relevanten Brechungsfehler der optischen Medien oder ein Z.n. Intraokularchirurgie (außer Kataraktoperationen >3 Monate zuvor) vorliegen. Patienten mit vorherrschenden SDDs ohne sub-RPE Drusen wurden ebenfalls von der Studie ausgeschlossen. Falls bei der Erstuntersuchung eine vollständige Atrophie des retinalen Pigmentepithels und der äußeren Netzhautschichten (cRORA) gemäß den Kriterien der Classification of Atrophy Meeting (CAM) Gruppe (Guymer et al. 2020) festgestellt wurde, wurden die Patienten ebenfalls von der Studie ausgeschlossen. Wurden beide Augen als geeignet befunden, wurden beide in die Studie eingeschlossen.

1.2.3 Bildgebungsgeräte und Verfahren

1.2.3.1 Netzhautbildgebung

Für die Bildgebung der Netzhaut kam das Spectralis HRA+OCT-System (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Deutschland) zum Einsatz. Nach Pupillenerweiterung mittels Tropicamid (0,5 %) und Phenylephrin (2,5 %) wurde die Netzhaut mit einer Kombination aus konfokaler Scanning-Laser-Ophthalmoskopie (cSLO) und Spektral-Domän optischer Kohärenztomografie (SD-OCT) untersucht. Dieses angewendete System ermöglichte hochauflösende Bilder (768 x 768 Pixel) und die Nutzung mehrerer Modi, darunter Infrarotreflexion (IR), Blaulicht-Fundusautofluoreszenz (FAF) sowie horizontale und vertikale OCT-Scans durch die Fovea und rasterförmige SD-OCT-Scans. Besonders wertvoll war der Follow-up-Modus für die Langzeitbeobachtung und präzise Replikation der Scans.

1.2.3.2 Funktionsweise der Bildgebungstechnologien

Die cSLO arbeitet mit einem Laser, der punktwise die Netzhaut scannt und mithilfe eines konfokalen Systems scharfe, kontrastreiche Bilder erzeugt. Durch die Verwendung unterschiedlicher Laserwellenlängen können spezifische Netzhautschichten oder -strukturen, wie das retinale Pigmentepithel, detailliert dargestellt werden. Besonders nützlich ist diese Methode zur Beurteilung von Stoffwechselvorgängen in der Netzhaut (z. B. durch Fundus-Autofluoreszenz) und zur Diagnose von Krankheiten wie der AMD (Keane und Sadda 2014).

Die SD-OCT hingegen bietet eine detaillierte, schichtweise Darstellung der Netzhaut mithilfe kohärenten Lichts und Interferometrie. Diese Technologie liefert hochauflösende Querschnittsbilder und ermöglicht die Erkennung feinsten struktureller Veränderungen, wie sie etwa bei Makulaerkrankungen, Netzhautödemen oder diabetischer Retinopathie auftreten. Da die SD-OCT quantitative Messungen der Netzhautdicke ermöglicht, ist es von besonderem Wert für die Überwachung des Krankheitsverlaufs (Bouma et al. 2022).

1.2.3.3 Funktionstest der Netzhaut mittels Fundus-kontrollierter Perimetrie (FCP)

Die Fundus-kontrollierte Perimetrie misst präzise die Lichtempfindlichkeit der Netzhaut an Stellen, welche individuell definiert werden können, indem sie Perimetrie mit Echtzeit-Bildern der Netzhaut kombiniert. So lassen sich funktionelle Defizite genau mit strukturellen Veränderungen der Netzhaut in Verbindung bringen.

In der vorliegenden Studie wurde eine funktionale Testung mittels FCP unter mesopischen (Übergangssehen) und skotopischen (dunkeladaptierten) Bedingungen durchgeführt (Steinberg et al. 2015; Saßmannshausen et al. 2018). Mesopisches und skotopisches Sehen beschreiben zwei verschiedene Sehmodi, die unter unterschiedlichen Lichtverhältnissen stattfinden. Mesopisches Sehen tritt bei mittleren Lichtverhältnissen wie in der Dämmerung auf und stellt eine Übergangsphase zwischen photopischen (unter normalen Tageslichtbedingungen) und skotopischen (dunkeladaptiert) Sehen dar. In diesem Modus sind sowohl Stäbchen als auch Zapfen aktiv, was in einer eingeschränkten Farbwahrnehmung resultiert. Skotopisches Sehen hingegen tritt bei sehr schwachem Licht auf und wird primär durch Stäbchen vermittelt, die keine Farbwahrnehmung erlauben, sondern nur Graustufen. Unter skotopischen Bedingungen ist die Sehschärfe reduziert, aber die Lichtempfindlichkeit stark erhöht (Zeile und Cao 2015).

Bei der Untersuchung wurden verschiedene Hintergrundbeleuchtungen und Teststrategien verwendet (mesopisch: Goldmann-Größe III, retinaler Bereich $0,43^\circ$, 200 ms Dauer, 4-2-Strategie, Hintergrundbeleuchtung $1,27 \text{ cd/m}^2$, 3° Radius und 1-Pixel-Fixationsring, skotopisch: Goldmann-Größe V, retinaler Bereich $1,7^\circ$, 200 ms, 4-2-Strategie, Hintergrundbeleuchtung $0,0032 \text{ cd/m}^2$, 3° Radius und 1-Pixel-Fixationsring), wobei Patienten vor der skotopischen Testung 30 Minuten lang an Dunkelheit adaptiert wurden, um Stäbchen- und Zapfenfunktionen bestimmen zu können. Vor den Haupttests absolvierten alle Teilnehmer einen Probelauf. Am hier verwendeten Nidek MP-1S-Gerät wurde ein Filterauswahltest bei jedem Patienten durchgeführt, um den dynamischen Bereich der Schwellenwerte zu erweitern, wodurch direkte Sensitivitätsvergleiche zwischen den Neutraldichte (ND) Filtern nicht möglich waren. Patienten wurden jährlich untersucht und bei Auftreten einer makulären Neovaskularisation (MNV) oder Wechsel des ND-Filters von weiteren Tests ausgeschlossen.

