

# **Zusammenhang zwischen der äußeren Netzhautreflektivität und der Netzhautfunktion bei altersabhängiger Makuladegeneration**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. med.)

der Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

**Yannick Niklas Liermann**

aus Mannheim

2026

Angefertigt mit der Genehmigung  
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachterin: PD Dr. Sarah Helena Thiele
2. Gutachterin: Prof. Dr. Dagmar Wachten

Tag der mündlichen Prüfung: 19.12.2025

Aus der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde

## Inhaltsverzeichnis

	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	4
<b>1.</b>	<b>Deutsche Zusammenfassung</b>	6
1.1	Einleitung	6
1.2	Material und Methoden	12
1.3	Ergebnisse	19
1.4	Diskussion	22
1.5	Zusammenfassung	27
1.6	Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung	28
<b>2.</b>	<b>Veröffentlichungen</b>	37
<b>3.</b>	<b>Erklärung zum Eigenanteil</b>	38
<b>4.</b>	<b>Danksagung</b>	40

## Abkürzungsverzeichnis

AMD	Altersabhängige Makuladegeneration
BCVA	Bestkorrigierte Sehschärfe ( <i>best corrected visual acuity</i> )
dB	Dezibel
ELM	Äußere Grenzmembran ( <i>external limiting membrane</i> )
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
EZ	Ellipsoide Zone
FCP	Funduskontrollierte Perimetrie ( <i>fundus-controlled perimetry</i> )
GA	Geographische Atrophie
iAMD	Intermediäre altersabhängige Makuladegeneration
LLD	Defizit unter geringer Leuchtdichte ( <i>low-luminance deficit</i> )
LLVA	Sehschärfe bei geringer Leuchtdichte ( <i>low-luminance visual acuity</i> )
logCS	Logarithmische Kontrastsensitivität ( <i>logarithmic contrast sensitivity</i> )
logMAR	Logarithmus des minimalen Auflösungswinkels ( <i>logarithm of the minimum angle of resolution</i> )
MAT	Moorfields-Acuity-Test
mesAT	Mesopischer mittlerer Schwellenwert ( <i>mesopic average threshold</i> )
MNV	Makuläre Neovaskularisation
NIR	Nahinfrarot-Reflexion
PR	Pelli-Robson-Test
rEZR	Relative Ellipsoidzonen-Reflektivität

RPE	Retinales Pigmentepithel
SD-OCT	Spektral-Domänen Optische Kohärenztomographie

# 1. Deutsche Zusammenfassung

## 1.1 Einleitung

### 1.1.1 Altersabhängige Makuladegeneration

Die altersabhängige Makuladegeneration (AMD) ist eine chronisch-progrediente Erkrankung der zentralen Netzhaut (Makula) und stellt in westlichen Industrienationen die häufigste Ursache für einen irreversiblen Verlust der zentralen Sehschärfe bei Personen über 55 Jahren dar (Lim et al., 2012; Steinmetz et al., 2021). Angesichts des demographischen Wandels und der steigenden Lebenserwartung ist in den kommenden Jahrzehnten mit einer signifikanten Zunahme der Betroffenen zu rechnen (Wong et al., 2014).

Die Genese der AMD umfasst komplexe Interaktionen zwischen genetischer Prädisposition, altersassoziierten Faktoren sowie diversen Umweltfaktoren (Ardeljan und Chan, 2013). Zu den zentralen Mechanismen zählen insbesondere eine Dysregulation des Komplementsystems sowie Varianten im ARMS2/HTRA1-Lokus. Diese Prozesse bewirken eine sukzessive Degeneration der äußeren Netzhautschichten, insbesondere der Photorezeptoren, des retinalen Pigmentepithels (RPE) und der Choriokapillaris (Chirco et al., 2017; Grossniklaus et al., 2013). Als frühes strukturelles Korrelat gelten Drusen – extrazelluläre Ablagerungen aus Lipiden, Proteinen und degenerativem Zellmaterial zwischen RPE und Bruch-Membran –, die im klinischen Bild der AMD als *das* phänotypische Merkmal der AMD eine zentrale Rolle spielen (Curcio, 2018). Daneben können auch retikuläre Pseudodrusen auftreten; sie sind oberhalb des RPE im subretinalen Raum entlang der Photorezeptoraußensegmente lokalisiert (Wu et al., 2021). In der Pathogenese werden chronisch-entzündliche Veränderungen, oxidativer Stress und eine gestörte Homöostase der extrazellulären Matrix als wesentlicher Treiber diskutiert, deren genaue Bedeutung jedoch bislang nicht abschließend geklärt ist (Fleckenstein et al., 2021).

Klinisch äußert sich die Erkrankung anfangs häufig durch subtile Sehstörungen wie eine verminderte Kontrastempfindlichkeit oder erschwertes Sehen unter schlechten Lichtverhältnissen (Owsley et al., 2014). In späten Stadien kann die AMD zu einem

irreversiblen Verlust der zentralen Sehschärfe führen, was nicht nur mit erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität Betroffener einhergehen kann, sondern auch die immense sozioökonomische Bedeutung dieser Erkrankung erklärt (Fleckenstein et al., 2021).

Die Einteilung der AMD erfolgt international nach der Beckman-Klassifikation, die zwischen einem frühen, einem intermediären und späten Stadium unterscheidet (Ferris et al., 2013). Das frühe Stadium der AMD ist definiert durch das Vorhandensein mittelgroßer Drusen (Durchmesser:  $\geq 63 \mu\text{m}$  bis  $< 125 \mu\text{m}$ ) ohne begleitende AMD-typische Veränderungen des RPE. Die intermediäre AMD (iAMD) zeichnet sich hingegen durch große Drusen ( $\geq 125 \mu\text{m}$ ) und/oder durch AMD-bedingte Pigmentveränderungen des RPE aus. Im späten Stadium treten entweder eine geographische Atrophie (GA), definiert als ein klar umschriebener Verlust von Photorezeptoren und RPE, und/oder eine neovaskuläre AMD mit makulären Neovaskularisationen (MNV) auf.

Seit Einführung der anti-VEGF-Therapie zur Behandlung der neovaskulären AMD konnten die Erblindungsraten zwar deutlich gesenkt werden, dennoch stellt die AMD in westlichen Industrienationen weiterhin die häufigste Ursache für eine Erblindung im Sinne des Gesetzes dar (Steinmetz et al., 2021). Während für die exsudative Form der AMD zugelassene und wirksame therapeutische Optionen zur Verfügung stehen, existieren bislang in Deutschland keine etablierten Behandlungsmöglichkeiten für die nicht-exsudativen Verlaufsformen, einschließlich der geographischen Atrophie (Lanzetta et al., 2024; Stahl, 2020). Dahingegen sind in den USA seit 2023 Komplementinhibitoren zur Behandlung der geographischen Atrophie zugelassen, darunter Pegcetacoplan (C3-Inhibitor) und Avacincaptad-Pegol (C5-Inhibitor) (Heier et al., 2023; Khanani et al., 2023). Da signifikante und häufig irreversible Visusverluste erst im späten Krankheitsverlauf auftreten, besteht ein dringender Bedarf an Strategien, die früher, insbesondere während der iAMD, therapeutisch eingreifen könnten.

### 1.1.2 Limitationen etablierter Biomarker

Die Entwicklung neuer therapeutischer Ansätze für die iAMD erfordert zuverlässige Biomarker, die als valide Endpunkte in klinischen Studien eingesetzt werden können.

Zwar ermöglicht die etablierte Beckman-Klassifikation eine klinische Differenzierung zwischen den verschiedenen Stadien der AMD, doch haben sich daraus abgeleitete Parameter – wie etwa das Drusenvolumen – als unzureichend erwiesen, um den individuellen Krankheitsverlauf bei der iAMD differenziert abzubilden (Sallo et al., 2009; Smith et al., 2010).

In Zulassungsstudien zur intravitrealen Anti-VEGF-Therapie bei der nAMD dient die Veränderung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA; *best-corrected visual acuity*) über 12 Monate als primärer Endpunkt und ist von regulatorischen Behörden als Wirksamkeitsnachweis anerkannt (Heier et al., 2012; Lanzetta et al., 2024). Bei der iAMD bleibt die BCVA jedoch meist weitgehend erhalten und ist somit nicht sensitiv genug, um frühe funktionelle Veränderungen zu detektieren. Dennoch sind bereits in diesem Stadium messbare funktionelle Defizite nachweisbar – insbesondere in spezialisierten Untersuchungen wie der funduskontrollierten Perimetrie (FCP; *fundus-controlled perimetry*) oder der Sehschärfe bei geringer Leuchtdichte (LLVA; *low-luminance visual acuity*) –, die sich im Alltag der betroffenen Patienten jedoch nur wenig bemerkbar machen.

Die Einführung der Spektral-Domänen Optischen Kohärenztomographie (SD-OCT) ermöglicht eine hochauflösende Darstellung der retinalen Mikrostrukturen in vivo (vgl. Abb. 2 der Veröffentlichung) (Abràmoff et al., 2010; Quéllec et al., 2010). Dieses Bildgebungsverfahren ermöglicht eine detaillierte Erfassung pathologischer Veränderungen im Makulabereich, wodurch sich verbesserte Möglichkeiten zur Diagnostik, Klassifikation und Verlaufsbeobachtung der AMD ergeben. Insbesondere die vier hyperreflektiven Banden der äußeren Netzhaut, zu denen auch die ellipsoide Zone (EZ) zählt, sind bei der AMD von großem Interesse (dargestellt in Abb. 2 der Veröffentlichung) (Staurenghi et al., 2014). Das reflektive Signal der EZ (in Grauwerten quantifiziert) wird hauptsächlich auf die lichtstreuenden Eigenschaften der dicht gepackten Mitochondrien innerhalb der Innensegmente der Photorezeptoren zurückgeführt, welche für den Energiestoffwechsel und die Integrität der Photorezeptoren essenziell sind (Litts et al., 2018). Da diese mitochondriale Lichtstreuung direkt von der Funktionalität, Morphologie und Dichte der Photorezeptoren abhängt, wird angenommen, dass Veränderungen der EZ-Reflektivität frühe pathologische Prozesse der äußeren

Netzhaut widerspiegeln können (Gin et al., 2017). Um Schwankungen in der Bildqualität zwischen OCT-Aufnahmen auszugleichen und zugleich eine stabile interne anatomische Referenz zu gewährleisten, wird die EZ-Reflektivität häufig in Relation zur äußeren Grenzmembran (ELM; *external limiting membrane*) gesetzt und als relative EZ-Reflektivität (rEZR) quantifiziert (Thiele et al., 2020). Die ELM dient hierbei als Referenzstruktur, da sie eine konstante Reflektivität über verschiedene retinale Exzentrizitäten hinweg aufweist. Zudem handelt es sich bei der ELM um eine nicht-neuronale Struktur, die vergleichsweise unempfindlich gegenüber altersbedingten oder frühen pathologischen Veränderungen der äußeren Netzhaut ist. Histologisch entspricht die ELM einer spezialisierten Zellkontaktzone, die sich aus Adhärenzverbindungen zwischen den Photorezeptorinnensegmenten und den apikalen Fortsätzen der Müller-Zellen zusammensetzt (Padovani-Claudio et al., 2023). Sie gewährleistet die mechanische Kohärenz und strukturelle Organisation der Photorezeptorschicht.

