

**Klassifikation und Progression von Randbereichen geographischer
Atrophieareale in der Spectral-Domain optischen
Kohärenztomographie**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Sebastian Kosanetzky
aus Siegburg
2015

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. Frank G. Holz
2. Gutachter: Prof. Dr. Götz Schade

Tag der Mündlichen Prüfung: 10. August 2015

Aus der Universitäts-Augenklinik Bonn
Direktor Herr Prof. Dr. med. F.G. Holz

Inhaltsverzeichnis

1.	Abkürzungsverzeichnis.....	6
2.	Einleitung.....	7
3.	Wissensstand und Fragestellung.....	9
3.1	Epidemiologie.....	9
3.2	Risikofaktoren.....	9
3.3	Anatomie, Physiologie und Alterung der äußeren Netzhaut.....	10
3.3.1	Neuroretina / Photorezeptoren.....	11
3.3.2	Retinales-Pigmentepithel (RPE).....	12
3.3.3	Bruch-Membran.....	13
3.3.4	Aderhaut	14
3.4	Klinische Manifestationen.....	14
3.5	Therapie.....	16
3.6	Geographische Atrophie.....	16
3.6.1	Pathogenese.....	16
3.6.2	Bildgebung.....	18
3.6.3	Sehfunktion.....	19
3.6.4	Progression und Morphologie von geographischen Atrophien.....	19
3.7	Fragestellung.....	20
4.	Methodik.....	22
4.1	Patienten.....	22
4.2	Methoden.....	23
4.2.1	cSLO und SD-OCT.....	23
4.2.2	Heidelberger Eye Explorer.....	24
4.2.3	Aufnahme der Bilder:.....	24
4.3	Analyse der Bilder.....	25

4.3.1	Identifikation der Banden.....	25
4.3.2	Klassifikation der Randtypen.....	26
4.3.3	Bestimmung der lateralen GA-Ausbreitung.....	28
4.3.4	Berechnung der Progressionswerte:.....	29
4.4	Statistik.....	30
5.	Ergebnisse.....	31
5.1	Patientengut / Datensatz.....	31
5.2	Klassifikation der Randtypen	31
5.2.1	Reliabilität der Klassifikation.....	31
5.2.2	Verteilung der Klassifikationsgruppen.....	31
5.2.3	Homogenität der Klassifikation an einem Auge.....	32
5.2.4	Veränderung der Klassifikation über die Zeit.....	34
5.2.5	Abhängigkeit der Klassifikation von der Position im Auge.....	35
5.3	Bestimmung der lateralen GA-Ausbreitung.....	35
5.3.1	Reliabilität der Messung.....	35
5.3.2	Verteilung der Progressionswerte.....	36
5.3.3	Abhängigkeit der Progression von der Position des Randes.....	36
5.4	Zusammenhang zwischen Klassifikation und Progression.....	37
5.4.1	Vergleich aller Ränder unabhängig von ihrer Position.....	37
5.4.2	Vergleich der Ränder gruppiert nach ihrer Position.....	40
5.4.3	Unterschiede im Erwartungswert für splitting1 und splitting2.....	42
6.	Diskussion.....	43
6.1	Besonderheit der statistischen Betrachtungsweise.....	44
6.2	Progression der Randbereiche.....	45
6.2.1	Verteilung der Progressionswerte.....	45
6.2.2	Fehlerquellen und Reliabilität der Progressionsmessung.....	48
6.3	Klassifikation der Randtypen.....	49
6.3.1	Entwicklung der Klassifikation.....	49

6.3.2	Reliabilität der Klassifikation.....	51
6.3.3	Verteilung, Homogenität und Veränderung der Klassifikation über die Zeit.....	52
6.4	Abhängigkeit der Progression.....	52
6.4.1	Unterschiede zwischen splitting1 und splitting2.....	53
6.5	Weitere Limitierungen der Aussagekraft	54
6.5.1	Länge der Verläufe.....	54
6.5.2	Optische Artefakte.....	55
6.6	Verbindung zu histopathologischen Befunden.....	55
6.7	Schlussfolgerung.....	57
7.	Zusammenfassung.....	59
8.	Literaturverzeichnis.....	60
9.	Danksagung.....	72

1. Abkürzungsverzeichnis

A2E	N-Retinylden-N-Retinyl-Äthanolamin
AMD	Altersbedingte Makuladegeneration
ANOVA	Analysis Of Variance
BLD	Basal Laminar Deposits
CNV	Choroidale Neovaskularisation
cSLO	confocal Scanning Laser Ophthalmoscopy
ELM	External Limiting Membrane
FAF	Fundusautofluoreszenz
FAM	Fundus Autofluorescence in Age-related Macular Degeneration
GA	Geographische Atrophie
HRA	Heidelberger Retina Angiograph
IPRL	Interface of the inner and outer segments of the Photoreceptor Layer
OCT	Optische Kohärenztomographie
ONL	Outer Nuclear Layer
RPE	Retinales Pigmentepithel
SD-OCT	Spectral Domain Optical Coherence Tomography
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor

2. Einleitung

Bei der altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) handelt es sich um eine chronisch-progrediente Erkrankung des Auges, bei welcher der Komplex aus Netzhaut, Pigmentepithel, Bruch-Membran und Aderhaut im zentralen Netzhautbereich betroffen ist. Für das Auftreten der AMD sind wahrscheinlich sowohl genetische als auch umweltbedingte Faktoren verantwortlich (Ambati et al., 2003; Scholl et al., 2007). Etwa 30 Millionen Menschen weltweit und ca. 4,5 Millionen Menschen in Deutschland sind von dieser Erkrankung betroffen (Holz et al., 2006). Epidemiologische Studien weisen auf einen exponentiellen Anstieg von Prävalenz und Inzidenz der AMD jenseits des 50. Lebensjahres hin (Klein et al., 2007). So weisen über die Hälfte der 65jährigen Menschen in Europa bereits pathologische oder AMD-verdächtige Fundusbefunde auf (Augood et al., 2006). Da die Lebenserwartung in den Industrienationen von Jahr zu Jahr steigt und die Gruppe der über 85jährigen die am schnellsten wachsende Bevölkerungsgruppe darstellt (Christensen et al., 2009), ist in Zukunft mit einer Zunahme der Betroffenen zu rechnen.