1.2.4 Segmentierung und Netzhautschichtanalyse

Für die Analyse der Dicke der Netzhautschichten wurden volumetrische SD-OCT-Bilddaten automatisch mit der Software des Aufnahmeegerätes (Spectralis Viewer Module 6.3.2.0, Heidelberg Engineering Eye Explorer, Heidelberg, Deutschland) segmentiert. Diese Segmentierung wurde in jedem der 61 B-Scans der SD-OCT bei jeder Untersuchung sorgfältig überprüft und bei Bedarf manuell korrigiert. Nach der Definition von Staurenghi et al. (2014) lässt sich die Netzhaut in mehrere Schichten unterteilen, die jeweils spezifische Funktionen erfüllen (s. Abbildung 1).

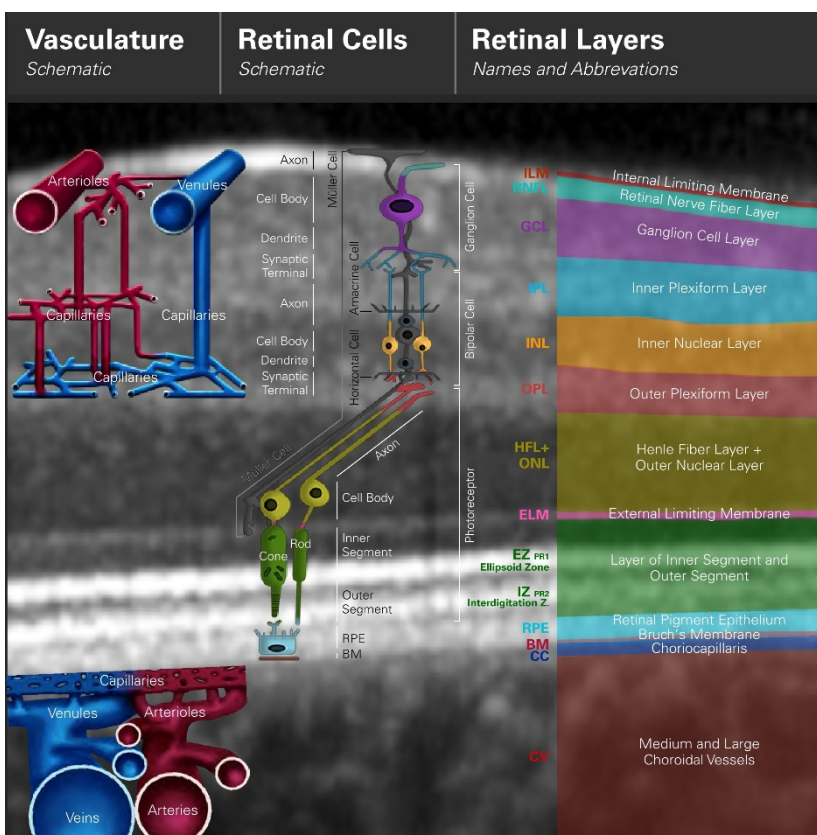


Abb. 1: Retina- <https://academy.heidelbergengineering.com/course/view.php?id=356>

Die Nervenfaserschicht (RNFL) besteht aus den Axonen der Ganglienzellen und erstreckt sich von der inneren Grenzmembran (ILM) bis zur Grenze zur Ganglienzellschicht (GCL), die die Zellkörper der Ganglienzellen enthält. Die Ganglienzellschicht reicht von der

Grenze zur RNFL bis zur inneren plexiformen Schicht (IPL), in der die synaptische Verschaltung zwischen Ganglienzellen und den Axonen der Bipolarzellen stattfindet. Die IPL umfasst den Bereich bis zur inneren Körnerschicht (INL), die die Zellkörper der Bipolarzellen, Horizontalzellen und Amakrinzellen enthält. Diese Schicht reicht bis zur äußeren plexiformen Schicht (OPL), in die Signale von den Photorezeptoren an Bipolar- und Horizontalzellen weitergeleitet werden. Darunter liegt die äußere Körnerschicht (ONL), die die Zellkerne der Photorezeptoren enthält und sich bis zur äußeren Grenzmembran (ELM) erstreckt. Sie schließt auch die Henle-Faserschicht ein. Die inneren Photorezeptorsegmente (IS) befinden sich zwischen der ELM und der Ellipsoidzone (EZ), wo Licht in elektrische Signale umgewandelt wird, während die äußeren Photorezeptorsegmente (OS) sich von der EZ bis zur Interdigitations Zone mit dem retinalen Pigmentepithel (RPE) erstrecken, wo zum Teil bereits die Lichtabsorption stattfindet. Der retinale Pigmentepithel-Drusen-Komplex (RPEDC) umfasst den Bereich vom Scheitelpunkt der RPE-Schicht bis zur Bruch-Membran (BM) und schließt sub-RPE Drusen, retikuläre Pseudodrusen (RPD) sowie basale Ablagerungen ein, sofern diese vorhanden sind. In der gesunden Netzhaut ist normalerweise nur das Signal von RPE-Bruch Membran zu erkennen.

Um die Netzhautschichtanalyse durchführen zu können, wurden Dickenkarten für jede Netzhautschicht als volumetrische en-face-Bildkarten erstellt und für die anschließende Analyse in Fiji, ImageJ (U.S. National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA), exportiert. In diesem Prozess werden die Bildkarten in eine dreidimensionale Darstellung der Netzhautdicke überführt, die dann in Fiji verarbeitet und anschließend analysiert werden kann.

1.2.5 Strukturanalyse und Biomarker-Korrelation an FCP-Punkten

Die volumetrischen en-face-Dickenkarten der Netzhautschichten wurden mithilfe eines benutzerdefinierten Fiji-Plugins (CreativeComputation, KS) auf das SLO en-face-Bild der SD-OCT registriert. Dieser Prozess basierte auf der Identifizierung von Gefäßverzweigungen, der Fovea und dem Sehnerv. Netzhautdaten rechter Augen wurden auf linke gespiegelt, und die Position jedes FCP-Stimulus wurde mit einem weiteren Plugin an das en-face-Infrarotbild des SD-OCT ausgerichtet. Anschließend wurden die Dicken der Netzhautschichten an jedem Stimulus und für skotopische Testreize aus den Dickenkarten

extrahiert. Zusätzlich wurde an jeder FCP-Reizlokalisation eine qualitative Bewertung struktureller Biomarker durchgeführt.