Aufgrund dieser Eigenschaften ist die rEZR ein besonders aussichtsreicher struktureller Biomarker, um frühe AMD-bedingte Veränderungen objektiv zu erfassen. In bisherigen Studien konnte bereits gezeigt werden, dass die rEZR mit strukturellen Merkmalen der AMD wie retikulären Pseudodrusen und Pigmentverschiebungen sowie dem Erkrankungsstadium assoziiert ist (Saßmannshausen et al., 2022; Thiele et al., 2021).

### 1.1.3 Zusammenhang zwischen Netzhautstruktur und -funktion

Für die regulatorische Akzeptanz struktureller Biomarker als klinische Endpunkte in Studien ist es entscheidend, deren funktionelle Relevanz nachzuweisen. Obwohl die histopathologischen Veränderungen der AMD primär das RPE, die Bruch-Membran und den angrenzenden subretinalen Raum betreffen, ist die Degeneration bis hin zum Verlust der Photorezeptoren entscheidend für die Beeinträchtigung der Sehfunktion (Litts et al., 2015). Da die rEZR als ein wichtiges bildmorphologisches Korrelat der retinalen Photorezeptoren und ihres Supportsystems in der OCT-Untersuchung zu verstehen ist, liegt es nahe, ihre Reflektivität hinsichtlich einer möglichen Assoziierung funktioneller Veränderungen von AMD-Patienten zu evaluieren.

Zur Erfassung der Netzhautfunktion stehen verschiedene etablierte Testverfahren zur Verfügung. Die BCVA beschreibt das maximale zentrale Auflösungsvermögen bei optimaler optischer Korrektur. Sie wird mittels standardisierter Sehprobentafeln bestimmt, wobei der Proband Sehzeichen abnehmender Größe liest, bis keine eindeutige Identifikation mehr möglich ist (Ferris et al., 1982). Die LLVA misst die Sehschärfe unter reduzierten Lichtbedingungen, meist mithilfe eines neutralen Dichtefilters (Wood et al., 2021). Da die LLVA im Vergleich zur BCVA typischerweise geringer ausfällt, gilt sie als sensitiver Marker für frühe funktionelle Einschränkungen bei Netzhauterkrankungen wie der AMD (Wu et al., 2016). Der Moorfields-Acuity-Test (MAT) verwendet sog. High-Pass-Optotypen, die ausschließlich feine Konturinformationen der dargestellten Buchstaben erhalten, während grobe Helligkeitskontraste herausgefiltert werden (Shah et al., 2011). Dadurch verschwinden diese Optotypen abrupt, sobald ihre Größe die Auflösungsgrenze des Auges unterschreitet. Aufgrund dieser Eigenschaft ermöglicht der MAT eine besonders sensitive Erfassung subtiler Defizite des zentralen Sehens. Der Pelli-Robson-Test (PR) dient der quantitativen Messung der Kontrastempfindlichkeit (Hogg und Chakravarthy, 2006). Dabei werden großformatige Buchstaben mit schrittweise abnehmendem Kontrast präsentiert, bis der Proband diese nicht mehr sicher identifizieren kann.

Eine noch präzisere und räumlich differenzierte Bewertung der Netzhautfunktion ermöglicht die FCP. Mithilfe eines integrierten Eye-Tracking-Systems und einer simultanen Echtzeitaufnahme des Augenhintergrundes projiziert dieses Verfahren Lichtreize exakt auf vordefinierte retinale Positionen (Pfau et al., 2021). Während der Proband ein zentrales Fixationsziel anvisiert, wird für jeden Testpunkt individuell die Wahrnehmungsschwelle, d. h. die ortsspezifische retinale Sensitivität (Dezibel [dB]) bestimmt. Das Ergebnis ist eine topografische Darstellung der retinalen Lichtempfindlichkeit, die somit auch eine örtliche Zuordnung funktioneller Einschränkungen zu spezifischen morphologischen Veränderungen der Netzhaut ermöglicht.

Vorangegangene Studien lieferten bereits erste Hinweise auf einen möglichen Zusammenhang zwischen der äußeren Netzhautreflektivität und funktionellen Parametern (Laíns et al., 2017; Wu et al., 2013; Yordi et al., 2024). Diese Arbeiten weisen

jedoch methodische Limitationen auf, die eine umfassende Beurteilung der Struktur-Funktions-Beziehungen insbesondere bei der iAMD erschweren. So verwendeten Wu et al. für die Korrelation zur multifokalen Elektroretinographie lediglich einen einzelnen horizontalen OCT-Line-Scan, wobei die Intensität der EZ manuell und nur punktuell in kleinen Netzhautregionen erfasst wurde. In der Studie von Yordi et al. wurde ausschließlich die BCVA als funktioneller Parameter erfasst, die sich im iAMD-Stadium meist noch lange als stabil erweist, während sensitivere funktionelle Testungen nicht berücksichtigt wurden. Laíns et al. wiederum untersuchten ausschließlich den vollständigen Verlust der EZ, wodurch subtilere Veränderungen, wie sie typischerweise bei der iAMD auftreten, unberücksichtigt blieben. Im Gegensatz dazu kombiniert die hier vorliegende Studie die quantitative Messung der rEZR auf Basis volumetrischer SD-OCT-Daten mit einer detaillierten, orts aufgelösten Analyse der retinalen Funktion mittels funduskontrollierter Perimetrie und weiterer spezialisierter Funktionstests.

#### 1.1.4 Zielsetzung der Arbeit

Ziel dieser Arbeit war es, die Assoziation zwischen der äußeren Netzhautreflektivität, quantifiziert anhand der rEZR, und der Netzhautfunktion bei Patienten mit unterschiedlichen Stadien der AMD zu untersuchen. Untersucht wurde insbesondere, ob die rEZR das Potenzial besitzt, auch frühe funktionelle Defizite – d. h. bei noch gut erhaltener BCVA – strukturell abzubilden und sich somit als klinischer Endpunkt für zukünftige Interventionsstudien eignet. Neben der globalen Assoziation der rEZR mit verschiedenen funktionellen Testverfahren, ermittelt über den gesamten SD-OCT-Volumenscan, wurde eine detaillierte topografische Analyse durchgeführt, um räumlich spezifische Zusammenhänge zu erfassen.

Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass höhere rEZR-Werte sowohl auf globaler als auch auf lokaler Ebene mit besseren Ergebnissen in funktionellen Testverfahren assoziiert sind. Zudem wurde angenommen, dass spezialisierte Funktionsmessungen wie die LLVA oder FCP engere Assoziationen mit der rEZR aufweisen als die BCVA, da diese sensitiver gegenüber frühen Funktionsverlusten sind.

## 1.2 Material und Methoden

### 1.2.1 Studienpopulation

Die in der vorliegenden Arbeit analysierten Daten wurden im Rahmen der MACUSTAR-Studie (ClinicalTrials.gov: NCT03349801) erhoben. MACUSTAR ist eine multizentrische, prospektive Beobachtungsstudie mit dem Ziel, valide strukturelle, funktionelle und patientenberichtete Parameter zu identifizieren und hinsichtlich ihrer Eignung als klinische Endpunkte für zukünftige Therapiestudien zur iAMD zu validieren. Hintergrund ist das bislang fehlende Vorhandensein sensitiver, regulatorisch akzeptierter Biomarker, die frühe krankheitsspezifische Veränderungen adäquater abbilden als die konventionelle Bestimmung der BCVA (Terheyden et al., 2019). Zwischen März 2018 und Februar 2020 wurden an 20 europäischen Zentren insgesamt 301 Teilnehmer in den querschnittsbasierten Studienteil eingeschlossen. Von jedem Teilnehmer wurde ein Auge in die Studie eingeschlossen, wobei das Auge mit der besseren Sehschärfe priorisiert wurde, sofern beide Augen die Einschlusskriterien erfüllten. Die Stadieneinteilung der Probanden erfolgte zentralisiert am GRADE Reading Center Bonn entsprechend der Beckman-Klassifikation (vgl. Abschnitt 1.1.1). Die Ein- und Ausschlusskriterien der MACUSTAR-Studie wurden in vorangegangenen Arbeiten detailliert beschrieben (Finger et al., 2019; Terheyden et al., 2020). Das MACUSTAR-Konsortium wurde durch die Europäische Union im Rahmen der Innovative Medicines Initiative 2 gefördert (Grant Agreement Nr. 116076).

Die der vorliegenden Publikationsdissertation zugrundeliegende Studie wurde in Übereinstimmung mit den ethischen Grundsätzen der Deklaration von Helsinki durchgeführt und durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn genehmigt (Ethikvotum Lfd-Nr: 382/19). Die personellen und methodischen Ressourcen zur Durchführung dieser Studie wurden durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG, TH 2514/2-1) sowie durch den EYEnovative Forschungspreis 2022 der Novartis Pharma GmbH, Deutschland, an Frau Priv.-Doz. Dr. med. Sarah Thiele gefördert.

### 1.2.2 Quantifizierung der äußeren Netzhautreflektivität

Die Analyse der äußeren Netzhautreflektivität basierte auf SD-OCT-Aufnahmen, die im Rahmen der MACUSTAR-Studie prospektiv und nach standardisierten Protokollen mit dem Spectralis HRA+OCT (Heidelberg Engineering, Deutschland) von zertifiziertem Studienpersonal aufgenommen wurden. Die Bildgebung erfolgte nach medikamentöser Mydriasis mittels Tropicamid 0,5 % und Phenylephrin 2,5 % und umfasste kombinierte Aufnahmen mittels konfokaler Scanning-Laser-Ophthalmoskopie im nahinfraroten Spektralbereich (Spectralis-NIR, Automated Real-Time-Modus  $\geq 30$  single frames) sowie volumetrische SD-OCT-Raster ( $30^\circ \times 50^\circ$ , Enhanced Depth Imaging, High-Speed-Modus, 241 B-Scans, Abstand benachbarter B-Scans  $30 \mu\text{m}$ , Automated Real-Time-Modus  $\geq 9$ ). Für die Analyse wurden ausschließlich native, lineare (nicht logarithmisch transformierte) Rohdaten verwendet, um eine präzise und unverfälschte Quantifizierung der absoluten Reflektivitätsintensitäten zu ermöglichen.