Die Erkrankung macht sich bemerkbar durch eine Beeinträchtigung des Sehvermögens. Die Sehstörung beginnt meist damit, dass die Betroffenen gerade Linien als gebogen und verzerrt wahrnehmen. Im weiteren Verlauf können zentrale Gesichtsfeldausfälle auftreten, welche alltägliche Sehleistungen, wie das Lesen oder das Erkennen von Gesichtern, stark beeinträchtigen oder unmöglich machen (Göbel, 2010). Die AMD ist dabei in den Industrienationen heute die häufigste Ursache für den Verlust des zentralen Sehens (Attebo et al., 1996; Holz et al., 2007; Klein et al., 1995). Zu einer vollständigen Erblindung führt die AMD in der Regel jedoch nicht, da die peripheren Netzhautbereiche meist ausgespart bleiben. Der Verlust des zentralen Sehvermögens hat jedoch meist eine Einschränkung der selbstständigen Lebensführung und eine erhebliche Einbuße von Lebensqualität zur Folge (Finger et al., 2007; Holz et al., 2006). So bestehen bei einer visuellen Beeinträchtigung auch häufig depressive Begleiterkrankungen (Brody et al., 2001). Für 80 % des schweren Sehverlustes bei AMD ist die neovaskuläre (exsudative) Spätform verantwortlich, die sogenannte choroidale Neovaskularisation (CNV) (Ferris et al., 1984; Klein et al., 2004). Für diese Spätform der AMD steht mittlerweile eine wirksame Therapie in Form intravitreal applizierter VEGF-(Vascular endothelial growth factor)-Hemmstoffe zur Verfügung.

Die für 20 % der Sehverluste bei AMD verantwortliche trockene Spätform der AMD, die sogenannte „geographischen Atrophie“ (GA), ist bisher pathophysiologisch nur unvollständig verstanden und noch nicht effektiv therapierbar. Sie ist durch einen konsekutiven Untergang von Photorezeptoren, retinalem Pigmentepithel (RPE) und choroidalen Gefäßen gekennzeichnet (Green und Enger, 1993). Funduskopisch ergibt sich dadurch ein landkartenartiges Bild von variabel geformten depigmentierten atrophischen Arealen, welche dieser Form der AMD ihren Namen geben.

Die atrophischen Areale auf der Netzhaut sind gut mit den heutigen bildgebenden Techniken der Fundus-Autofluoreszenz (FAF) und optischen Kohärenztomographie (OCT) darzustellen und zu untersuchen. Auch das Fortschreiten der Atrophien über die Zeit lässt sich dank genauem Abgleich von Erst- und Folgeaufnahmen darstellen. Viele Studien haben sich daher bereits mit der Berechnung von Progressionswerten für die Atrophien beschäftigt und nach Faktoren gesucht, welche die Progression beeinflussen (Holz et al., 2007; Klein et al., 2008; Lindblad et al., 2009; Sunnes et al., 2007).

Auch die vorliegende Arbeit hat zum Ziel, morphologische Besonderheiten im Randbereich von Geographischen Atrophien zu klassifizieren und die Verbindung zur Progression der Randbereiche zu untersuchen.

3. Wissensstand und Fragestellung

3.1 Epidemiologie

Um eine Aussage über die Häufigkeit der AMD zu treffen, wurden in verschiedenen Ländern der Welt populationsbasierte Studien zur Prävalenz der frühen und späten AMD durchgeführt (Klein et al., 1999). Die Ergebnisse dieser Studien sind jedoch nicht einheitlich. Die Ursachen hierfür könnten unterschiedliche Kriterien in der Krankheitsdefinition oder verschiedene Erhebungsmethoden sein (Bird et al., 1995, Göbel, 2010). Bei allen Studien und allen ethnischen Gruppen zeigte sich jedoch eine positive Korrelation der AMD-Prävalenz mit dem Lebensalter (Ho et al., 2011).

Smith et al. fassten 2001 die Daten von drei großen Studien zusammen, welche einheitlichen Kriterien verwandten (Beaver Dam Eye-Study, Rotterdam Study, Blue Mountains Eye Study). Unter 55 Jahren waren dabei keine Fälle einer späten AMD zu beobachten gewesen. Bei 55 – 64jährigen lag die Prävalenz einer späten AMD bei 0,21 % und stieg ab dem 75. Lebensjahr steil an bis auf 13,05 % bei über 85jährigen. Bei der Verteilung der Prävalenz der Subtypen der AMD zeigte sich, dass mit zunehmenden Lebensalter zunächst die Prävalenz der rein neovaskulären AMD anstieg, gefolgt von der reinen geographischen Atrophie. Zuletzt stieg die Prävalenz der Mischformen an. Patienten mit einer reinen GA sind demnach im Schnitt älter als jene mit einer reinen CNV. Klein et al. konnten 2007 sogar zeigen, dass die GA bei über 85jährigen viermal häufiger auftritt als die neovaskuläre AMD.

Die Prävalenz einer frühen Form der AMD liegt dabei deutlich höher. Nach Ho et al. 2011 beträgt die Gesamtprävalenz der frühen AMD bei Kaukasiern unter 55 Jahre etwa 4 %, ab 75 Jahren etwa 24 %. Die durchschnittliche Lebenserwartung bei Geburt ist von 1990 bis 2010 für Männer von 72,1 auf 78,1 Jahre und für Frauen von 78,6 auf 83,1 Jahre angestiegen (WHO Health Data, 2013). Durch diesen Zugewinn an Lebensjahren ist in Zukunft mit einer deutlichen Zunahme des Auftretens der AMD und insbesondere mit einem steigenden Anteil der geographischen Atrophien zu rechnen.

3.2 Risikofaktoren

Neben dem steigenden Alter und den damit einhergehenden Alterungsprozessen werden noch weitere Risikofaktoren für das Auftreten und die Progression der AMD diskutiert. Es ist anzunehmen, dass sowohl genetische als auch umweltbedingte

Faktoren einen Einfluss auf die Entwicklung einer AMD haben. Gesicherter Risikofaktor für das Auftreten einer AMD ist eine aktuelle oder zurückliegende Raucheranamnese. Nach einer Studie von Seddon et al. haben Raucher ein 30 % erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer AMD jedweden Subtyps (Seddon et al., 2007). Ein weiterer umweltbedingter Risikofaktor ist ein erhöhter Body-Mass-Index (BMI). Mehrere Studien zeigten ein höheres Risiko für das Auftreten einer frühen und späten AMD bei übergewichtigen und adipösen Menschen (AREDS, 2000; Fraser-Bell et al., 2008; Smith et al., 1998). Der Zusammenhang zwischen Hypertonie und AMD ist weniger deutlich. Epidemiologische Studien liefern hier widersprüchliche Ergebnisse (Ho et al., 2011). Die choroidale Neovaskularisation scheint jedoch mit einem erhöhtem Blutdruck assoziiert zu sein (Hyman et al., 2000; Klein et al., 2003).