Zwei Bildbeurteiler (SD, MS) bewerteten dabei das Vorhandensein von sub-RPE-Drusen, SDD, HRF, vitelliformem Material, PED, refraktiven Ablagerungen sowie retinale Läsionen einer unvollständigen (i-) und vollständigen (c-) RPE und äußeren retinalen Atrophie (i/cRORA, **RPE** and **Outer Retinal Atrophy**). Sub-RPE-Drusen (s. Abbildung 2) sind Ablagerungen unterhalb der RPE-Schicht, sichtbar als gelblich-weiße Erhebungen (Saßmannshausen et al. 2023; Spaide und Curcio 2010). SDD wurden als ovale Unregelmäßigkeiten oberhalb des RPE definiert (Trinh et al. 2022; Chen et al. 2020; Curcio et al. 2013), während HRF gut abgegrenzte hyperreflektive Läsionen in der Neuroretina darstellen (Jaffe et al. 2021; Curcio et al. 2017). Vitelliformes Material erscheint ebenfalls als hyperreflektives Material oberhalb des RPE im subretinalen Raum (Balaratnasingam et al. 2016). PED-Läsionen sind durch eine Erhebung der RPE mit einem Durchmesser von $\geq 1000 \mu\text{m}$ und einer Höhe von $\geq 200 \mu\text{m}$ gekennzeichnet (Iovino et al. 2019). Refraktive Ablagerungen erscheinen als hyperreflektive Strukturen die entweder innerhalb der Bruch-Membran, in subretinalen Drusen, oder direkt auf der Oberfläche des retinalen Pigmentepithels (RPE) auftreten können (Jaffe et al. 2021). Die iRORA wird definiert durch (1) eine Region mit Signal-Hypertransmission in die Choroidea von weniger als $250 \mu\text{m}$ in der Breite, (2) eine Zone mit Abschwächung oder Unterbrechung des RPE unter $250 \mu\text{m}$ und (3) Anzeichen einer darüberliegenden Photorezeptor-Degeneration ohne vollständigen RPE-Riss. Bei der cRORA überschreiten diese Merkmale eine Ausdehnung von $250 \mu\text{m}$ (Guymer et al. 2020).

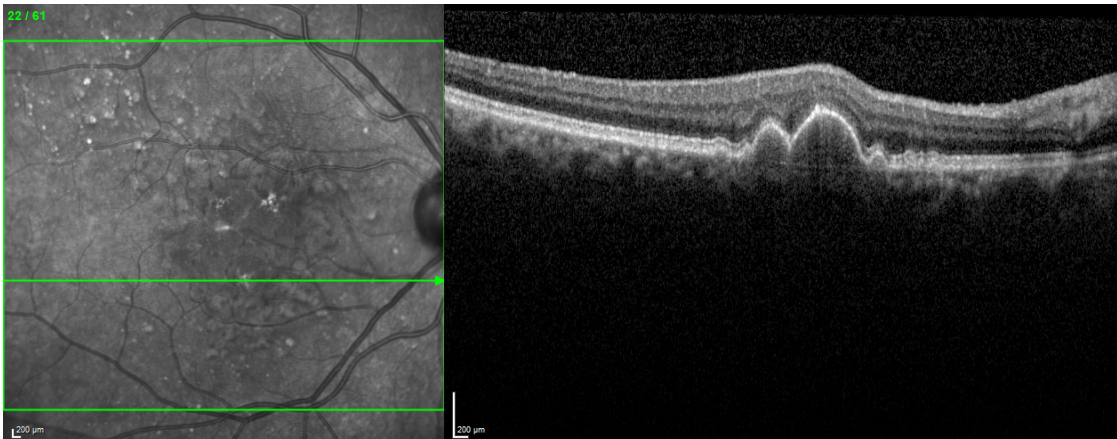


Abb. 2: Repräsentatives Beispiel für Sub-RPE-Drusen- Eigene Aufnahme

1.2.6 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse wurde mithilfe der Software R (Version 4.2.1) durchgeführt. Dabei lag der Fokus auf der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen den zuvor erläuterten strukturellen Biomarkern und der mesopischen sowie skotopischen Netzhautsensitivität (wie im Paket lmerTest von R implementiert). Die Daten der FCP wurden durch Normalisierung auf die Sensitivitätsabweichung vom Mittelwert der Kontrollgruppe analysiert. Negative Werte deuteten dabei auf Sensitivitätsverluste hin, während positive Werte eine überdurchschnittliche Sensitivität anzeigten. $p < 0,05$ galt als statistisch signifikant.

Zur Modellierung dieser Zusammenhänge kam ein lineares gemischtes Modell zum Einsatz. Exogene Variablen wie Alter, Pseudophakie und das Vorhandensein spezifischer Biomarker wurden dabei als feste Effekte berücksichtigt. Zur Erfassung individueller Unterschiede sowie Abweichungen zwischen den einzelnen Untersuchungszeitpunkten und Stimuluspositionen wurden die Patienten-ID, Besuche und Stimuluspositionen als Zufallseffekte in das Modell integriert.

Für die longitudinalen Analysen wurden Sensitivitätsdifferenzen zwischen den aufeinanderfolgenden Untersuchungen berechnet, um Veränderungen in den strukturellen Biomarkern und deren funktionellen Auswirkungen im Zeitverlauf zu quantifizieren.

1.3 Ergebnisse

1.3.1 Kohorte

In dieser Studie wurden 54 Augen von 49 Patienten mit iAMD (Durchschnittsalter $\pm$ Standardabweichung (SD) = 70,7 $\pm$ 9,1 Jahre, Median = 73 Jahre, 0,25-0,75 Interquartilsbereich = 66,5–78,0 Jahre, 25 weiblich, 14 pseudophake Augen) sowie 27 Augen von 27 gesunden Probanden (63,4 $\pm$ 8,9 Jahre, Median = 63 Jahre, 0,25-0,75 Interquartilsbereich = 56,5–70 Jahre, 18 weiblich, 3 pseudophake Augen) eingeschlossen. Zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung betrug die mittlere bestkorrigierte Sehschärfe (BCVA) der Patienten 0,07 $\pm$ 0,1 (SD) logMAR (mittlerer Snellen-Äquivalentwert 20/25) und der niedrig-luminanz Defizit war 0,34 $\pm$ 0,14 logMAR (mittlerer Snellen-Äquivalentwert 20/40). Bei den Kontrollen betrug die mittlere BCVA 0,03 $\pm$ 0,07 logMAR (mittlerer Snellen-Äquivalentwert 20/25).

Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 11,7 Monate (Bereich: 7–17 Monate) mit einer medianen Anzahl von drei Nachbeobachtungsbesuchen pro Patient (0–4 Besuche). Nachbeobachtungsuntersuchungen konnten nach 12 Monaten bei 39 Augen, nach 24 Monaten bei 35 Augen, nach 36 Monaten bei 28 Augen und nach 48 Monaten bei 24 Augen durchgeführt werden.

1.3.2 Analyse der strukturellen Biomarker

Die Ergebnisse zeigen deutlich, dass Pigmentepithelabhebungen (PED, pigment epithelium detachment) den größten Einfluss auf den Funktionsverlust der Netzhaut haben, sowohl für die mesopische als auch für die skotopische Sensitivität. An retinalen Stellen mit PED wurde ein signifikanter Sensitivitätsverlust von -1,30 dB ($P < 0,0001$) für die mesopische und -1,23 dB ($P < 0,0001$) für die skotopische Funktion gemessen. Dies deutet darauf hin, dass PED-Läsionen eine Schlüsselrolle beim Funktionsverlust in der AMD spielen.

Auch hyperreflektive Foci (HRF) zeigten einen signifikanten Einfluss, allerdings etwas schwächer als PED. Der Rückgang der mesopischen Sensitivität betrug -0,89 dB ($P < 0,0001$) und der der skotopischen Sensitivität -0,87 dB ($P = 0,0005$). Diese Ergebnisse

verdeutlichen, dass HRF ebenfalls einen erheblichen Beitrag zum Funktionsverlust bei AMD leisten.

Im Gegensatz dazu zeigten subretinale drusenoide Ablagerungen (SDD) einen geringeren und nicht signifikanten Effekt auf die Netzhautsensitivität, mit einem Rückgang von -0,38 dB ($P = 0,128$) für die mesopische und -0,37 dB ($P = 0,172$) für die skotopische Sensitivität. Dies weist darauf hin, dass SDD im Vergleich zu anderen Biomarkern einen weniger ausgeprägten Einfluss auf die Netzhautfunktion haben, was jedoch durch größere Kohorten in zukünftigen Studien weiter untersucht werden sollte.

Ein besonders interessantes Ergebnis war, dass eine unvollständige Atrophie (iRORA) eine stärkere Beeinträchtigung der skotopischen Sensitivität verursachte (-0,86 dB, $P = 0,004$) als der mesopischen (-0,66 dB, $P = 0,017$). Bei einer vollständigen retinalen Atrophie (cRORA) hingegen war der Verlust der mesopischen Sensitivität mit -1,35 dB ($P = 0,002$) signifikant höher, während die skotopische Funktion weniger stark betroffen war. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass das Vorhandensein von iRORA und cRORA Läsionen unterschiedliche Auswirkungen auf die Funktionsverluste in der Netzhaut haben, wobei Stäbchen (primär skotopische Funktion) bei iRORA Läsionen zunächst stärker betroffen sind, während bei cRORA Läsionen der stärkere Verlust der Zapfenfunktion nachfolgt.

1.3.3 Inter-visit Analyse

In der Inter-visit-Analyse wurde untersucht, wie sich die retinalen Sensitivitätsveränderungen zwischen zwei aufeinanderfolgenden Untersuchungen entwickelten. Dabei lag der Fokus auf der räumlich aufgelösten Veränderung der Sensitivität in Abhängigkeit von den strukturellen Biomarkern. Besonders auffällig war der signifikante skotopische Funktionsrückgang an Positionen mit refraktiven Ablagerungen, der zwischen zwei Besuchen um -3,50 dB ($p = 0,0004$) abnahm. Im Gegensatz dazu gab es bei den mesopischen Tests in denselben Bereichen keine signifikanten Veränderungen (-0,13 dB, $p = 0,882$). Retinale Positionen mit hyperreflektiven Foci (HRF) zeigten einen tendenziellen, jedoch nicht signifikanten Funktionsverlust sowohl bei den mesopischen (-0,07 dB, $p = 0,860$) als auch bei den skotopischen Tests (-0,65 dB, $p = 0,159$). Besonders ausgeprägt war der Funktionsverlust in retinalen Bereichen mit cRORA-Läsionen, wo ein deutlicher skotopischer

Rückgang um -2,15 dB ($p = 0,020$) beobachtet wurde, während der mesopische Rückgang mit -0,24 dB ($p = 0,771$) weniger stark ausgeprägt war.

Zusätzlich wurde in der Analyse die Dicke der retinalen Schichten als Kovariate einbezogen, um deren Einfluss auf die Sensitivität zu berücksichtigen. Dabei zeigte sich, dass insbesondere die Dicke des retinalen Pigmentepithel-Drusen-Komplexes (RPEDC) sowie der äußeren retinalen Schichten (ONL und IS) einen wesentlichen Einfluss auf die erhaltene Sensitivität hatten. Eine Verdickung dieser Schichten war mit einem geringeren Sensitivitätsverlust assoziiert. So betrugen die geschätzten Modellkoeffizienten für die RPEDC-Schicht -0,046 dB für mesopische und -0,0002 dB für skotopische Tests, was darauf hindeutet, dass eine Verdickung der RPEDC mit einer Abnahme der Netzhautfunktion, in dieser Analyse insbesondere auch die mesopische, assoziiert ist.