Die Berechnung der rEZR erfolgte als Quotient der maximalen Signalintensität der EZ im Verhältnis zur ELM mittels eines validierten, automatisierten Algorithmus (vgl. Abb. 2 der Veröffentlichung; verfügbar unter <https://github.com/bisselma/reEZIquantification>) (Thiele et al., 2020). In einem ersten Schritt wurden die retinalen Schichten mittels eines validierten Deep-Learning-basierten Verfahrens automatisiert segmentiert (Deeplabv3 model with a ResNet-50 backbone), und ihre Koordinaten auf die nativen B-Scans projiziert (Saßmannshausen et al., 2022). Anschließend erfolgte eine Alignierung der RPE-Koordinaten entlang der y-Achse (vertikal) des OCT-Bildes, um z. B. auch bei ausgeprägter Krümmung des posterioren Pols eine zuverlässige rEZR-Berechnung zu gewährleisten. Folgend wurden entlang der horizontalen Bildachse (x-Achse) kontinuierlich benachbarte Regionen von jeweils neun Pixel Breite ( $\approx 100 \mu\text{m}$ ) definiert, sog. „Regions of Interest“ (englisch, ROI). In diesen ROI wurden die zugrundeliegenden Reflektivitätsprofile generiert und schließlich die Peakintensitäten der EZ und der ELM automatisiert detektiert. Auf Basis dieser Messwerte erfolgte die Berechnung der rEZR, sowohl als globaler Mittelwert für den gesamten SD-OCT-Volumenscan, als auch orts aufgelöst innerhalb des Volumenscans.

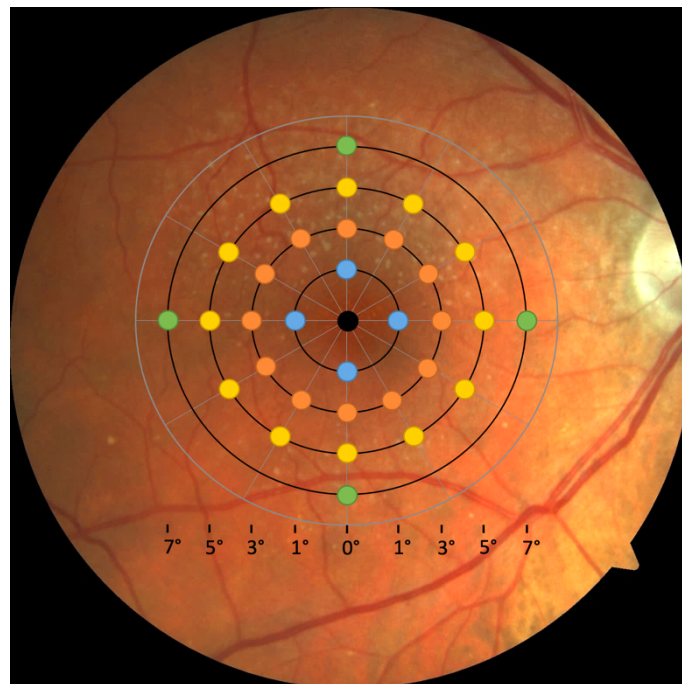
Zur Artefaktvermeidung wurden Areale mit sub-RPE-Drusen (definiert durch eine Distanz zwischen RPE und Bruch-Membran von  $\geq 15$  Pixeln entlang der y-Bildachse,

entsprechend ca. 100  $\mu\text{m}$ ) sowie Regionen mit MNV oder GA, bei denen keine zuverlässige Identifikation der EZ oder ELM möglich war, automatisiert ausgeschlossen.

### 1.2.3 Funktionelle Testverfahren

Zur standardisierten Erfassung der retinalen Funktion wurden im Rahmen der MACUSTAR-Studie verschiedene Testverfahren eingesetzt. Die BCVA wurde mithilfe der ETDRS-Sehtafeln (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) bestimmt und als Logarithmus des minimalen Auflösungswinkels (logMAR; *logarithm of the minimum angle of resolution*) dokumentiert, wobei niedrigere Werte eine höhere Sehschärfe bedeuten. Die LLVA wurde analog zur BCVA, jedoch unter reduzierten Lichtbedingungen, ebenfalls in logMAR-Einheiten erhoben. Aus der Differenz zwischen BCVA und LLVA wurde der Defizit bei niedriger Leuchtdichte (LLD; *low-luminance deficit*) berechnet, der die funktionellen Einschränkungen bei verminderter Lichtintensität quantifiziert. Die Kontrastsensitivität wurde mithilfe des Pelli-Robson-Tests als logarithmische Kontrastsensitivität (logCS; *logarithmic contrast sensitivity*) bestimmt; höhere Werte spiegeln eine bessere Fähigkeit zur Unterscheidung geringer Helligkeitskontraste wider. Zusätzlich wurde der MAT zur Erfassung des zentralen Auflösungsvermögens eingesetzt.

Zur orts aufgelösten Funktionsmessung wurde eine mesopische FCP mithilfe des MAIA-Mikroperimeters (iCare, Softwareversion 2.5.1) durchgeführt. Hierfür wurde ein foveazentriertes Stimulusgitter mit 33 definierten Testpunkten verwendet (**Abb. 1**). Die Reizdarbietung erfolgte mit einem Lichtreiz der Goldmann-Größe III und einer Darbietungsdauer von 200 ms innerhalb eines dynamischen Helligkeitsbereichs von 0 bis 36 dB. Zur Standardisierung der Untersuchungsbedingungen erfolgte vorab eine pharmakologische Mydriasis sowie eine Dunkeladaptation über fünf Minuten.



**Abb. 1:** Schematische Darstellung des Gitters der funduskontrollierten Perimetrie auf einer Farbfundusaufnahme eines exemplarischen Patienten mit intermediärer altersabhängiger Makuladegeneration. Der schwarze Punkt markiert das Gitterzentrum in Ausrichtung auf die Fovea; die blauen, orangenen, gelben und grünen Punkte kennzeichnen Stimuluspositionen in 1°, 3°, 5° bzw. 7° Exzentrizität relativ zum fovealen Zentrum.

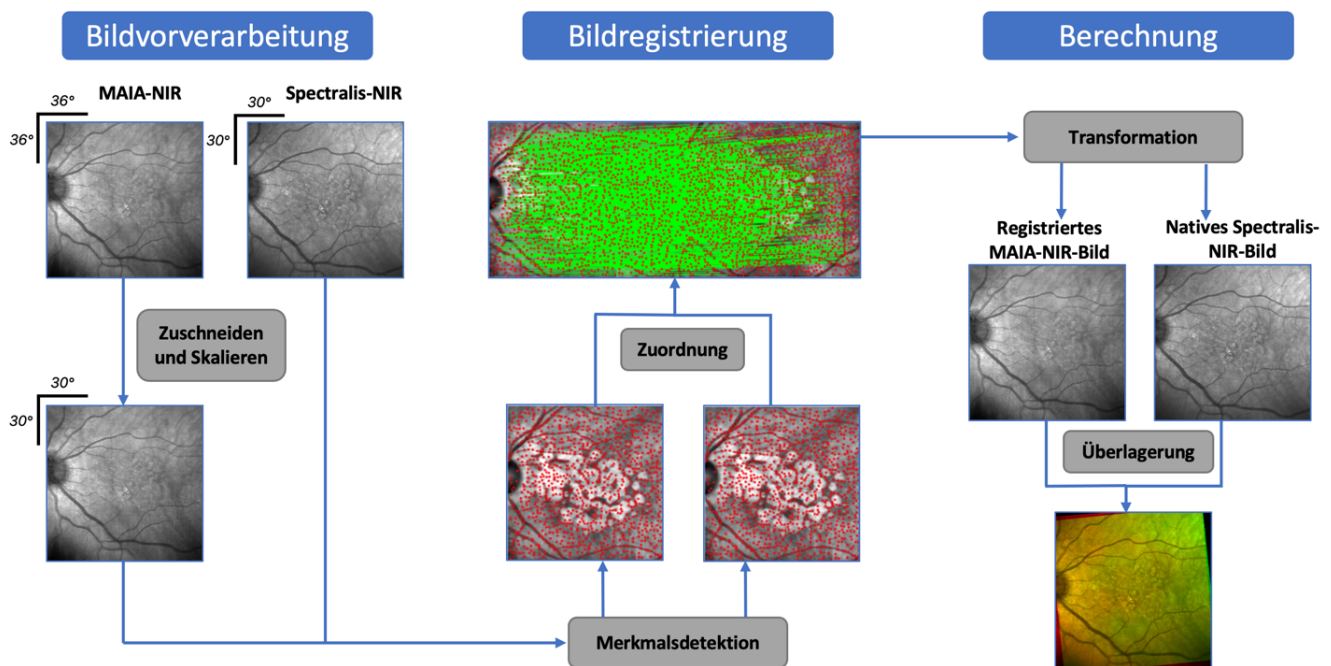
#### 1.2.4 Bildverarbeitung und topografische Registrierung

Ziel dieses methodischen Schrittes war eine exakte topografische Zuordnung der Stimuluspositionen der FCP zu den strukturellen OCT-Daten, um eine orts aufgelöste Analyse der rEZR in direkter Beziehung zur retinalen Sensitivität zu ermöglichen. Dazu wurde das bei der FCP aufgenommene Nahinfrarotbild (MAIA-NIR) einem Vorverarbeitungsschritt unterzogen. Dieser beinhaltete das Zuschneiden und Skalieren des Bildausschnittes auf 30° x 30° (768 x 768 Pixel), um eine dimensionsgleiche Überlagerung mit dem konfokalen Nahinfrarotbild der SD-OCT (Spectralis-NIR) zu gewährleisten (**Abb. 2**).