Neben den Umweltfaktoren scheinen auch genetische Determinanten eine wichtige Rolle zu spielen. Durch mehrere Zwillingsstudien kann der genetische Einfluss auf das AMD-Risiko sogar auf 46-71 % geschätzt werden (Seddon et al., 2005). 2005 wurde eine starke Assoziation von verschiedenen Varianten des CFH-Gens (complement factor H) mit der AMD entdeckt (Edwards et al., 2005; Klein et al., 2005). Zusätzlich wurden auch zu drei weiteren Genen des alternativen Weges des Komplementsystems Assoziationen festgestellt und damit die Bedeutung des Komplementsystems für die Entstehung der AMD bestärkt (Fagerness et al., 2009; Gold et al., 2006; Maller et al., 2007). Als weitere hauptverantwortliche Gene wurden schließlich auf Chromosom 10 die benachbarten Gene ARMS2 und HTRA1 entdeckt (Rivera et al., 2005; Yang et al., 2006). Hier ist bisher noch unklar, welche Rolle die Genprodukte genau spielen.

3.3 Anatomie, Physiologie und Alterung der äußeren Netzhaut

Die positive Korrelation der Prävalenz der AMD mit dem steigenden Lebensalter legt nahe, dass die Pathogenese der AMD mit den Alterungsprozessen von Retina und retinalem Pigmentepithel zusammenhängt. Altersabhängige Veränderungen der Netzhaut sind ab dem 5. bis 6. Lebensjahrzehnt nachzuweisen und zeigen starke interindividuelle Unterschiede (Boulton, 2011). Um ein Verständnis für die pathophysiologischen Vorgänge zu bekommen, sollen im Folgenden die anatomischen Strukturen näher beschrieben und jeweils im Anschluss auf die Alterungserscheinungen eingegangen werden.

3.3.1 Neuroretina / Photorezeptoren

Die Netzhaut (Retina), welche neben der Lederhaut (Sclera) und Aderhaut (Choroidea) die dritte und innerste Hülle des menschlichen Auges darstellt, besteht aus mehreren Schichten von spezialisierten Nervenzellen (Abbildung 1). In ihrer äußersten Schicht, zur Aderhaut hin gelegen und von dieser durch das RPE getrennt, befinden sich die eigentlichen Sinneszellen, die lichtempfindlichen Photorezeptoren, welche sich in Stäbchen und Zapfen unterteilen lassen. Die insgesamt etwa 6 Millionen Zapfen liegen vorwiegend im Zentrum der Netzhaut und dienen der Farberkennung (photopisches Sehen). Die ungefähr 120 Millionen Stäbchen liegen hauptsächlich in der Peripherie, weisen eine stärkere Lichtempfindlichkeit auf und dienen dem Wahrnehmen von Helligkeitsunterschieden (skotopisches Sehen)(Lüllmann-Rauch, 2003).

Nach lichtinduzierter Erregung der Photorezeptor-Zellen werden die Aktionspotentiale durch komplizierte Verschaltungen an die bipolaren Zellen, Ganglienzellen, horizontalen und amakrinen Zellen der inneren Netzhautschichten weitergegeben und schließlich über die Axone der Ganglienzellen, die in ihrer Gesamtheit den Nervus opticus bilden, zur Sehrinde des Großhirns weitergeleitet (Lüllmann-Rauch, 2003).

Mit steigendem Alter nimmt die Dicke der Neuroretina nachweisbar ab (Alamouti und Funk, 2003; Eriksson und Alm, 2009), was mit einem Verlust von retinalen Ganglienzellen einhergeht (Cavalotti et al., 2004). Auch die Dichte der Photorezeptoren

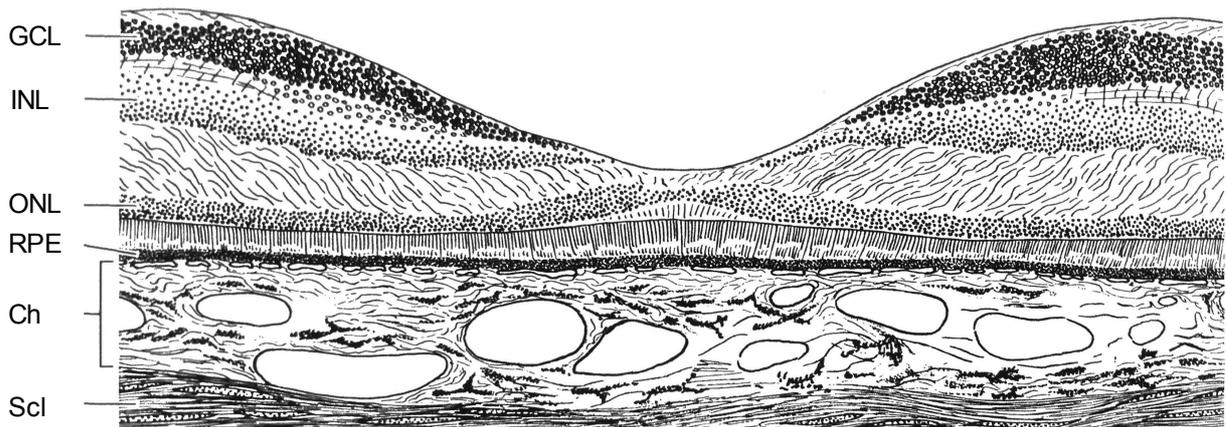


Abbildung 1: Netzhautschichten im Bereich der Fovea centralis. GCL, Ganglienzellschicht. INL, innere nukleäre Schicht. ONL, äußere nukleäre Schicht. RPE, retinales Pigmentepithel. Ch, Choroidea. Scl, Sclera. Vergr. ca. 40fach (Lüllmann-Rauch, 2003).

nimmt ab, wobei die Stäbchen empfindlicher auf die Alterung reagieren und stärker vom Untergang betroffen sind als die Zapfen. Dieser Unterschied ist vor allem in der Fovea zu beobachten, in deren Bereich die Anzahl der Zapfen überraschend stabil bleibt, wohingegen die Stäbchendichte mit der Zeit abnimmt (Curcio et al., 1993). Zusätzlich zum Zellverlust ist auch eine Abnahme der Synapsen und des Proteingehaltes der Neuroretina beobachtet worden (Cavalotti et al., 2004).