1.4 Diskussion

Die vorliegende Studie ist die erste, die den Einfluss mehrerer bereits bekannter und häufig gleichzeitig auftretender struktureller Biomarker auf die räumlich aufgelöste mesopische und skotopische Netzhautfunktion bei nicht-exsudativer AMD detailliert untersucht. Frühere Arbeiten haben sich meist auf einzelne Biomarker konzentriert, ohne deren kombinierten Einfluss zu analysieren (Steinberg et al., 2015; Wu et al., 2014). Mithilfe eines benutzerdefinierten ImageJ-Plugins konnten strukturelle Veränderungen präzise mit der topografischen Position und Stimulusgröße jedes einzelnen FCP-Testpunkts korreliert werden, was eine detaillierte Struktur-Funktions-Analyse ermöglichte (Pfau et al., 2020).

Die stärksten Beeinträchtigungen der retinalen Sensitivität wurden bei Positionen mit PED und HRF festgestellt, während refraktive Ablagerungen den geringsten Einfluss auf die Funktion hatten. Diese Ergebnisse unterstützen frühere Erkenntnisse, die eine signifikante Korrelation zwischen HRF und zunehmender funktioneller Verschlechterung zeigen, insbesondere im skotopischen Bereich (Echols et al., 2020; Nassisi et al., 2018). Reiter et al. (2023) zeigten ebenfalls eine stärkere Beeinträchtigung durch HRF im Vergleich zu sub-RPE-Drusen, was unsere Ergebnisse bestätigt. Diese Daten heben die Bedeutung von HRF als Hochrisikofaktor für die Krankheitsprogression hervor, wie auch zuvor von Waldstein et al. (2020) beschrieben.

Auch bei verschiedenen Drusen-Phänotypen war eine stärkere Beeinträchtigung in Gegenwart von SDD im Vergleich zu sub-RPE-Drusen festzustellen, was in Einklang mit früheren Arbeiten steht, die eine stärkere Beeinflussung der skotopischen Funktion durch SDD nachweisen konnten (Tan et al., 2019; Owsley et al., 2017). Allerdings konnten in der durchgeführten Studie keine signifikanten Unterschiede zwischen mesopischer und skotopischer Funktion in Anwesenheit von SDD nachgewiesen werden, möglicherweise aufgrund des Ausschlusses von primären SDD-Phänotypen bei Studienbeginn.

Vitelliformes Material und refraktive Ablagerungen zeigten in dieser Untersuchung keine signifikanten Assoziationen mit der retinalen Funktion, vermutlich aufgrund ihrer geringen Prävalenz in den untersuchten Augen. Frühere Studien deuteten jedoch darauf hin, dass refraktile Ablagerungen und vitelliforme Läsionen als Frühindikatoren für die Entwicklung von RPE-Atrophie dienen könnten (Jaffe et al., 2021; Oishi et al., 2017). Bei cRORA-Läsionen traten die größten Sensitivitätsverluste bei mesopischen Tests auf, während skotopische Verluste vor allem bei iRORA-Läsionen beobachtet wurden. Dies stimmt mit früheren Befunden überein, dass bei der AMD Funktionsstörungen der Stäbchen denen der Zapfen vorausgehen (Curcio et al., 2000; Steinberg et al., 2015).

Hinsichtlich der Zwischenbesuchsanalyse gab es einen signifikanten progressiven Funktionsverlust bei skotopischen Tests nur an cRORA-Läsionen, während für iRORA-Läsionen Sensibilitätsergebnisse mit niedriger Signifikanz für mesopische Tests zwischen Nachuntersuchungen variierten. Diese Ergebnisse legen auch nahe, dass eine hohe Variabilität der funktionellen Daten insbesondere an frühen Vorläuferläsionen der Atrophiebildung bei Patienten besteht, was mit Beobachtungen aus der ALSTAR2-Studie übereinstimmt (Curcio et al., 2020).

Obwohl FCP-Tests eine Unterscheidung zwischen funktionell beeinträchtigten und nicht beeinträchtigten retinalen Positionen bei nicht-exsudativer AMD ermöglichen, scheint die derzeit angewandte FCP-Technologie nicht vollständig in der Lage zu sein, geringfügige Sensitivitätsänderungen zwischen allen zugrunde liegenden strukturellen Biomarkern im Laufe der Zeit genau zu differenzieren (Pfau et al., 2020; Montesano et al., 2020). Gleichzeitig können lokalisierte strukturelle Veränderungen die angewendete FCP-Stimulusgröße unterschreiten oder der FCP-Stimulus ist nicht immer präzise genau auf die zu testende retinale Läsion ausgerichtet, sodass es herausfordernd sein kann, eine räumlich

aufgelöste Sehbehinderung aufgrund der isolierten Präsenz eines einzelnen strukturellen Biomarkers zu testen.

Daher ist es besonders wichtig, zukünftige longitudinale Studien mit größeren Studienkohorten, die detaillierte strukturelle und funktionelle Untersuchungen einbeziehen, durchzuführen. Auch gilt es diese Ergebnisse mit subjektiven, patientenberichteten Messergebnissen (sog. Patient-reported-outcome-measures (PROM)) zu korrelieren, wie es in der longitudinalen Studienkohorte der europäischen multizentrischen MACUSTAR-Studie zur intermediären AMD durchgeführt wird (Terheyden et al., 2020).

Ein weiterer Aspekt stellt die Weiterentwicklung von künstlicher Intelligenz (KI)-basierten Segmentierungs- und Analyseverfahren dar (Schlegl et al., 2018). Diese Ansätze stellen einen großen Fortschritt in der Diagnose und Behandlung der intermediären altersabhängigen Makuladegeneration dar (De Fauw et al., 2018). Durch den Einsatz von KI-Algorithmen können große Bildgebungsdatensätze – beispielsweise OCT-Scans – präziser und schneller ausgewertet werden (Lee et al., 2017). Die Automatisierung reduziert nicht nur menschliche Fehlerquellen, sondern steigert auch die Effizienz sowie die Verfügbarkeit hochauflösender Daten (Schlegl et al., 2018).

Ein weiterer Vorteil einer KI-basierten Analyse liegt in der Möglichkeit, große Bilddatensätze schnell und zuverlässig auszuwerten (De Fauw et al., 2018). Durch maschinelles Lernen können Algorithmen auf Millionen von Bilddaten trainiert werden, was zu einer kontinuierlichen Verbesserung ihrer Leistung führt (Lee et al., 2017).