Die anschließende Registrierung erfolgte mittels eines modifizierten Deep-Learning-basierten Algorithmus („SuperRetina“), der speziell an die vorliegenden Bilddaten

angepasst wurde (Liu et al., 2022). Der Algorithmus basiert auf einem trainierten neuronalen Netzwerk zur simultanen Detektion, Beschreibung und Zuordnung korrespondierender Bildstrukturen (sog. „Keypoints“). Neben vaskulären Strukturen, etwa Gefäßbifurkationen, werden weitere prägnante Landmarken identifiziert, um schließlich mittels nichtlinearer Bildtransformationen eine Alignierung unterschiedlicher Bildquellen zu ermöglichen. Hierdurch lassen sich Unterschiede in Bildskalierung, Orientierung und projektionsbedingten Verzerrungen effektiv kompensieren. Im Vergleich zur konventionellen manuellen Registrierung, die typischerweise auf einer begrenzten Anzahl visuell ausgewählter Gefäßmarkierungen beruht, erlaubt der Algorithmus eine deutlich dichtere und automatisierte Korrespondenzanalyse.

Die Qualität der mit dem SuperRetina-Algorithmus generierten Registrierungen wurde durch eine visuelle Prüfung aller Datensätze durch den Autor validiert. Hierzu wurden MAIA-NIR- und Spectralis-NIR-Bilder in zwei Farbkanälen überlagert dargestellt. Die Kontrolle bestätigte in allen Fällen eine hohe Kongruenz der vaskulären Strukturen ohne relevante Abweichungen, so dass sämtliche Datensätze für die weitere Analyse berücksichtigt werden konnten.



**Abb. 2:** Schematische Darstellung des automatisierten Registrierungsprozesses zur topografischen Zuordnung funktioneller und struktureller Bilddaten. In einem ersten Schritt wird das MAIA-Nahinfrarotbild (MAIA-NIR) durch Zuschneiden und Skalieren an das Bildformat des Spectralis-Nahinfrarotbildes (Spectralis-NIR) angepasst. Anschließend erfolgt die Merkmalsextraktion und der Abgleich korrespondierender Strukturen mittels des adaptierten SuperRetina-Algorithmus. Abschließend wird das transformierte MAIA-NIR dem Spectralis-NIR überlagert, sodass die Stimuluspositionen der fundusgesteuerten Perimetrie präzise auf die Daten der optischen Kohärenztomographie projiziert werden; damit entsteht eine topografisch konsistente Struktur–Funktions-Zuordnung.

#### 1.2.5 Globale und orts aufgelöste Analysemodelle

Zur Untersuchung der Assoziation zwischen der rEZR und funktionellen Parametern der Netzhaut wurden drei komplementäre Modellansätze konzipiert und angewendet: ein globales, ein lokal gemitteltes und ein orts aufgelöstes Modell. Die Entwicklung und Auswahl dieser Modelle basierte auf den methodischen Überlegungen hinsichtlich der strukturellen und funktionellen Heterogenität innerhalb der Makula sowie der spezifischen Charakteristika der eingesetzten Testverfahren.

Im globalen Modell erfolgte eine Mittelung der rEZR über den gesamten SD-OCT-Volumenscan. Der daraus resultierende Mittelwert wurde anschließend mit dem mesopischen mittleren Schwellenwert (mesAT; *mesopic average threshold*) der funduskontrollierten Perimetrie in dB über alle 33 Testpunkte assoziiert.

Das lokal gemittelte Modell berücksichtigte hingegen die räumliche Beziehung zwischen der rEZR und den einzelnen Stimuluspunkten. Hierfür wurde die rEZR jeweils in einer Region mit doppeltem Stimulusdurchmesser um jeden der 33 Testpunkte separat bestimmt. Die resultierenden Werte wurden anschließend individuell pro Proband gemittelt und hinsichtlich ihrer Assoziierung mit den zugehörigen mesAT der FCP analysiert.

Das orts aufgelöste Modell erlaubt eine punktgenaue Analyse der Struktur-Funktions-Beziehung auf Ebene einzelner Stimuluspositionen. Dabei wurde die rEZR individuell an jedem Testpunkt bestimmt und direkt mit der entsprechenden lokal gemessenen Sensitivität (dB) assoziiert.

Darüber hinaus wurden ergänzende Assoziationsanalysen zwischen der rEZR und weiteren visuellen Funktionstests durchgeführt. Hierbei erfolgte sowohl eine globale Auswertung der rEZR über den gesamten SD-OCT-Volumenscan als auch eine gezielte Analyse des zentralen 1-mm-Feldes eines ETDRS-Rasters in Bezug auf die entsprechenden funktionellen Testergebnisse (Röhlig et al., 2019).

#### 1.2.6 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse umfasste zunächst eine deskriptive Charakterisierung der Studienkohorte anhand relevanter demographischer und klinischer Parameter. Für alle Probanden mit vollständigen funktionellen Testdaten und berechneten rEZR-Werten wurden Mittelwerte und Standardabweichungen berechnet.

Die Analyse des Zusammenhangs zwischen strukturellen (rEZR) und funktionellen Variablen erfolgte mittels multipler linearer Regressionsmodelle. Dabei wurden die funktionellen Testergebnisse als abhängige Variablen modelliert und für die potenziellen Einflussgrößen Alter, Geschlecht sowie AMD-Stadium (keine AMD, frühe AMD, iAMD, späte AMD) adjustiert. Ergänzend wurden univariable Analysen durchgeführt, um die Zusammenhänge einzelner Parameter isoliert zu prüfen.

Für die orts aufgelöste Analyse des Zusammenhangs zwischen der rEZR und der retinalen Sensitivität (mesopische FCP) wurde ein lineares gemischtes Modell genutzt. Dabei

wurde ein sog. „Random Intercept“ pro Proband eingefügt, um die Abhängigkeit der multiplen Messungen innerhalb eines Auges zu berücksichtigen. Darüber hinaus wurde ein sog. „Splinteterm“ integriert, um nichtlineare Effekte der retinalen Exzentrizität im SD-OCT-Volumenscan angemessen abzubilden.

Die Auswertungen waren explorativ; p-Werte wurden deskriptiv berichtet, eine Adjustierung für multiples Testen erfolgte nicht. Soweit angegeben, beziehen sich 95 %-Konfidenzintervalle auf zweiseitige Tests mit einem Richtwert  $\alpha = 0,05$ . Alle Analysen wurden mit R (Version 4.3.0) durchgeführt.

### 1.3 Ergebnisse

#### 1.3.1 Gruppencharakteristika

Gemäß Studienprotokoll wurden initial 301 Probanden rekrutiert. Von diesen mussten insgesamt 26 Teilnehmer aufgrund unvollständiger oder fehlender Daten von der weiteren Analyse ausgeschlossen werden. Konkret wurden 16 Probanden aufgrund prozeduraler oder technischer Fehler bei der FCP und weitere 10 aufgrund unzureichender Bildqualität oder ausgeprägter struktureller Veränderungen, die eine Bestimmung der rEZR verhinderten, ausgeschlossen. Somit gingen schließlich 275 Augen von 275 Teilnehmern in die finale Auswertung ein. Die detaillierte Aufschlüsselung der Teilnehmerzahlen nach Krankheitsstadien sowie spezifischer Ausschlussgründe findet sich in **Tab. 1**.

**Tab. 1:** Von 301 rekrutierten Probanden wurden 26 ausgeschlossen (16 wegen unvollständiger FCP-Daten; 10 wegen fehlender rEZR-Bestimmung an FCP-Positionen infolge eingeschränkter Bildqualität/struktureller Veränderungen). Die finale Analyse umfasste 275 Teilnehmende.

Teilnehmergruppe	Keine AMD	Frühe AMD	iAMD	Späte AMD	Gesamt
Initial eingeschlossene Teilnehmer	56	34	168	43	301
Ausschluss wegen fehlender funduskontrollierter Perimetrie	2	0	8	6	16
Ausschluss wegen fehlender rEZR-Bestimmung an funduskontrollierter Perimetrie-Positionen	1	0	8	1	10
Final analysierte Teilnehmerzahl	53	34	152	36	275

Das mittlere Alter der Studienkohorte betrug  $71,1 \pm 7,2$  Jahre, der Anteil weiblicher Teilnehmer lag bei 63,3 % ( $n = 174$ ). Die mittlere globale rEZR lag für das Gesamtkollektiv bei  $36,9 \pm 18,9$  AU. Dabei wiesen Teilnehmer ohne eine AMD (gesunde Probanden) mit  $47,8 \pm 19,2$  AU die höchsten Werte auf, gefolgt von der Gruppe mit früher AMD ( $41,2 \pm 17,3$  AU) sowie iAMD ( $36,9 \pm 16,7$  AU). Die niedrigsten Werte zeigten sich mit  $16,3 \pm 10,9$  AU in der Kohorte mit später AMD.

Der durchschnittliche mesAT, ermittelt mittels FCP, betrug im Gesamtkollektiv  $21,8 \pm 6,8$  dB. Gesunde Probanden zeigten auch hier die besten Ergebnisse ( $25,4 \pm 2,0$  dB), während Patienten mit früher AMD ( $23,9 \pm 2,6$  dB) und iAMD ( $23,3 \pm 4,0$  dB) geringere Werte aufwiesen. Patienten mit später AMD erzielten deutlich niedrigere mesAT-Werte von durchschnittlich  $8,0 \pm 6,9$  dB.

Die BCVA lag im Mittel bei  $0,10 \pm 0,29$  logMAR (entsprechend etwa  $80 \pm 15$  ETDRS-Buchstaben). Die Kontrollgruppe erreichte mit durchschnittlich  $-0,04 \pm 0,08$  logMAR (ca.  $85 \pm 81$  Buchstaben) die höchste Sehschärfe, während Patienten mit einer späten AMD im Mittel  $0,76 \pm 0,25$  logMAR (ca.  $50 \pm 73$  Buchstaben) erzielten.

Die LLVA betrug für die Gesamtkohorte durchschnittlich  $0,30 \pm 0,29$  logMAR (ca.  $70 \pm 71$  Buchstaben). Gesunde Probanden zeigten mit durchschnittlich  $0,14 \pm 0,09$  logMAR (ca.  $78 \pm 81$  Buchstaben) bessere Ergebnisse, während Patienten mit einer späten AMD deutlich reduzierte Werte aufwiesen ( $0,93 \pm 0,24$  logMAR, ca.  $39 \pm 73$  Buchstaben).

Der sich daraus ergebende LLD lag in der Gesamtkohorte bei  $-0,20 \pm 0,13$  logMAR. Vergleichbare Werte zeigten sich bei gesunden Probanden ( $-0,18 \pm 0,07$  logMAR) sowie bei Patienten mit später AMD ( $-0,17 \pm 0,25$  logMAR).