3.3.2 Retinales-Pigmentepithel (RPE)

Das retinale Pigmentepithel besteht aus einer einlagigen Zellschicht hexagonaler, streng polarisierter, postmitotischer Zellen, welche mit ihrer Basallamina fest auf der Bruch-Membran sitzen und am apikalen Pol mit ihren Mikrovilli die Spitzen der Rezeptorzellfortsätze umfassen (Lommatzsch et al., 2011). Jede Pigmentepithelzelle umgibt hierbei mehrere hundert Außensegmente. Untereinander sind die Epithelzellen durch zahlreiche Haftkomplexe verbunden und bilden damit einen Teil der Schranke zwischen der Retina und den fenestrierten Kapillaren der Choroidea. Im apikalen Zytoplasma enthalten die RPE-Zellen zahlreiche melanhaltige Vesikel, welche Licht im Bereich von 400-800 nm absorbieren und dadurch die Lichtreflexion verhindern (Göbel, 2010; Spalton und Marshall 1996). Zudem absorbiert das RPE hierdurch überschüssige Lichtenergie und vermindert die Bildung von Radikalen durch Photooxidation (Strauß, 2009). Die Zellen des RPE phagozytieren täglich eine Vielzahl von verbrauchten Membranscheibchen, welche von den Außensegmenten der Photorezeptoren abgegeben werden. Die Abbauprodukte werden dabei entweder zur Wiederverwertung an die Photorezeptoren abgegeben oder nach Diffusion durch die Bruch-Membran durch die Kapillaren der Choroidea abtransportiert (Lommatzsch et al., 2011). Das RPE bildet somit mit den Photorezeptoren eine funktionelle Einheit und ist für die normale Funktion der Photorezeptoren unerlässlich. So gehen bei einer Atrophie des RPE auch die korrespondierenden Photorezeptoren zugrunde (Maguire und Vine, 1986). Neben Phagozytose und Lichtabsorption hat das RPE noch weitere wichtige Aufgaben wie die Aufrechterhaltung der Blut-Retina-Schranke, Teilnahme am Vitamin-A-Kreislauf und Vermittlung des Stoffaustausches zwischen Netzhaut und Blut (Boulton, 2011). Die Gesamtzahl der Zellen des retinalen Pigmentepithels nimmt mit zunehmendem Alter parallel zum Verlust der Photorezeptorzellen um etwa 0,3 % pro Jahr ab (Panda-Jonas

et al., 1996). Da die postmitotischen RPE-Zellen sich während des ganzen Lebens nicht mehr teilen, werden die entstehenden Lücken durch eine horizontale Vergrößerung der verbleibenden Zellen ausgefüllt (Feeney-Burns et al., 1984). Hierdurch steigt die funktionale Belastung der einzelnen Zellen deutlich an (Göbel, 2010). Das RPE weist aufgrund der hohen Stoffwechselaktivität eine hohe Anzahl an Mitochondrien auf, welche mit zunehmendem Alter eine signifikante Abnahme von Anzahl und Fläche aufweisen (Feher et al., 2006). Oxidative Schäden an der mitochondrialen DNA in Verbindung mit gestörten Reparaturmechanismen führen zu einer zunehmenden mitochondrialen Dysfunktion (Karunadharmar et al., 2010). Dies führt zu einem beeinträchtigten Stoffwechsel in den gealterten RPE-Zellen. Während der gesamten Lebensspanne akkumulieren zudem sogenannte Lipofuszingranula im mittleren bis basalen Zytoplasma der RPE-Zellen (Hogan et al., 1971). Lipofuszin wird mikroskopisch als gelb-braunes Pigment sichtbar (Lüllmann-Rauch, 2003). Die Lipofuszinakkumulation ist ein allgemeines Merkmal der Zellalterung und findet sich neben den RPE-Zellen auch in alternden Herzmuskel- & Nervenzellen (Sparrow und Boulton, 2005; Yin, 1996). Im RPE entstehen die Lipofuszingranula wahrscheinlich bei der Phagozytose der Membranscheibchen aus den Photorezeptor-Außensegmenten. Auf die Bedeutung des Lipofuszin für die Pathogenese der AMD wird in Kapitel 3.6.1 näher eingegangen.

3.3.3 Bruch-Membran

Als Bruch-Membran wird die interstitielle Schicht zwischen der Choriokapillaris und dem retinalen Pigmentepithel bezeichnet. Aufgebaut ist diese aus einem Netz elastischer Fasern, welches nach innen und außen von einem Netz aus Kollagenfibrillen umlagert ist (Lommatzsch et al., 2011). Die Basallamina der Choriokapillaris und des RPE bilden nach außen und innen die Begrenzung der Bruch-Membran, so dass sich elektronenmikroskopisch fünf Schichten erkennen lassen (Booij et al., 2010). Die Bruch-Membran erfüllt die Funktion einer semipermeablen Diffusionsbarriere. Durch sie hindurch gelangen Nährstoffe von der Choriokapillaris zum RPE und den Photorezeptoren und in der Gegenrichtung Abbauprodukte von der Netzhaut in die Aderhaut, von wo sie abtransportiert werden. Ist die Bruch-Membran im jungen Auge an ihrer dünnsten Stelle etwa 2 µm dick (Marshall et al., 1998), so weist sie im Alter durch die lebenslange Ablagerung von Debris eine zunehmende Dicke auf. Zusätzlich kommt

es durch Kollagenvernetzungen und Kalzifizierung der elastischen Schicht zu einer Brüchigkeit und Abnahme der Permeabilität der Bruch-Membran (Booij et al., 2010). Dies führt zu einer Abnahme der Elastizität und Zunahme des Diffusionswiderstandes (Fisher, 1987; Moore et al., 1995). Fisher errechnete 1982, dass theoretisch bei Erreichen des 130. Lebensjahres kein Durchfluss durch die Bruch-Membran mehr möglich sein dürfte.

3.3.4 Aderhaut

Die Choroidea (Aderhaut) besteht aus einem System schichtartig übereinander liegender Blutgefäße. Die innerste Schicht wird dabei von der Choriokapillaris gebildet, welche aus einem flachen Netz weitlumiger fenestrierter Kapillaren besteht (Lüllmann-Rauch, 2003). Hierdurch wird eine Diffusion von kleinen Molekülen und Flüssigkeit ermöglicht und so die Ernährung des RPE und der äußeren Netzhautschichten sicher gestellt. Im Alter kommt es zu einer Reduktion von Anzahl und Gefäßdurchmesser der choroidalen Kapillaren, was mit einer Aufweitung der interkapillären Räume einhergeht (Olver et al., 1990). Die Dicke der gesamten Aderhaut nimmt mit dem Alter ab (Ramrattan et al., 1994). Entwickelt sich im Rahmen einer AMD eine choroidale Neovaskularisation, so sind es die Gefäße der Choriokapillaris, welche proliferieren.