Die Automatisierung der Bildanalyse wird darüber hinaus dazu beitragen, dass Ärzte und Forscher schneller Fortschritte in der Behandlung von intermediären AMD erzielen können (Schlegl et al., 2018). Je mehr Bilddaten in kürzerer Zeit ausgewertet werden können, desto besser lassen sich Zusammenhänge zwischen strukturellen Veränderungen der Netzhaut und dem Krankheitsverlauf erkennen (De Fauw et al., 2018).

Insgesamt ebnen diese technologischen Fortschritte den Weg für eine Zukunft, in der die manuelle Bildanalyse durch KI vollständig ersetzt werden könnte. Der nächste logische Schritt ist daher die Integration von KI in großangelegte klinische Studien und die Nutzung von immer größeren Bilddatensätzen, um neue Behandlungsstrategien zu entwickeln und umzusetzen.

1.5 Zusammenfassung

Die vorliegende Studie liefert eine umfassende Analyse über den Zusammenhang zwischen verschiedenen strukturellen Biomarkern und der retinalen Sensitivität bei Patienten mit einer nicht-exsudativen altersabhängigen Makuladegeneration. Durch die Integration von hochauflösender Bildgebung und funktionalen Tests konnte gezeigt werden, dass Pigmentepithelabhebungen Läsionen und Hyperreflektive Foki die stärksten Auswirkungen auf die retinale Funktion haben, insbesondere im mesopischen Bereich. Eine wichtige Erkenntnis ist, dass die mesopische Dysfunktion dem vorherrschenden skotopischen Funktionsverlust im Laufe der Zeit folgt, was auf einen spezifischen Pathomechanismus in der Progression der altersabhängigen Makuladegeneration hinweisen könnte.

Die Identifizierung dieser strukturellen Biomarker und ihrer Auswirkungen auf die retinale Funktion legt den Grundstein für präzisere Vorhersagemodelle und individualisierte Therapieansätze.

Diese Arbeit markiert somit einen wichtigen Schritt in Richtung einer präziseren Diagnose von Patienten mit der altersabhängigen Makuladegeneration, was letztendlich dazu beitragen könnte, die Lebensqualität dieser Patientengruppe zu verbessern und das Risiko für schwere Sehbeeinträchtigungen und damit verbundenen Alltagseinschränkungen zu reduzieren.

1.6 Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung

Ach T, Tarau IS, Curcio CA. Retinales Pigmentepithel in Gesundheit und Krankheit: Reifung, Alterung und altersbedingte Makuladegeneration. In: Klettner AK, Dithmar S, Hrsg. Das Retinale Pigmentepithel – Physiologie und Pathologie. Cham: Springer, 2024: 123–145

Au A, Santina A, Abraham N, Levin MF, Corradetti G, Sadda S, Sarraf D. Relationship Between Drusen Height and OCT Biomarkers of Atrophy in Non-Neovascular AMD. Invest Ophthalmol Vis Sci 2022; 63: 24

Balaratnasingam C, Hoang QV, Inoue M, Curcio CA, Dolz-Marco R, Yannuzzi NA, et al. Clinical Characteristics, Choroidal Neovascularization, and Predictors of Visual Outcomes in Acquired Vitelliform Lesions. Am J Ophthalmol 2016; 172: 28–38

- Bhumika, Bora NS, Bora PS. Genetic Insights into Age-Related Macular Degeneration. *Biomedicines* 2024; 12
- Bouma BE, de Boer JF, Huang D, Jang IK, Yonetsu T, Leggett CL, et al. Optical coherence tomography. *Nat Rev Methods Primers* 2022; 2: 79
- Chakravarthy U, Peto T. Current Perspective on Age-Related Macular Degeneration. *JAMA* 2020; 324: 794–5
- Chen L, Messinger JD, Zhang Y, Spaide RF, Freund KB, Curcio CA. Subretinal Drusenoid Deposit in Age-Related Macular Degeneration: Histologic Insights Into Initiation, Progression to Atrophy, and Imaging. *Retina* 2020; 40
- Christenbury JG, Folgar FA, O'Connell RV, Chiu SJ, Farsiu S, Toth CA. Progression of Intermediate Age-related Macular Degeneration with Proliferation and Inner Retinal Migration of Hyperreflective Foci. *Ophthalmology* 2013; 120: 1038–1045
- Curcio CA, Owsley C, Jackson GR. Spare the Rods, Save the Cones in Aging and Age-Related Maculopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41: 2015–2018
- Curcio CA, Messinger JD, Sloan KR, McGwin G, Medeiros NE, Spaide RF. Subretinal Drusenoid Deposits in Non-Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Morphology, Prevalence, Topography, and Biogenesis Model. *Retina* 2013; 33: 265–276
- Curcio CA, Zanzottera EC, Ach T, Balaratnasingam C, Freund KB. Activated Retinal Pigment Epithelium, an Optical Coherence Tomography Biomarker for Progression in Age-Related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017; 58: 211–226
- Curcio CA, Zanzottera EC, Ach T, Balaratnasingam C, Freund KB. Functionally Validated Imaging Endpoints in the Alabama Study on Early Age-Related Macular Degeneration 2 (ALSTAR2): Design and methods. *BMC Ophthalmol* 2020; 20: 196
- De Fauw J, Ledsam JR, Romera-Paredes B, et al. Clinically applicable deep learning for diagnosis and referral in retinal disease. *Nat Med* 2018; 24: 1342–1350
- Echols BS, Clark ME, Swain TA, Owsley C. Hyperreflective Foci and Specks are Associated with Delayed Rod-Mediated Dark Adaptation in Nonneovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmol Retina* 2020; 4: 1059–1068