Im MAT ergab sich für alle Studienteilnehmer ein durchschnittlicher Wert von  $0,50 \pm 0,25$  logMAR (ca.  $60 \pm 7$  Buchstaben). Gesunde Probanden erreichten bessere Ergebnisse ( $0,35 \pm 0,10$  logMAR, ca.  $68 \pm 8$  Buchstaben), während Patienten mit später AMD im Mittel deutlich schlechter abschnitten ( $1,03 \pm 0,20$  logMAR, ca.  $34 \pm 8$  Buchstaben).

Die mittlere PR-Kontrastsensitivität betrug für die Gesamtkohorte  $1,53 \pm 0,27$  logCS (ca.  $34 \pm 8$  Buchstaben). Auch hier zeigten sich Unterschiede zwischen den Gruppen: gesunde Probanden erreichten die höchsten Werte ( $1,71 \pm 0,17$  logCS, ca.  $37 \pm 6$  Buchstaben), während Patienten mit später AMD deutlich niedrigere Werte aufwiesen ( $1,11 \pm 0,21$  logCS, ca.  $24 \pm 6$  Buchstaben).

Buchstaben), während Probanden mit einer späten AMD deutlich geringere Werte aufwiesen ( $1,09 \pm 0,35 \log CS$ , ca.  $25 \pm 10$  Buchstaben).

Eine umfassende Übersicht der analysierten Parameter ist in Tab. 1 der Veröffentlichung dargestellt.

### 1.3.2 Assoziation zwischen rEZR und funduskontrollierter Perimetrie

In der univariablen Analyse zeigte sich eine signifikante Assoziation zwischen der rEZR und der mittels mesopischer FCP gemessenen retinalen Sensitivität. Dieser Zusammenhang wurde sowohl in der globalen als auch in der lokal gemittelten und orts aufgelösten Analyse nachgewiesen, wobei höhere rEZR-Werte mit einer besseren retinalen Funktion assoziiert waren. Die statistische Signifikanz dieser Befunde blieb auch nach Adjustierung für Alter, Geschlecht und AMD-Stadium bestehen. Konkret ergab sich in der globalen Analyse eine Koeffizientenschätzung von 0,0492 (95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,0190 – 0,0794;  $p = 0,0015$ ). Für die lokal gemittelte Analyse betrug der Koeffizient 0,0247 (95%-KI: 0,0039 – 0,0455;  $p = 0,0200$ ), während die orts aufgelöste Analyse einen Koeffizienten von 0,0065 (95%-KI: 0,0026 – 0,0104;  $p = 0,0010$ ) ergab. Eine grafische Darstellung repräsentativer Befunde für die Subgruppen der intermediären und der Kontrollgruppe ist in Abb. 1 der Veröffentlichung veranschaulicht. Detaillierte Ergebnisse zu den adjustierten und univariablen Analysen sind in Tab. 2 bzw. in der ergänzenden Tab. 1 („Supplementary Table 1“) der Veröffentlichung zusammengefasst.

### 1.3.3 Zusammenhang zwischen rEZR und weiteren Funktionstests

In den multivariablen globalen Analysen zeigten sich signifikante Assoziationen zwischen der rEZR und mehrerer chart-basierten Funktionstests. So war eine höhere rEZR mit besseren Ergebnissen in der LLVA (Koeffizient: -0,0015; 95%-KI: -0,0026 – -0,0004;  $p = 0,0092$ ), im MAT (Koeffizient: -0,0011; 95%-KI -0,0022 – -0,0001;  $p = 0,0285$ ) sowie in der PR-Kontrastsensitivität (Koeffizient: 0,0030; 95%-KI: 0,0015 – 0,0045;  $p = 0,0001$ ) assoziiert. Für die BCVA ergab sich hingegen keine signifikante Assoziation (Koeffizient:

-0,0006; 95%-KI: -0,0015 – 0,0004;  $p = 0,2572$ ). Auch das LLD zeigte keinen signifikanten Zusammenhang mit der rEZR (Koeffizient: 0,0010; 95%-KI: -0,0000 – 0,0019;  $p = 0,0521$ ).

In der Analyse des zentralen ETDRS-Feldes (1-mm-Durchmesser) bestand eine signifikante Assoziation zwischen der rEZR und der LLVA (Koeffizient: -0,0013; 95%-KI: -0,0025 – -0,0001;  $p = 0,0306$ ), der PR-Kontrastsensitivität (Koeffizient: 0,0019; 95%-KI: 0,0004 – 0,0035;  $p = 0,0128$ ) sowie dem LLD (Koeffizient: 0,0011; 95%-KI: 0,0001 – 0,0021;  $p = 0,0343$ ). Für die BCVA (Koeffizient: -0,0002; 95%-KI: -0,0012 – 0,0008;  $p = 0,6541$ ) und den MAT (Koeffizient: -0,0007; 95%-KI: -0,0017 – 0,0004;  $p = 0,2031$ ) konnte hingegen keine signifikante Assoziation im zentralen ETDRS-Feld festgestellt werden.

Eine vollständige Übersicht der Ergebnisse aus den globalen und zentralen Analysen zur Assoziation zwischen der rEZR und den Funktionstests findet sich in Tab. 3 der Veröffentlichung. Die Resultate der univariablen Analysen sind in der ergänzenden Tab. 2 („Supplementary Table 2“) der Veröffentlichung dargestellt.

#### 1.4 Diskussion

In dieser Studie konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der rEZR, einem wichtigen Biomarker für Photorezeptoren in der SD-OCT Bildgebung, und verschiedenen visuellen Funktionstests nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse unterstützen den potenziellen Nutzen der rEZR als strukturellen Biomarker für funktionelle Defizite von Patienten mit AMD und potentiellen klinischen Endpunkt in zukünftigen Interventionsstudien.

Während Patienten mit fortgeschrittenen Stadien der AMD typischerweise eine deutlich eingeschränkte BCVA aufweisen, manifestieren sich in frühen oder intermediären Stadien subtilere Funktionsdefizite (Lesmes et al., 2013; Peterson et al., 2024). Diese umfassen u. a. eine reduzierte LLVA, verminderte Kontrastsensitivität und lokale Sensitivitätsverluste (Dunbar et al., 2022). Vor diesem Hintergrund – und da die iAMD die größte Subkohorte der vorliegenden Studie bildete – zeigten sich signifikante Assoziationen zwischen höheren rEZR-Werten und besseren Ergebnissen in LLVA, PR-Kontrastsensitivität sowie mesopischer FCP. Im Gegensatz dazu zeigte sich für die BCVA

kein signifikanter Zusammenhang mit der rEZR, weder in der globalen Analyse noch im zentralen ETDRS-Feld. Die Ergebnisse lassen daher annehmen, dass die rEZR als strukturelle Biomarker Veränderungen der Netzhautfunktion bei iAMD, die im Rahmen der klassischen Sehschärfeprüfung nicht adäquat erfasst werden, widerspiegeln kann. Folglich könnte die rEZR nicht nur ein quantitatives Maß für die strukturelle Integrität der äußeren Netzhaut sein, sondern darüber hinaus als Indikator für funktionelle Photorezeptorbeeinträchtigungen dienen.

Ein wesentliches Kriterium für die regulatorische Anerkennung neuer Biomarker, etwa durch die Europäische Arzneimittelagentur oder die US-amerikanische Food and Drug Administration, ist neben der funktionellen Relevanz struktureller Biomarker (Struktur-Funktions-Analyse) auch der Nachweis derer biologischen Plausibilität. Dieser Nachweis ist integraler Bestandteil evidenzbasierter Qualifikationsprozesse, um Biomarker als valide Endpunkte in Arzneimittelstudien und für regulatorische Entscheidungen zu etablieren. Die biologische Plausibilität der rEZR resultiert aus der anatomischen und physiologischen Grundlage des EZ-Signals in der optischen Kohärenztomographie (SD-OCT): Es wird angenommen, dass das Reflektivitätssignal der EZ von den Mitochondrien der Photorezeptoren stammt, die sowohl für Energiehomöostase und strukturelle Integrität als auch für die Lichtstreuung relevant sind (Hoang et al., 2002; Jaiswal et al., 2015; Litts et al., 2018). Funktionelle und strukturelle Veränderungen der Photorezeptoren, wie sie im Verlauf der AMD auftreten, wirken sich unmittelbar auf die reflektive Eigenschaften der EZ aus (Saßmannshausen et al., 2022; Tao et al., 2016; Thiele et al., 2021). Über ihre zentrale Rolle für Energiehomöostase und Struktur hinaus prägen Mitochondrien die lichtstreuenden Eigenschaften der EZ. In vitro wurde gezeigt, dass Streuung und effektiver Brechungsindex vom mitochondrialen Gehalt und dessen metabolischem Zustand abhängen (Berkowitz et al., 2022; Jaiswal et al., 2015). Vor diesem Hintergrund ist es biologisch plausibel, dass krankheitsassoziierte Störungen der Photorezeptor-Energiehomöostase im Reflektivitätssignal der EZ erkennbar werden und sich in EZ-basierten Metriken niederschlagen.

Zusätzlich bildet die ELM eine wichtige strukturelle Verbindung zwischen den Photorezeptoren und Müller-Zellen und ist für die Homöostase der äußeren Netzhaut entscheidend (Drexler et al., 2003). Vor diesem Hintergrund lässt sich die rEZR als

strukturbasiertes ‘functional imaging’ der Photorezeptoren verstehen – eine aus OCT-Reflektivität abgeleitete Kennzahl, die funktionelle Veränderungen abbildet und damit als struktureller Surrogatmarker der photorezeptoralen Leistungsfähigkeit dienen kann.

Frühere Studien haben diverse OCT-basierte Parameter der EZ als Marker für die Photorezeptorintegrität und deren funktionelle Relevanz untersucht. Die bisherige qualitative Beurteilung der EZ-Integrität anhand von Kontinuität oder Unterbrechungen wurde wiederholt mit der Sehschärfe und der retinalen Sensitivität sowohl bei der AMD als auch bei anderen Netzhauterkrankungen, wie der Best’schen Makuladystrophie, makuläre Teleangiektasien Typ 2 oder retinalen Venenverschlüssen, assoziiert (Lee et al., 2021). In der AMD-Forschung wurden insbesondere ausgeprägte EZ-Unterbrechungen mit einer schlechteren visuellen Funktion in Verbindung gebracht (Tao et al., 2016). Gleichzeitig korrelierten höhere EZ-Schichtdicke, stärkere EZ-Intensität und geringere Abschwächungen der EZ mit besseren funktionellen Ergebnissen. Zudem wurde gezeigt, dass initiale EZ-Parameter prognostisch für zukünftige Sehschärfeverluste sein können (Yordi et al., 2024). Strukturelle Veränderungen in den äußeren Netzhautschichten, einschließlich der Photorezeptorsegmente, wurden ebenfalls mit der Sehschärfe bei der trockenen AMD assoziiert (Pappuru et al., 2011). Neuere Studien, wie beispielsweise von Briner et al., zeigten, dass EZ-Dicke und EZ-Verlust, quantifiziert durch Deep-Learning-Algorithmen, stark mit der retinalen Sensitivität bei der geographischen Atrophie korrelieren (Birner et al., 2024).