3.4 Klinische Manifestationen

Die altersabhängige Makuladegeneration weist ein sehr heterogenes Bild der klinischen Manifestationsformen auf. Dies wird unter anderem dadurch deutlich, dass mehrere Klassifikationssysteme für die AMD existieren (AREDS, 2000; Bird et al., 1995; Ferris et al., 2013). Es werden Frühformen der AMD (Drusen, Hypo- & Hyperpigmentierungen) und Spätformen (choroidale Neovaskularisationen, Geographische Atrophien) unterschieden. Die Frühformen gehen meist ohne Beeinträchtigung der Sehfunktion einher, wohingegen die Spätformen zu erheblichen Visuseinschränkungen führen können. **Drusen**, als erste Anzeichen einer frühen AMD, werden ophthalmoskopisch als scharf begrenzte, runde oder konfluierende gelbliche Ablagerungen sichtbar (Lommatzsch et al., 2011). Derartige Drusen finden sich je nach Definition und Untersuchungsmethode bei bis zu 80 % aller Patienten über 60 Jahren (Dietzel et al., 2011), sind jedoch nicht spezifisch für die AMD. Es handelt sich dabei um Ablagerungen

zwischen der inneren kollagenen Schicht der Bruch-Membran und der Basallamina des RPE (Lommatzsch et al., 2011). Es lassen sich harte und weiche Drusen unterscheiden. Weiche Drusen sind dabei mit einem höheren Risiko der Entwicklung einer visuseinschränkenden Manifestationsform der AMD verbunden als harte Drusen (Dietzel et al., 2011). Zusätzlich zu den Drusen können bei der frühen AMD **fokale Hypo- & Hyperpigmentierungen** beobachtet werden. Hyperpigmentierungen können dabei durch erhöhten Melaningehalt oder ein Übereinanderliegen von Pigmentepithelzellen zustande kommen. Fokale Hyperpigmentierungen stellen ein Hochrisikomerkmal für die Entwicklung von choroidalen Neovaskularisationen dar (Dietzel et al., 2011). Hypopigmentierungen können dagegen durch einen reduzierten Gehalt an Melanin entstehen.

Im weiteren Verlauf einer AMD kann es zu einer Einsprossung von Aderhautkapillaren durch die Bruch-Membran unter das RPE komme. Ein Vorgang, der als **choroidale Neovaskularisation** (CNV) bezeichnet wird. Die normalerweise vom RPE gebildeten und für die Struktur der Aderhautkapillaren notwendigen Wachstumsfaktoren (u.a. „vascular endothelial growth factor“ VEGF) gelangen durch die verminderte Durchlässigkeit der Bruch-Membran im Alter schlechter in die Aderhaut (Moore et al., 1995), was zu einer Regression der dortigen Kapillargefäße führen kann. Die entstehende Hypoxie führt reaktiv zu einer vermehrten Produktion von Wachstumsfaktoren, welche dann das Einsprossen der Kapillaren begünstigen (Lommatzsch et al., 2011). Als Komplikation kann es zu Blutungen aus den Gefäßneubildungen in verschiedenen Schichten des hinteren Augenpoles kommen. Dringen die Gefäße in den Sub-RPE-Raum ein, kann dies zu einer serösen oder fibrovaskulären **Pigmentepithelabhebung** führen (Spaide, 2011). **Disziforme Narben**, die durch Fibrosierungen der Gefäßneubildungen entstehen, sind die Endformen der CNV.

Im Vergleich zu dieser feuchten Form der AMD, stellt die **geographische Atrophie** (GA) die trockene Spätform der AMD dar. Bei dieser kommt es zu einem Untergang von Pigmentepithelzellen, Photorezeptoren und Gefäßen der Choriokapillaris. Die Geographische Atrophie ist Gegenstand dieser Arbeit und wird in Kapitel 3.6 näher vorgestellt. Eine CNV und GA schließen sich dabei nicht gegenseitig aus. So können Patienten auf einem Auge eine Neovaskularisation und auf dem Partnerauge eine

Geographische Atrophie aufweisen (Fleckenstein et al., 2011b). Die genauen Gründe, weshalb sich welche Spätform der AMD entwickelt, sind bisher nicht verstanden. Auch kann sich bei bestehender GA eine CNV entwickeln. Das Risiko hierfür ist besonders hoch, wenn das Partnerauge bereits eine CNV oder disziforme Narbe aufweist (Sunness et al., 1999).

3.5 Therapie

Die Age-Related Eye Disease Studie (AREDS) hat 2001 den Einfluss einer Kombination von **oralen Antioxidantien** und Mikronährstoffen auf die Progression der AMD untersucht. Es zeigte sich durch den Einsatz eine Risikoreduktion für das Entwickeln einer fortgeschrittenen AMD um 25 %. Dies war jedoch nur bei Patienten zu beobachten, die bereits deutliche Anzeichen einer AMD aufwiesen (AREDS, 2001).

Primärer Bestandteil in der Therapie der CNV ist heute die **Anti-VEGF-Therapie**, welche die Wirksamkeit der früheren Therapieformen – Laserkoagulation und Photodynamische Therapie - bei weitem übertrifft. Seit 2004 stehen wirksame Medikamente zur Blockade von VEGF zur Verfügung. Intravitreal injiziert können diese die Gefäßneubildung hemmen und den Flüssigkeitsaustritt aus den Gefäßen reduzieren. Aufgrund der begrenzten Halbwertszeit der Medikamente sind jedoch regelmäßige Injektionen notwendig, um eine Stabilisierung zu erreichen (Grisanti et al., 2011).

Für die geographischen Atrophien steht bislang keine wirksame Therapie zur Verfügung. Verschiedene Behandlungsansätze werden jedoch derzeit in prä-klinischen und klinischen Studien erprobt (Yehoshua und Rosenfeld, 2011). Es kommen hierbei verschiedene Substanzen zum Einsatz, die beispielsweise die choroidale Durchblutung verbessern, den Sehzyklus inhibieren und damit die Akkumulation toxischer Metabolite verhindern oder neuroprotektive Wirkung besitzen.

3.6 Geographische Atrophie

3.6.1 Pathogenese

Die Entstehung der geographischen Atrophie ist bisher nicht genau geklärt, es zeigt sich jedoch ein korrespondierender Verlust von RPE-Zellen, Photorezeptoren und eine Atrophie der Choriokapillaris, der innersten Schicht der Choroidea (Green und Enger, 1993). Der Untergang welcher dieser Zellen das initiierende Ereignis für die

Atrophieentstehung darstellt, ist dabei noch unklar. Es hat sich gezeigt, dass Veränderungen im Bereich der Choroidea scheinbar sekundär zum Verlust der Pigmentepithelzellen auftreten (McLeod et al., 2009). Da die Atrophieareale jedoch auch mit Versorgungsbereichen von Choroideagefäßen korrespondieren können (Weiter und Fine, 1977), wird eine Durchblutungsstörung als Mitursache weiterhin diskutiert. Es wird zudem angenommen, dass Veränderungen der Bruch-Membran an der GA-Entstehung mit beteiligt sind (Booij et al., 2010). Beareilly et al. zeigten 2009, dass der Verlust der Photorezeptoren allmählich verläuft und dabei den Rand der Atrophie überspannt. Ein vollständiger Verlust der Photorezeptoren über vorhandenem Pigmentepithel war nur selten zu beobachten. Sie schlussfolgerten hieraus, dass der Verlust an Photorezeptoren über dem zwar noch vorhandenen aber bereits dysfunktionalen Pigmentzellen beginnt und sich bis nach deren Untergang fortsetzt. Geographische Atrophien können auch sekundär als Folge einer frühen AMD auftreten, zum Beispiel nach Regression von Drusen, Pigmentepithelabhebungen oder fokalen Hyperpigmentierungen (Green und Enger, 1993).