- Ferris FL, Wilkinson CP, Bird A, Chakravarthy U, Chew E, Csaky K, Sadda SR. Clinical Classification of Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 2013; 120: 844–851
- Fleckenstein M, Keenan TDL, Guymer RH, Chakravarthy U, Schmitz-Valckenberg S, Klaver CC, et al. Age-related macular degeneration. *Nat Rev Dis Primers* 2021; 7: 31
- Guymer RH, Rosenfeld PJ, Curcio CA, Holz FG, Staurengi G, Freund KB, et al. Incomplete Retinal Pigment Epithelial and Outer Retinal Atrophy in Age-Related Macular Degeneration: Classification of Atrophy Meeting Report 4. *Ophthalmology* 2020; 127: 394–409
- Holz FG, Schmitz-Valckenberg S, Fleckenstein M. Recent developments in the treatment of age-related macular degeneration. *J Clin Invest* 2014; 124: 1430–1438
- Iovino C, Chhablani J, Parameswarappa DC, Pellegrini M, Giannaccare G, Peiretti E. Retinal pigment epithelium apertures as a late complication of longstanding serous pigment epithelium detachments in chronic central serous chorioretinopathy. *Eye* 2019; 33: 1871–1876
- Jaffe GJ, Chakravarthy U, Freund KB, Guymer RH, Holz FG, Liakopoulos S, et al. Imaging Features Associated with Progression to Geographic Atrophy in Age-Related Macular Degeneration: Classification of Atrophy Meeting Report 5. *Ophthalmol Retina* 2021; 5: 855–867
- Keane PA, Sadda SR. Retinal Imaging in the Twenty-First Century: State of the Art and Future Directions. *Ophthalmology* 2014; 121: 2489–2500
- Kuznetsova A, Brockhoff PB, Christensen RHB. lmerTest Package: Tests in Linear Mixed Effects Models. *J Stat Softw* 2017; 82
- Lee CS, Baughman DM, Lee AY. Deep-learning based, automated segmentation of macular edema in spectral-domain optical coherence tomography images. *Ophthalmology* 2017; 124: 1696–1703
- Lim LS, Mitchell P, Seddon JM, Holz FG, Wong TY. Age-related macular degeneration. *Lancet* 2012; 379: 1728–1738
- Mitchell P, Liew G, Gopinath B, Wong TY. Age-related macular degeneration. *Lancet* 2018; 392: 1147–1159

Montesano G, Ometto G, Higgins BE, Chakravarthy U, Hogg RE, Ennis S. Structure-Function Analysis in Macular Drusen with Mesopic and Scotopic Microperimetry. *Transl Vis Sci Technol* 2020; 9: 43

Nassisi M, Fan W, Shi Y, Lei J, Borrelli E, Ip MS, Sadda SR. Quantity of Intraretinal Hyperreflective Foci in Patients with Intermediate Age-Related Macular Degeneration Correlates with 1-Year Progression. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018; 59: 3431–3439

Oishi A, Thiele S, Nadal J, Pfau M, Fleckenstein M, Holz FG, Schmitz-Valckenberg S. Prevalence, Natural Course, and Prognostic Role of Refractile Drusen in Age-Related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017; 58: 2198–2206

Owsley C, Clark ME, McGwin G Jr. Natural History of Rod-Mediated Dark Adaptation over 2 Years in Intermediate Age-Related Macular Degeneration. *Transl Vis Sci Technol* 2017; 6: 15

Pfau M, Müller PL, von der Emde L, Schmitz-Valckenberg S, Fleckenstein M, Holz FG. Mesopic and Dark-Adapted Two-Color Fundus-Controlled Perimetry in Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration. *Retina* 2020; 40: 169–180

Prasad PS, Schwartz SD, Hubschman JP. Age-related macular degeneration: Current and novel therapies. *Maturitas* 2010; 66: 46–50

Reiter GS, Bogunovic H, Schlanitz F, Vogl WD, Seeböck P, Ramazanov D, Schmidt-Erfurth U. Point-to-point associations of drusen and hyperreflective foci volumes with retinal sensitivity in non-exudative age-related macular degeneration. *Eye* 2023; 37: 3582–3588

Saßmannshausen M, Behning C, Weinz J, Goerdts L, Terheyden JH, Chang P, et al. Characteristics and Spatial Distribution of Structural Features in Age-Related Macular Degeneration: A MACUSTAR Study Report. *Ophthalmol Retina* 2023; 7: 420–430

Saßmannshausen M, Steinberg JS, Fimmers R, Pfau M, Thiele S, Fleckenstein M, et al. Structure-Function Analysis in Patients With Intermediate Age-Related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018; 59: 1599–1608

- Schlegl T, Waldstein SM, Bogunović H, Schmähel D, Kirchner H, et al. Fully Automated Detection and Quantification of Macular Fluid in OCT Using Deep Learning. *Ophthalmology* 2018; 125: 693–704
- Spaide RF, Curcio CA. Drusen characterization with multimodal imaging. *Retina* 2010; 30
- Staurengi G, Sadda SR, Chakravarthy U, Spaide RF. Proposed Lexicon for Anatomic Landmarks in Normal Posterior Segment Spectral-Domain Optical Coherence Tomography: The IN•OCT Consensus. *Ophthalmology* 2014; 121: 1572–1578
- Steinberg JS, Fitzke FW, Fimmers R, Fleckenstein M, Holz FG, Schmitz-Valckenberg S. Scotopic and Photopic Microperimetry in Patients With Reticular Drusen and Age-Related Macular Degeneration. *JAMA Ophthalmol* 2015; 133: 690–697
- Suzuki M, Curcio CA, Mullins RF, Spaide RF. Refractile drusen: Clinical Imaging and Candidate Histology. *Retina* 2015; 35
- Tan RS, Guymer RH, Aung KZ, Caruso E, Luu CD. Longitudinal Assessment of Rod Function in Intermediate Age-Related Macular Degeneration With and Without Reticular Pseudodrusen. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2019; 60: 1511–1518
- Terheyden JH, Holz FG, Schmitz-Valckenberg S, Pfau M, Fleckenstein M, Strauss EC. Clinical Study Protocol for a low-interventional Study in Intermediate Age-Related Macular Degeneration Developing Novel Clinical Endpoints for Interventional Clinical Trials with a Regulatory and Patient Access Intention – MACUSTAR. *Trials* 2020; 21: 659
- Thiele S, Nadal J, Pfau M, Saßmannshausen M, Fleckenstein M, Holz FG, et al. Prognostic value of intermediate age-related macular degeneration phenotypes for geographic atrophy progression. *Br J Ophthalmol* 2021; 105: 239
- Trinh M, Eshow N, Alonso-Caneiro D, Kalloniatis M, Nivison-Smith L. Reticular Pseudodrusen Are Associated With More Advanced Para-Central Photoreceptor Degeneration in Intermediate Age-Related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2022; 63: 12
- Waldstein SM, Vogl WD, Bogunovic H, Sadeghipour A, Riedl S, Schmidt-Erfurth U. Characterization of Drusen and Hyperreflective Foci as Biomarkers for Disease