Im Gegensatz zu klassischen EZ-Metriken – etwa der Beurteilung der Bandintegrität, der Quantifizierung des EZ-Läsionsareals oder der Breite erhaltener EZ –, die primär morphologische Veränderungen in fortgeschrittenen Stadien erfassen, stellt die rEZR eine kontinuierlich quantifizierbare, hochauflösende Metrik dar. Es ist anzunehmen, dass die rEZR damit auch geringfügige funktionelle Veränderungen widerspiegelt, bevor diese in konventionellen, rein morphologischen Analysen detektierbar sind. Durch die Quotientenbildung von EZ zu ELM (rEZR) wird das EZ-Signal gegen eine anatomisch nahe, relativ stabile Referenz normalisiert. Dadurch werden globale Intensitätsschwankungen teilweise kompensiert, was die Vergleichbarkeit und Reproduzierbarkeit zwischen Aufnahmen verbessert. Die in dieser Studie beobachteten konsistenten Assoziationen zwischen rEZR und funktionellen Tests stützen ihre

potenzielle Rolle als ergänzender strukturbasierter Biomarker zu etablierten EZ-Parametern.

Eine methodische Stärke dieser Arbeit ist die Integration hochstandardisierter, multizentrisch erhobener OCT-Bildgebungsdaten mit umfangreichen funktionellen Sensitivitätsmessungen unter Anwendung eines innovativen Datenverarbeitungsansatzes. Hierfür kamen Deep-Learning-basierte Verfahren zum Einsatz: ein zentral validierter Algorithmus zur Segmentierung der retinalen Schichten, der robuste EZ-/ELM-Referenzen liefert und die quantitative Bestimmung der rEZR ermöglicht; sowie ein separater, DL-gestützter Registrierungsalgorithmus für die präzise, topografisch korrekte Alignierung der strukturellen SD-OCT-Daten mit den funktionellen Messungen. Diese Kombination gewährleistete hohe Standardisierung, räumliche Genauigkeit und Reproduzierbarkeit.

Die Studie konnte auf mehreren Analyseebenen – global, lokal gemittelt und orts aufgelöst – signifikante Zusammenhänge zwischen einer höheren rEZR und einer besseren retinalen Sensitivität nachweisen. Insbesondere die Ergebnisse der detaillierten orts aufgelösten Analysen unterstreichen das Potenzial der rEZR, spezifische retinale Regionen mit funktionellen Defiziten präzise abzubilden. Dieser topografische Ansatz bietet insbesondere für zukünftige klinische Studien in frühen und intermediären Stadien der AMD erhebliche Vorteile, da hierdurch eine zielgerichtete Identifikation von Therapiearealen und eine differenzierte Beurteilung des Therapieansprechens ermöglicht wird.

Nach derzeitigem Kenntnisstand ist dies die erste Arbeit, die quantitative Veränderungen der äußeren Netzhautreflektivität umfassend in ihrer räumlichen Ausdehnung erfasst und mit funktionellen Messungen bei Patienten mit AMD verknüpft. Frühere Studien untersuchten zwar die Assoziation zwischen OCT-basierten EZ-Metriken und retinaler Funktion, beruhten jedoch häufig auf qualitativen bzw. semiquantitativen Bewertungen oder punktuellen Intensitätsmessungen mit begrenzter topografischer Auflösung. Wu et al. berichteten beispielsweise Zusammenhänge zwischen EZ-Intensität und multifokaler ERG, allerdings auf Basis einzelner OCT-Linienscans und manueller Auswertung mit entsprechend eingeschränkter räumlicher Abbildung (Wu et al., 2013). Andere Arbeiten

konnten die Bedeutung der EZ-Integrität hinsichtlich visueller Funktion ebenfalls demonstrieren, allerdings fehlte diesen zumeist eine umfassende topografische Dimension (Chandramohan et al., 2016; Inoue et al., 2011; Kim et al., 2012; Maheshwary et al., 2010; Pilotto et al., 2013; Sheth et al., 2010; Wakabayashi et al., 2010). Die in der vorliegenden Studie angewandte Methodik adressiert gezielt diese bestehende Limitation und bietet durch wesentliche neue Erkenntnisse zur räumlich differenzierten Struktur-Funktions-Assoziation bei der AMD.

Dennoch sind bei der Interpretation der vorliegenden Ergebnisse Limitationen zu berücksichtigen. Aufgrund des querschnittsbasierten Studiendesigns lassen sich keine Aussagen zur prognostischen Relevanz der rEZR im Hinblick auf zukünftige Veränderungen der Netzhautfunktion oder des Krankheitsverlaufs treffen. Ferner umfasste die Studienpopulation sowohl gesunde Probanden als auch Patienten mit unterschiedlichen AMD-Stadien, was einerseits die Generalisierbarkeit der Ergebnisse verbessert, andererseits jedoch spezifische Charakteristika einzelner AMD-Stadien, insbesondere der intermediären AMD, weniger deutlich herausarbeiten konnte. Um stadienabhängige Effekte und die prognostische Relevanz der rEZR umfassend zu evaluieren, sind daher künftig gezielte longitudinale Studien mit fokussierten Subgruppenanalysen erforderlich.

Ein direkter Vergleich der rEZR mit etablierten strukturellen AMD-Biomarkern (z. B. Drusenvolumen oder Schichtdicken der äußeren Netzhaut) hinsichtlich ihrer funktionellen Relevanz wurde in dieser Studie nicht durchgeführt. Die vorliegenden Ergebnisse sind jedoch mit früheren Arbeiten konsistent und sprechen dafür, dass die rEZR gegenüber konventionellen Markern komplementäre Informationen aus strukturell unauffälligen Netzhautarealen liefert und sogar mit funktionellen Einschränkungen bei Patienten mit AMD assoziiert ist (Saßmannshausen et al., 2022).

Schließlich müssen mögliche methodische Einschränkungen bei der Messung der rEZR bedacht werden. Obwohl die Berechnung der rEZR als Verhältnis von EZ zur ELM methodisch darauf abzielt, Störfaktoren wie Unterschiede in der Bildqualität oder mediale Trübungen zu minimieren, können subtile Einflüsse, beispielsweise durch Beleuchtungsunterschiede, Fokussierungsabweichungen oder Glaskörpertrübungen,

nicht vollständig ausgeschlossen werden. Darüber hinaus könnten fortgeschrittene strukturelle Veränderungen der ELM das Signal der rEZR beeinflussen und sollten daher bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden.

## 1.5 Zusammenfassung

Ziel dieser Studie war es, die funktionelle Relevanz der aus der SD-OCT abgeleiteten rEZR bei der AMD zu untersuchen. Im Fokus stand hierbei die Assoziationsanalyse der rEZR mit verschiedenen visuellen Funktionstests sowie die orts aufgelöste Erfassung lokaler Struktur-Funktions-Zusammenhänge.

Die Analyse basierte auf standardisiert erhobenen Querschnittsdaten der multizentrischen, prospektiven Beobachtungsstudie MACUSTAR. Eingeschlossen wurden insgesamt 275 Patienten mit unterschiedlichen AMD-Stadien sowie Kontrollpersonen. Die rEZR wurde automatisiert anhand SD-OCT-Volumendaten quantifiziert. Die funktionelle Charakterisierung erfolgte anhand einer standardisierten Testbatterie, bestehend aus der BCVA, LLVA, MAT, PR-Kontrastsensitivität und mesopischer FCP. Für die topografische Zuordnung der Stimuluspositionen zu den strukturellen Daten kam eine Deep-Learning-gestützte Registrierung zum Einsatz.

In globalen Analysen war eine höhere rEZR mit höheren FCP-Werten assoziiert (Koeffizient = 0,0492; 95 %-KI: 0,0190–0,0794;  $p = 0,0015$ ). Zudem zeigten sich signifikante Zusammenhänge mit besserer LLVA (Koeffizient =  $-0,0015$ ; 95 %-KI:  $-0,0026$  bis  $-0,0004$ ;  $p = 0,0092$ ), höherer Pelli–Robson-Kontrastsensitivität (Koeffizient = 0,0030; 95 %-KI: 0,0015–0,0045;  $p = 0,0001$ ) sowie mit dem Moorfields Acuity Test (Koeffizient = 0,0092; 95 %-KI:  $-0,0022$  bis  $-0,0001$ ;  $p = 0,0285$ ). Für die BCVA bestand kein signifikanter Zusammenhang ( $p = 0,2572$ ). Die Befunde bestätigten sich auch in topografisch aufgelösten Analysen; insbesondere zeigte sich eine orts aufgelöste Assoziation zwischen rEZR und mesopischer retinaler Sensitivität (Koeffizient = 0,0065; 95 %-KI: 0,0026–0,0104;  $p < 0,0001$ ).

Die biologische Plausibilität der rEZR ergibt sich aus ihrer Abhängigkeit von der strukturellen Integrität und metabolischen Aktivität der mitochondrienreichen

Photorezeptorinnensegmente. Als kontinuierlich quantifizierbare und objektiv messbare SD-OCT-Metrik könnte die rEZR gegenüber etablierten, überwiegend qualitativ beurteilten EZ-Parametern potenziell Vorteile bei der Erfassung früher pathophysiologischer Veränderungen der äußeren Netzhaut bieten.

Die vorliegenden Ergebnisse belegen, dass sich die rEZR zu funktionellen Einschränkungen von AMD-Patienten assoziieren lassen kann – auch in Krankheitsstadien, in denen klassische Funktionstests, wie die BCVA, an diagnostische Limitationen stoßen. Die rEZR erscheint damit als potenzieller struktureller Biomarker und möglicher Endpunkt für Interventionsstudien. Ihre prognostische Aussagekraft im longitudinalen Verlauf sollte in weiterführenden Studien systematisch untersucht werden.