Für den Untergang der Pigmentepithelzellen könnte die lebenslange Akkumulation von Lipofuszingranula verantwortlich sein, welche die RPE-Zellen auf vielfältige Art und Weise schädigen. Lipofuszin lagert sich in sekundären Lysosomen ab und bewirkt bei Lichteinwirkung die Bildung von verschiedenen reaktiven Sauerstoffspezies („reactive oxygen species“, ROS) (Rozanowska et al., 1995). Diese Sauerstoffspezies können zu einer Lipidperoxidation, Proteinoxidation, einem Verlust lysosomaler Stabilität, mitochondrialen DNA-Schäden und schließlich zum Untergang der RPE-Zellen führen (Davies et al., 2001). Der genaue Ursprung der Lipofuszingranula ist noch unklar, es wird jedoch angenommen, dass sie bei der Phagozytose der Membranscheibchen aus den Photorezeptor-Außensegmenten entstehen (Delori et al., 2001; Katz, 2002).

Welche Bestandteile im Lipofuszin grundsätzlich für die ROS-Bildung verantwortlich sind, ist unklar. Lipofuszin stellt ein Substanzgemisch dar, dessen Moleküle verschiedene Fluorophore enthalten (Eldred und Katz, 1988; Liu et al., 2000). Ein prominenter und gut untersuchter Fluorophor stellt dabei N-Retinylyden-N-Retinylyl-Äthanolamin (A2E) dar. A2E besitzt verschiedene toxische Eigenschaften. So lagert sich A2E an lysosomalen Membranen ab und bewirkt über eine Hemmung der Protonenpumpe einen Anstieg des lysosomalen pH-Wertes (Bergmann et al., 2004).

Dies führt wiederum zu einer Hemmung der lysosomalen Enzyme. Zudem kann A2E als Detergenz zu einer Desintegration von lysosomalen Membranen führen (Schütt et al., 2002). Bei Exposition gegenüber blauem Licht führt A2E *in vitro* zur Apoptose von RPE-Zellen (Sparrow und Cai, 2001). Histopathologische Befunde haben einen Zusammenhang zwischen einem erhöhtem Lipofuszingehalt und der Degeneration von RPE-Zellen sowie benachbarten Photorezeptoren aufgezeigt (Dorey et al., 1989).

3.6.2 Bildgebung

Die geographische Atrophie wird bei der Fundusphotographie sichtbar als depigmentiertes Areal, in dem die dahinter liegenden choroidalen Gefäße sichtbar werden. Die Atrophien können einzeln oder multifokal auftreten, sparen zu Beginn jedoch meist die Fovea aus (Maguire und Vine, 1986). Die GA manifestiert sich oft bilateral, die Atrophiegröße kann sich an beiden Augen jedoch deutlich voneinander unterscheiden (Fleckenstein et al., 2010b). In Fällen eines unilateralen Auftretens besteht für das nicht betroffene Auge ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer GA. Im Verlauf können auch neue Atrophieareale entstehen oder vorhandene Areale miteinander verschmelzen, so dass sich teils hufeisenförmige oder ringförmige Atrophien ausbilden.

Im Gegensatz zur Fundusphotographie erlaubt die Fundusautofluoreszenz (FAF) eine noch exaktere Abgrenzung und Darstellung von GA Arealen. Bei der FAF werden Fluorophore der Netzhaut mittels Licht bestimmter Wellenlänge angeregt (meist 488 nm) und das emittierte Licht dann für die Bildgebung verwendet. Es hat sich gezeigt, dass das FAF-Signal hauptsächlich auf das Lipofuszin in den RPE-Zellen zurückgeht (Delori et al., 1995). Im Bereich der GA zeigt sich aufgrund des Fehlens des Pigmentepithels ein deutlich erniedrigtes Signal, wohingegen ein erhöhtes FAF-Signal an den Rändern häufig einer Ausbreitung oder Entstehung von neuen atrophischen Arealen vorausgeht (Holz et al., 2001). Ein großer Bereich erhöhter Fundusautofluoreszenz geht dabei auch mit einer erhöhten Progressionsrate einher (Schmitz-Valckenberg et al., 2006).

In der Spectral-Domain-optischen Kohärenztomographie (SD-OCT), auf die in Kapitel 4.2.1 näher eingegangen wird, kann der fortschreitende Verlust der RPE- & Photorezeptorschicht im Bereich von Atrophiearealen *in vivo* dargestellt werden (Fleckenstein et al., 2008, 2010a).

3.6.3 Sehfunktion

Durch den Untergang von RPE und Photorezeptoren besteht im Bereich der Atrophie ein absolutes Skotom. Da die Fovea zu Beginn jedoch meist ausgespart bleibt, spiegelt die Sehschärfe meist nicht das Ausmaß der Atrophie und die Beeinträchtigung des Patienten wieder. Die Sehschärfe kann dann noch sehr gut sein, es können aber gegebenenfalls nur noch einzelne Buchstaben und keine längeren Wörter mehr gelesen werden (Fleckenstein et al., 2011b). Dies rührt daher, dass die verbleibenden zentralen Netzhautareale nicht groß genug sind, um ganze Worte abzubilden (Sunnes et al., 2008). Bei Beteiligung der Fovea kommt es dann zu einem erheblichen Verlust der Sehschärfe.