Progression in Age-Related Macular Degeneration Using Artificial Intelligence in Optical Coherence Tomography. *JAMA Ophthalmol* 2020; 138: 740–747

Wong WL, Su X, Li X, Cheung CMG, Klein R, Cheng CY, Wong TY. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2014; 2: 106–116

Wu Z, Ayton LN, Luu CD, Guymer RH. Relationship between Retinal Microstructures on Optical Coherence Tomography and Microperimetry in Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 2014; 121: 1445–1452

Zeile AJ, Cao D. Vision under mesopic and scotopic illumination. *Front Psychol* 2015; 5

2. Veröffentlichung

Dieser Publikationsdissertation liegt die folgende, unabhängig begutachtete Veröffentlichung zugrunde:

Saßmannshausen M, Döngelci S, Vaisband M, von der Emde L, Sloan KR, Hasenauer J, Holz FG, Schmitz-Valckenberg S, Ach T. Spatially Resolved Association of Structural Biomarkers on Retinal Function in Non-Exudative Age-Related Macular Degeneration Over 4 Years. Invest Ophthalmol Vis Sci 2024; 65: 45

<https://doi.org/10.1167/iovs.65.4.45>

3. Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde unter Betreuung von Herrn Prof. Dr. med. Frank G. Holz durchgeführt.

Die Konzeption der Arbeit erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. med. Thomas Ach (AG-Leiter) und Dr. med. Marlene Saßmannshausen.

Die sämtlichen Analysen wurden von mir in Zusammenarbeit mit Frau Dr. med. Marlene Saßmannshausen durchgeführt.

Das zur Auswertung verwendete Datenmaterial wurde in Zusammenarbeit mit Frau Dr. med. Marlene Saßmannshausen zusammengestellt.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Anleitung durch Frau Dr. med. Marlene Saßmannshausen durch mich.

Bei der Erstellung dieser Arbeit verwendete ich ChatGPT, um die Lesbarkeit und Sprache der Arbeit zu verbessern. Nach der Verwendung dieses Tools habe ich die entsprechenden Passagen überprüft und bearbeitet und übernehme die volle Verantwortung für den Inhalt der veröffentlichten Dissertationsschrift.

Ich versichere, die Dissertationsschrift selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

4. Danksagung

Ein besonderer Dank geht an meinen Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Frank G. Holz, der mir die Möglichkeit geebnet hat, diese Arbeit in der Augenklinik des Universitätsklinikums Bonn anfertigen zu können. Außerdem möchte ich mich bei meiner Forschungsgruppe mit, Herrn Prof. Dr. med. Thomas Ach als Leiter und Frau Dr. med. Marlene Saßmannshausen bedanken, die mich mit ihrer Fachkenntnis, ihrem Rat und ihrer Unterstützung durch alle Phasen dieser Arbeit geleitet haben und mich in der Erstellung dieser Arbeit betreut haben. Ihre Anleitung und Ermutigung waren unersetzlich und haben dazu beigetragen, dass diese Dissertation zu dem wurde, was sie ist.

Ebenso möchte ich meinen geschätzten Kommilitoninnen Leyla Sautbaeva und Analena Milla Schneider danken, die stets zur Stelle waren, um Ideen auszutauschen, Herausforderungen zu meistern und gemeinsam an Lösungen zu arbeiten.

Ein spezieller Dank gebührt auch den Organisationen, die mein akademisches Streben ideell und finanziell unterstützt haben. Mein Forschungsstipendium der Anna-Döllner Stiftung für diese Doktorarbeit und das Stipendium der Rosa-Luxemburg Stiftung, das ich seit Studienbeginn bis Studienabschluss erhalten habe, haben mir nicht nur die Möglichkeit gegeben, mich vollkommen auf meine Forschung zu konzentrieren, sondern auch meine akademische Laufbahn zu formen und zu fördern.

Von ganzem Herzen möchte ich meiner Familie danken, die während meiner gesamten akademischen Reise an meiner Seite war. Ihre bedingungslose Unterstützung, ihre Liebe und ihr Glaube an mich haben mich durch die Höhen und Tiefen dieser Dissertation getragen.

Meinen Eltern, Fatma Döngelci und Mehmet Ali Döngelci, möchte ich für ihre endlose Ermutigung danken, für ihre Opfer, die sie gebracht haben, damit ich meine Träume verfolgen konnte, und für ihre unermüdliche Bereitschaft, mich zu unterstützen, egal in welcher Situation.

Meiner Schwester, Gizem Döngelci, gebührt ein besonderer Dank dafür, dass sie immer ein offenes Ohr hatte und mich mit ihrem Zuspruch und ihrer Aufmunterung gestärkt hat, wenn ich Zweifel hatte. Ihre Präsenz in meinem Leben hat mich stets gefördert und zu

dem Menschen geformt, der ich heute bin. Sie hat mich in jedem meiner Lebensabschnitte begleitet und unterstützt.

Ein besonderer Dank geht an meinen Schwager, Dr. med. Kjell Ole Lüßmann, der nicht nur ein verlässlicher Ratgeber war, sondern auch ein Vorbild an Entschlossenheit und Durchhaltevermögen. Seine Unterstützung und ermutigenden Worte haben mir auch in schwierigen Momenten Kraft gegeben und mich daran erinnert, dass jegliche Hindernisse überwindbar sind.

Meinem Partner, Selim Asma danke ich für seine Geduld, seine Liebe und seine ermutigenden Worte, die mir geholfen haben, auch in den schwierigsten Zeiten durchzuhalten.

Die Unterstützung meiner akademischen Gemeinschaft und meiner Familie waren der Fels in der Brandung, der mir geholfen hat, diese Doktorarbeit zu vollenden. Ohne sie wäre diese Reise nicht nur unvorstellbar schwerer gewesen, sondern auch weniger erfüllend. Danke, dass ihr immer an mich geglaubt habt und mich auf diesem Weg begleitet habt. Euer Einfluss auf diese Arbeit ist unermesslich.