#### 1.6 Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung

Abràmoff MD, Garvin MK, Sonka M. Retinal imaging and image analysis. IEEE Rev Biomed Eng. 2010; 3: 169–208

Ardeljan D, Chan C-C. Aging is not a disease: distinguishing age-related macular degeneration from aging. Prog Retin Eye Res. 2013; 37: 68–89

Berkowitz BA, Podolsky RH, Childers KL, Burgoyne T, Rossi G de, Qian H, Roberts R, Katz R, Waseem R, Goodman C. Functional Changes Within the Rod Inner Segment Ellipsoid in Wildtype Mice: An Optical Coherence Tomography and Electron Microscopy Study. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2022; 63: 8

Birner K, Reiter GS, Steiner I, Deák G, Mohamed H, Schürer-Waldheim S, Gumpinger M, Bogunović H, Schmidt-Erfurth U. Topographic and quantitative correlation of structure and function using deep learning in subclinical biomarkers of intermediate age-related macular degeneration. Sci Rep. 2024; 14: 28165

Chandramohan A, Stinnett SS, Petrowski JT, Schuman SG, Toth CA, Cousins SW, Lad EM. Visual function measures in early and intermediate age-related macular degeneration. *Retina*. 2016; 36: 1021–1031

Chirco KR, Sohn EH, Stone EM, Tucker BA, Mullins RF. Structural and molecular changes in the aging choroid: implications for age-related macular degeneration. *Eye (Lond)*. 2017; 31: 10–25

Curcio CA. Soft Drusen in Age-Related Macular Degeneration: Biology and Targeting Via the Oil Spill Strategies. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018; 59: AMD160-AMD181

Drexler W, Sattmann H, Hermann B, ..., Fercher AF. Enhanced visualization of macular pathology with the use of ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol*. 2003; 121: 695–706

Dunbar HMP, Behning C, Abdirahman A, ..., Luhmann UFO. Repeatability and Discriminatory Power of Chart-Based Visual Function Tests in Individuals With Age-Related Macular Degeneration: A MACUSTAR Study Report. *JAMA Ophthalmol*. 2022; 140: 780–789

Ferris FL, Kassoff A, Bresnick GH, Bailey I. New Visual Acuity Charts for Clinical Research. *Am J Ophthalmol*. 1982; 94: 91–96

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

Finger RP, Schmitz-Valckenberg S, Schmid M, ..., Holz FG. MACUSTAR: Development and Clinical Validation of Functional, Structural, and Patient-Reported Endpoints in Intermediate Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmologica*. 2019; 241: 61–72

Fleckenstein M, Keenan TDL, Guymer RH, Chakravarthy U, Schmitz-Valckenberg S, Klaver CC, Wong WT, Chew EY. Age-related macular degeneration. *Nat Rev Dis Primers*. 2021; 7: 31

Gin TJ, Wu Z, Chew SKH, Guymer RH, Luu CD. Quantitative Analysis of the Ellipsoid Zone Intensity in Phenotypic Variations of Intermediate Age-Related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017; 58: 2079–2086

Grossniklaus HE, Nickerson JM, Edelhauser HF, Bergman LAMK, Berglin L. Anatomic alterations in aging and age-related diseases of the eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013; 54: ORSF23-7

Heier JS, Brown DM, Chong V, ..., Schmidt-Erfurth U. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2012; 119: 2537–2548

Heier JS, Lad EM, Holz FG, ..., Wykoff CC. Pegcetacoplan for the treatment of geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration (OAKS and DERBY): two multicentre, randomised, double-masked, sham-controlled, phase 3 trials. *Lancet*. 2023; 402: 1434–1448

Hoang QV, Linsenmeier RA, Chung CK, Curcio CA. Photoreceptor inner segments in monkey and human retina: mitochondrial density, optics, and regional variation. *Vis Neurosci*. 2002; 19: 395–407

Hogg RE, Chakravarthy U. Visual function and dysfunction in early and late age-related maculopathy. *Prog Retin Eye Res*. 2006; 25: 249–276

Inoue M, Morita S, Watanabe Y, Kaneko T, Yamane S, Kobayashi S, Arakawa A, Kadonosono K. Preoperative inner segment/outer segment junction in spectral-domain

optical coherence tomography as a prognostic factor in epiretinal membrane surgery. *Retina*. 2011; 31: 1366–1372

Jaiswal M, Haelterman NA, Sandoval H, Xiong B, Donti T, Kalsotra A, Yamamoto S, Cooper TA, Graham BH, Bellen HJ. Impaired Mitochondrial Energy Production Causes Light-Induced Photoreceptor Degeneration Independent of Oxidative Stress. *PLoS Biol*. 2015; 13: e1002197

Khanani AM, Patel SS, Staurengi G, ..., Jaffe GJ. Efficacy and safety of avacincaptad pegol in patients with geographic atrophy (GATHER2): 12-month results from a randomised, double-masked, phase 3 trial. *Lancet*. 2023; 402: 1449–1458

Kim YM, Kim JH, Koh HJ. Improvement of photoreceptor integrity and associated visual outcome in neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2012; 154: 164-173.e1

Laíns I, Miller JB, Park DH, ..., Husain D. Structural Changes Associated with Delayed Dark Adaptation in Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2017; 124: 1340–1352

Lanzetta P, Korobelnik J-F, Heier JS, ..., Wong TY. Intravitreal aflibercept 8 mg in neovascular age-related macular degeneration (PULSAR): 48-week results from a randomised, double-masked, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet*. 2024; 403: 1141–1152

Lee KE, Heitkotter H, Carroll J. Challenges Associated With Ellipsoid Zone Intensity Measurements Using Optical Coherence Tomography. *Transl Vis Sci Technol*. 2021; 10: 27

Lesmes LA, Jackson ML, Bex P. Visual Function Endpoints to Enable Dry AMD Clinical Trials. *Drug Discov Today Ther Strateg*. 2013; 10: e43-e50

Lim LS, Mitchell P, Seddon JM, Holz FG, Wong TY. Age-related macular degeneration. *The Lancet*. 2012; 379: 1728–1738

Litts KM, Messinger JD, Freund KB, Zhang Y, Curcio CA. Inner Segment Remodeling and Mitochondrial Translocation in Cone Photoreceptors in Age-Related Macular Degeneration With Outer Retinal Tubulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015; 56: 2243–2253

Litts KM, Zhang Y, Freund KB, Curcio CA. Optical coherence tomography and histology of age-related macular degeneration support mitochondria as reflectivity sources. *Retina*. 2018; 38: 445–461

Liu J, Li X, Wei Q, Xu J, Ding D. Semi-Supervised Keypoint Detector and Descriptor for Retinal Image Matching

Maheshwary AS, Oster SF, Yuson RMS, Cheng L, Mojana F, Freeman WR. The association between percent disruption of the photoreceptor inner segment-outer segment junction and visual acuity in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2010; 150: 63-67.e1

Owsley C, Huisinigh C, Jackson GR, ..., McGwin G. Associations between abnormal rod-mediated dark adaptation and health and functioning in older adults with normal macular health. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014; 55: 4776–4789

Padovani-Claudio DA, Ramos CJ, Capozzi ME, Penn JS. Elucidating glial responses to products of diabetes-associated systemic dyshomeostasis. *Prog Retin Eye Res*. 2023; 94: 101151

Pappuru RR, Ouyang Y, Nittala MG, Hemmati HD, Keane PA, Walsh AC, Sadda SR. Relationship between outer retinal thickness substructures and visual acuity in eyes with dry age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011; 52: 6743–6748

Peterson CL, Yap CL, Tan TF, ..., Tan ACS. Monocular and Binocular Visual Function Assessments and Activities of Daily Living Performance in Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmol Retina*. 2024; 8: 32–41

Pfau M, Jolly JK, Wu Z, Denniss J, Lad EM, Guymer RH, Fleckenstein M, Holz FG, Schmitz-Valckenberg S. Fundus-controlled perimetry (microperimetry): Application as outcome measure in clinical trials. *Prog Retin Eye Res*. 2021; 82: 100907

Pilotto E, Benetti E, Convento E, Guidolin F, Longhin E, Parrozzani R, Midena E. Microperimetry, fundus autofluorescence, and retinal layer changes in progressing geographic atrophy. *Can J Ophthalmol*. 2013; 48: 386–393

Quellec G, Lee K, Dolejsi M, Garvin MK, Abramoff MD, Sonka M. Three-dimensional analysis of retinal layer texture: identification of fluid-filled regions in SD-OCT of the macula. *IEEE Trans Med Imaging*. 2010; 29: 1321–1330

Röhlig M, Prakasam RK, Stüwe J, Schmidt C, Stachs O, Schumann H. Enhanced Grid-Based Visual Analysis of Retinal Layer Thickness with Optical Coherence Tomography. *Information*. 2019; 10: 266

Sallo FB, Rechtman E, Peto T, Stanescu-Segall D, Vogt G, Bird AC, Fitzke FW. Functional aspects of drusen regression in age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2009; 93: 1345–1350

Saßmannshausen M, Behning C, Isselmann B, Schmid M, Finger RP, Holz FG, Schmitz-Valckenberg S, Pfau M, Thiele S. Relative ellipsoid zone reflectivity and its

association with disease severity in age-related macular degeneration: a MACUSTAR study report. *Sci Rep.* 2022; 12: 14933

Shah N, Dakin SC, Redmond T, Anderson RS. Vanishing Optotype acuity: repeatability and effect of the number of alternatives. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2011; 31: 17–22

Sheth S, Dabir S, Natarajan S, Mhatre A, Labauri N. Spectral domain-optical coherence tomography study of retinas with a normal foveal contour and thickness after retinal detachment surgery. *Retina.* 2010; 30: 724–732

Smith RT, Sohrab MA, Pumariega N, Chen Y, Chen J, Lee N, Laine A. Dynamic soft drusen remodelling in age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol.* 2010; 94: 1618–1623

Stahl A. The Diagnosis and Treatment of Age-Related Macular Degeneration. *Dtsch Arztebl Int.* 2020; 117: 513–520

Staurengi G, Sadda S, 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

Steinmetz JD, Bourne RRA, Briant PS, ..., Vos T. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the Right to Sight: an analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet Global Health.* 2021; 9: e144-e160

Tao LW, Wu Z, Guymer RH, Luu CD. Ellipsoid zone on optical coherence tomography: a review. *Clin Exp Ophthalmol.* 2016; 44: 422–430

Terheyden JH, Finger RP, Schmitz-Valckenberg S, ..., Holz FG. MACUSTAR: Entwicklung und klinische Validierung von funktionellen, strukturellen und patientenberichteten Endpunkten bei intermediärer altersabhängiger Makuladegeneration. *Ophthalmologe*. 2019; 116: 1186–1193

Terheyden JH, Holz FG, Schmitz-Valckenberg S, ..., Finger RP. 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, Isselmann B, Pfau M, Holz FG, Schmitz-Valckenberg S, Wu Z, Guymer RH, Luu CD. Validation of an Automated Quantification of Relative Ellipsoid Zone Reflectivity on Spectral Domain-Optical Coherence Tomography Images. *Transl Vis Sci Technol*. 2020; 9: 17