3.6.4 Progression und Morphologie von geographischen Atrophien

Erste Progressionsraten von geographischen Atrophien wurden von Schatz und McDonald erhoben (Schatz und McDonald, 1989). Heute liegen bereits Daten von mehreren großen Studien vor, welche über mehrere Jahre hinweg mittels Farbfundusphotographie und Fundusautofluoreszenz die Atrophiegrößen und Progressionsraten bei Patienten mit geographischer Atrophie bestimmt haben (Holz et al., 2007; Klein et al., 2008; Lindblad et al., 2009; Sunnes et al., 2007). Die Progressionsraten zwischen den Patienten zeigen dabei oft eine hohe Variabilität. Auch in der morphologischen Erscheinung zeigen geographische Atrophien viele Unterschiede. So wurden Unterschiede im Autofluoreszenzmuster verschiedener Atrophien beschrieben (Bindelwald et al., 2005) und bestimmte dieser Muster mit einer höheren Progression der Atrophie in Verbindung gebracht (Holz et al., 2007). Vor allem ein diffuses FAF-Muster, welches als „diffuse-trickling“ bezeichnet wurde, zeigte eine besonders hohe Progression. Auch auf SD-OCT-Bildern wurden verschiedene Variationen, unter anderem auch verschiedene Randformen (reguläre und irreguläre), beschrieben (Fleckenstein et al., 2008). Brar et al. zeigten 2009, dass irreguläre Ränder im OCT mit einem in der Fundusautofluoreszenz sichtbaren erhöhtem FAF-Signal im Randbereich einhergehen. 2010 führten Fleckenstein und Mitarbeiter eine Verlaufsstudie durch, in der anhand von SD-OCT Bildern das laterale Fortschreiten der Ränder über einen Verlauf von gemittelt 12,2 Monaten beobachtet und quantifiziert werden konnte (Fleckenstein et al., 2010a). 2011 zeigten sie dann, dass geographische

Atrophien mit dem „diffuse-trickling“-Typ in der FAF, die sich durch eine besonders schnelle Atrophie-Progression auszeichnen, auf SD-OCT-Bildern im Randbereich häufig eine Aufspaltung („splitting“) der äußersten hyperreflektiven Bande zeigen (Fleckenstein et al., 2011a). Moussa und Mitarbeiter fanden zudem heraus, dass jene Atrophien eine höhere Progression der Fläche aufweisen, an deren Rändern in der SD-OCT diese – von Fleckenstein definierten - Aufspaltungen gefunden wurden. Zudem fanden sie andere morphologische Randveränderungen, die mit einer erhöhten GA-Progression assoziiert waren (Moussa et al., 2013). In der Arbeit von Moussa und Mitarbeitern wurde die Gesamtprogression der Atrophiefläche mit Randveränderungen korreliert. Die Progression einzelner Randbereiche mit unterschiedlichen morphologischen Veränderungen wurde indes nicht analysiert.

3.7 Fragestellung

Ziel dieser Arbeit ist es, die im OCT-Bild einer geographischen Atrophie sichtbaren Randbereiche anhand morphologischer Charakteristika zu klassifizieren und die Progression der Randbereiche über einen zeitlichen Verlauf hinweg zu beobachten.

Folgende Fragestellungen sollen dabei geklärt werden:

- Gibt es innerhalb eines Auges einen bestimmten Randtyp, der überwiegend auftritt?
- Verändern sich die unterschiedlichen Randtypen in ihrem Erscheinungsbild über die Zeit hinweg?
- Zeigt der sogenannte „splitting“-Randtyp eine signifikant höhere laterale Ausbreitung im Vergleich zu den „regular“ und „irregular“-Randtypen?

Zur Beantwortung der Fragestellung waren folgende Schritte notwendig:

- Klassifikation verschiedener Randtypen bei Erst- & Folgeuntersuchung
- Bestimmung der Reliabilität der Klassifikation

- Messung der lateralen Ausbreitung der Ränder einer geographischen Atrophie in vertikaler und horizontaler Richtung
- Bestimmung der Reliabilität der Messung
- Bestimmung eines Progressionswertes für den Atrophierand

- Analyse der Abhängigkeit der Progressionswerte von der Position des Randes im Auge (inferior, superior, nasal, temporal)
- Analyse der Abhängigkeit der Progressionswerte von der Klassifikation der Randtypen

4. Methodik

4.1 Patienten

Patienten für die hier durchgeführte Analyse wurden an der Universitäts-Augenklinik Bonn im Rahmen der FAM-(Fundus Autofluorescence in Age-related Macular Degeneration, www.clinicaltrials.gov NCT00393692) Studie rekrutiert. Bei der FAM-Studie handelt es sich um eine prospektive, longitudinale, multizentrische Beobachtungsstudie, die im Rahmen des DFG-Schwerpunktes AMD (SSP 1088) etabliert wurde. Ziel dieser Studie ist es, mittels hochauflösender retinaler Bildgebung, strukturelle Netzhautveränderungen zu identifizieren, deren pathophysiologische Relevanz bei AMD zu bestimmen und neue prognostische Determinanten der AMD-Progression zu ermitteln. Im Rahmen dieser Studie wurden mittlerweile über 600 Patienten mit verschiedenen Früh- und Spätformen der AMD rekrutiert. Für die hier durchgeführte Analyse wurden folgende Ein- und Ausschlusskriterien gewählt:

Einschlusskriterien:

- Alter > 50 Jahre
- Einseitig oder beidseitig vorliegende GA bei AMD (unifokal oder multifokal)
- Optische Medien (Hornhaut, Linse, Glaskörper), die eine ausreichende Bildqualität erlauben
- Bereitschaft und Fähigkeit der Patienten, Folgeuntersuchungen wahrzunehmen
- schriftliche Einverständniserklärung

Ausschlusskriterien:

- Vorhandensein einer CNV im Studienaughorn
- Stattgehabte Netzhautchirurgie, Laserkoagulation, Strahlentherapie oder photodynamische Therapie im Studienaughorn
- Vorliegen anderer Netzhauterkrankungen wie diabetische Retinopathie oder hereditäre Makuladegeneration

4.2 Methoden

4.2.1 cSLO und SD-OCT

Bei dem an der Universität Bonn verwendeten Spectralis HRA + OCT handelt es sich um ein Aufnahmegerät mit zwei unabhängigen Scansystemen (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Deutschland). Es kombiniert die Aufnahme von hoch auflösenden Bildern der Netzhaut durch den Heidelberger Retina Angiograph (HRA) mit simultanen Schnittbildern mittels SD-OCT Technik.

Für die Aufnahme von Bildern mittels konfokaler Scanning Laser Ophthalmoskopie (cSLO) wird die Netzhaut punktweise durch einen monochromatischen Laserstrahl abgetastet und das von der Netzhaut reflektierte Licht von einem lichtempfindlichen Detektor registriert (Webb et al., 1987). Mittels einer Lochblende wird Streulicht und reflektiertes Licht von außerhalb der Fokalebene unterdrückt und es resultiert ein hoch aufgelöstes Bild der Netzhaut (Steinberg, 2010).