Thiele S, Nadal J, Pfau M, Saßmannshausen M, Fleckenstein M, Holz FG, Schmid M, Schmitz-Valckenberg S. Prognostic value of intermediate age-related macular degeneration phenotypes for geographic atrophy progression. *Br J Ophthalmol*. 2021; 105: 239–245

Wakabayashi T, Fujiwara M, Sakaguchi H, Kusaka S, Oshima Y. Foveal microstructure and visual acuity in surgically closed macular holes: spectral-domain optical coherence tomographic analysis. *Ophthalmology*. 2010; 117: 1815–1824

Wong WL, Su X, Li X, Cheung CMG, Klein R, Cheng C-Y, 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: e106-16

Wood LJ, Jolly JK, Buckley TM, Josan AS, MacLaren RE. Low luminance visual acuity as a clinical measure and clinical trial outcome measure: a scoping review. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2021; 41: 213–223

Wu Z, Ayton LN, Guymer RH, Luu CD. Relationship between the second reflective band on optical coherence tomography and multifocal electroretinography in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013; 54: 2800–2806

Wu Z, Fletcher EL, Kumar H, Greferath U, Guymer RH. Reticular pseudodrusen: A critical phenotype in age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res*. 2021: 101017

Wu Z, Guymer RH, Finger RP. Low luminance deficit and night vision symptoms in intermediate age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2016; 100: 395–398

Yordi S, Cakir Y, Kalra G, Cetin H, Hu M, Abraham J, Reese J, Srivastava SK, Ehlers JP. Ellipsoid Zone Integrity and Visual Function in Dry Age-Related Macular Degeneration. *J Pers Med*. 2024; 14

## 2. Veröffentlichungen

Dieser Publikationsdissertation liegt die folgende, unabhängig begutachtete Veröffentlichung zugrunde:

Liermann YN, Behning C, Isselmann B, ..., Thiele S. Ellipsoid zone reflectivity as a functional imaging biomarker for age-related macular degeneration: a MACUSTAR study report. Sci Rep. 2025; 15: 20093

<https://doi.org/10.1038/s41598-025-00735-7>

### 3. Erklärung zum Eigenanteil

Die vorliegende Arbeit wurde an der Klinik für Augenheilkunde des Universitätsklinikums Bonn unter Betreuung von Priv.-Doz. Dr. med. Sarah Thiele durchgeführt.

Zu Beginn erfolgten durch den Autor eine systematische Literaturrecherche und die Ausarbeitung der zentralen Fragestellung einschließlich der Struktur-Funktions-Hypothese. Auf dieser Basis definierte der Autor – in enger Abstimmung mit Priv.-Doz. Dr. med. Sarah Thiele – das Analysekonzept mit Schwerpunkt auf der präzisen räumlichen Alignierung von strukturellen SD-OCT-Informationen und funktionellen Messdaten.

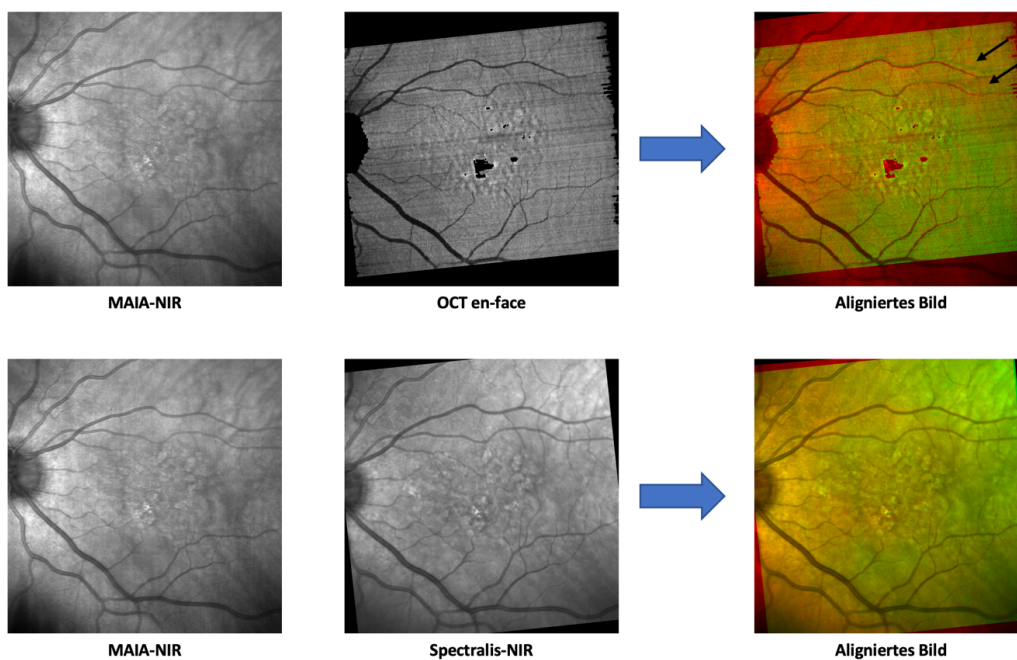
Der Zugriff auf die für die Analyse benötigten Datensätze erfolgte über das im MACUSTAR-Konsortium etablierte Antragsverfahren („Data Access and Publication Proposal“). Die hierzu erforderlichen Anträge, einschließlich der Formulierung der wissenschaftlichen Zielsetzungen und der konkret benötigten Datenspezifikation, wurden vom Autor eigenständig erstellt und nach Begutachtung genehmigt. Die Datenerhebung selbst fand gemäß Studienprotokoll durch zertifiziertes Studienpersonal an den beteiligten Zentren statt.

Der Autor plante, spezifizierte und evaluierte den Registrierungs-Workflow zur topografisch korrekten Überlagerung der funktionellen Daten mit strukturellen Referenzbildern. Im Vorfeld wurde die Eignung alternativer Referenzbilder systematisch geprüft, insbesondere en-face-Projektionen aus SD-OCT-Volumenscans (maximale Intensitätsprojektion entlang der A-Scans). Obwohl in der Literatur die hohe Präzision solcher Projektionen für die Bildregistrierung diskutiert wird, erwiesen sich in der vorliegenden Analyse die konfokalen Spectralis-NIR-Aufnahmen als überlegen (vgl. Pfau et al., 2021). **Abb. 3** illustriert dies exemplarisch.

Die technische Implementierung der spezifizierten Arbeitsschritte erfolgte mit Unterstützung von Herrn Ben Isselmann, M.Sc., wissenschaftlicher Mitarbeiter der Arbeitsgruppe. Der Autor unterstützte hierbei die methodische Feinspezifikation des Workflows (Parameterabstimmung, Akzeptanzkriterien), prüfte fortlaufend Zwischenstände und führte eine vollständige manuelle Validierung der Registrierung aller Fälle durch.

Die statistischen Auswertungen wurden in Zusammenarbeit mit Charlotte Behning, Ph.D. (Institut für Medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie, IMBIE), durchgeführt. Der Autor war inhaltlich an der Analyseplanung beteiligt, indem er den klinischen Bezug herstellte, die Relevanz von Endpunkten und Kovariaten mitdefinierte, Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen anregte und die Resultate klinisch interpretierte. Die Modellierung und Programmierung wurden statistisch umgesetzt (Charlotte Behning, Ph.D.); der Autor übernahm kritische Ergebnisprüfungen und die konsistente Integration der Resultate in das Manuskript — in Abstimmung mit Priv.-Doz. Dr. med. Sarah Thiele.

Das Manuskript der Veröffentlichung wurde vom Autor entworfen und bis zur finalen Version geführt. Koautorinnen und Koautoren, einschließlich Mitgliedern des MACUSTAR-Konsortiums, trugen durch kritisches Gegenlesen und sachliche Anmerkungen bei; die Rückmeldungen wurden vom Autor zusammengeführt und in eine konsistente Darstellung überführt.



**Abb. 3.:** Vergleich der MAIA-NIR-Aufnahme mit zwei strukturellen Referenzen: oben Überlagerung mit einem aus dem Volumendatensatz der optischen Kohärenztomographie generierten en-face-Bild; unten Registrierung anhand des konfokalen Spectralis-NIR-Bildes. Die rechts dargestellten Farbkanäle zeigen die Registrierungsgüte: oben weisen zwei markierte vaskuläre Abweichungen (schwarze Pfeile) auf eine unzureichende räumliche Übereinstimmung hin; unten belegt die vollständige Kongruenz der Gefäßverläufe eine hohe räumliche Genauigkeit.

## 4. Danksagung

Diese Arbeit ist nicht nur das Ergebnis wissenschaftlicher Analyse, sondern auch Ausdruck zahlreicher Gespräche, wertvoller Anregungen und stetiger Unterstützung auf vielen Ebenen.

Mein besonderer Dank gilt Frau Priv.-Doz. Dr. med. Sarah Thiele für Ihre verlässliche Begleitung, ihre inspirierende wissenschaftliche Führung und das Vertrauen, mit dem sie mir Eigenverantwortung und Raum zur Entwicklung überlassen hat.

Ebenso danke ich Frau Priv.-Doz. Dr. med. Marlene Saßmannshausen für ihre wertvolle Betreuung im Rahmen meiner Promotion sowie Herrn Prof. Dr. med. Frank G. Holz für die Möglichkeit, diese Arbeit an der Universitäts-Augenklinik Bonn durchzuführen – in einer Umgebung, die wissenschaftliches Denken fördert und fordert.

Ich danke allen Koautorinnen und Koautoren für die kollegiale Zusammenarbeit und die konstruktiven Beiträge auf dem Weg zur Veröffentlichung. Mein besonderer Dank gilt Ben Isselmann, M.Sc., für die technische Umsetzung der Bildanalysen sowie Charlotte Behning, Ph.D., für die maßgebliche Unterstützung bei den statistischen Analysen und der analytischen Qualitätssicherung.

Dem MACUSTAR-Konsortium danke ich für die Möglichkeit, auf ein sorgfältig erhobenes und qualitativ hochwertiges Studiendatenset zurückgreifen zu dürfen, das die Grundlage dieser Arbeit bildet.

Mein tief empfundener Dank gilt schließlich meiner Familie und meinen Freunden – für ihre Geduld, ihr Verständnis, ihr offenes Ohr und ihre stille, aber kraftvolle Präsenz, die mir über den gesamten Zeitraum hinweg Rückhalt und Motivation gegeben hat.