Die optische Kohärenztomographie (OCT) wurde von Huang et al. 1991 entwickelt und stellt heute, dank der Möglichkeit, morphologische Veränderungen der Netzhaut in vivo darzustellen, ein Standard-Diagnoseverfahren in der Augenheilkunde dar. Ihr liegt ein Prinzip ähnlich dem Ultraschall zugrunde, anstatt von Schallwellen wird hierbei jedoch nahinfrarotes Licht verwendet (870 nm). Der projizierte Lichtstrahl wird dabei in zwei Strahlen unterteilt und sowohl auf die Netzhaut als auch auf einen Referenzspiegel mit bekannter optischer Weglänge geworfen. Das Licht wird dabei in den verschiedenen Schichten der Netzhaut unterschiedlich stark reflektiert. Die zurückgeworfenen Strahlen von Retina und Referenzspiegel werden in einem Interferometer wieder zusammengeführt und ergeben eine Interferenz, aus deren Muster sich die Tiefe der reflektierenden Strukturen errechnen lässt (A-Scan). Wird der Lichtstrahl nun transversal über die Netzhaut geführt, resultiert ein Schnittbild durch die Netzhaut entlang einer Achse (B-Scan). Durch die Kombination eines horizontalen und vertikalen Scans lässt sich ein dreidimensionales Tomogramm der Netzhaut erstellen (C-Scan), das auch als Volumen-Scan bezeichnet wird (Lang, 2008, Steinberg, 2010).

Durch Einführung der SD-OCT (Spectral-Domain) konnten in den letzten Jahren große Fortschritte in der Bildauflösung der OCT-Bilder gemacht werden (Cense et al., 2004;

Drexler, 2004). Die SD-OCT unterscheidet sich von der früheren TD-OCT (Time-Domain) dadurch, dass die Interferenz der einzelnen spektralen Komponenten simultan erfasst wird anstatt, wie bei der TD-OCT, bei Verlängerung des Referenzarmes kontinuierlich die Intensität der Interferenz zu messen, ohne auf das Spektrum zu achten (Burk, 2007). Dadurch lassen sich gleichzeitig Informationen zur gesamten Tiefe ermitteln und sich so die Stabilität und Geschwindigkeit der Aufnahme erhöhen. Mittels SD-OCT können so 40.000 A-Scans pro Sekunde durchgeführt werden (Steinberg, 2010).

4.2.2 Heidelberger Eye Explorer

Zur Analyse, Weiterverarbeitung und Archivierung der OCT-Aufnahmen dient die Software "Eye Explorer" des an das Spectralis HRA+OCT angeschlossenen Computers. Sie ermöglicht die Veränderung von Helligkeit und Kontrast, das Markieren von Strukturen und das Ausmessen von Strecken und Flächen.

4.2.3 Aufnahme der Bilder:

Bei jeder Erst- und Folgeuntersuchung der Patienten fand die Bildgebung mittels des Spectralis HRA+OCT statt. Die sogenannte "Eye-Tracking" Bildanalyse Software erlaubt dabei durch Kompensation von Augenbewegungen die simultane cSLO und SD-OCT-Bildgebung und eine exakte Alignierung von Erst- („baseline“) und Folgeuntersuchung („follow up“). So wird die Beobachtung mikrostruktureller Veränderungen von exakt gleichen Netzhautbereichen über die Zeit ermöglicht.

Die Bildgebung erfolgte gemäß eines standardisierten Protokolls: Zunächst wurden cSLO-Aufnahmen im Near-infrared (NIR)-Modus ($\lambda = 830 \text{ nm}$) sowie im FAF-Modus ($\lambda = 480 \text{ nm}$, Emission ca. 500-700 nm) mit einem Bildausschnitt von $30^\circ \times 30^\circ$ und einer Auflösung von 768 x 768 Pixel erstellt. Die Erfassung der simultanen SD-OCT-Aufnahmen erfolgte bei $\lambda = 870 \text{ nm}$ im cSLO+OCT highspeed Modus mit einer Scantiefe von 1,8 mm. Die digitale Tiefenauflösung entsprach annähernd $3,5 \text{ }\mu\text{m}$ per Pixel. Folgende Scans wurden durchgeführt:

1) Mindestens ein vertikaler und ein horizontaler Einzelscan mit guter Bildqualität durch das Atrophieareal, so dass in jedem Auge ein nasaler, temporaler, inferiorer und superiorer Rand abgebildet waren.

(2) Zudem wurde ein sog. Volumenscan durchgeführt, der die gesamte GA erfasste. Hierfür wurden horizontale Scans in einem Abstand von 30 µm und einer Mittelung von 30 Einzelbildern angefertigt. Für die Anfertigung eines Volumenscans war allerdings eine gute Kooperation des Patienten erforderlich, so dass in manchen Fällen die Anzahl der Scans und der gemittelten Bilder individuell angepasst werden musste.

(3) Bei der Folgeuntersuchung wurden die Einzelscans und die Volumenscans als Referenz gewählt und Folgescans an exakt derselben Netzhautstelle durchgeführt.

4.3 Analyse der Bilder

4.3.1 Identifikation der Banden

Vor der Auswertung der Follow-Up Bilder wurde die automatische Alignierung der Bilder durch Kontrolle der Position der Blutgefäße überprüft. Kam es hier zu sichtbaren Verschiebungen, wurden die Bilder aus der Studie ausgeschlossen. Im Bereich der äußeren Netzhaut sind bei gesunden Augen im SD-OCT-Schnittbild mehrere hyperreflektive Banden zu erkennen, welche mit anatomischen Netzhautschichten in Verbindung gebracht werden können. Als Grundlage für die Identifikation der Banden in dieser Arbeit gilt die Einteilung, wie sie von Pircher et al. 2006 beschrieben wurde.

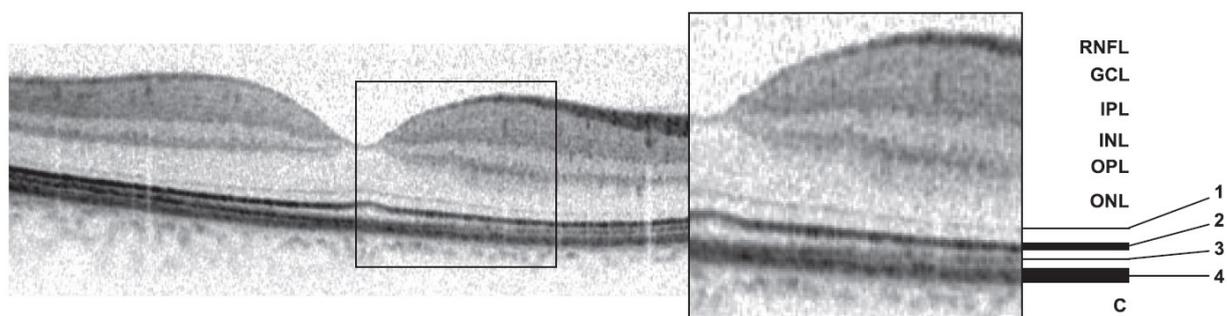


Abbildung 2: SD-OCT Schnittbild durch eine gesunde Netzhaut. In der Vergrößerung sind vier hyperreflektive Banden im Bereich der äußeren Netzhaut sichtbar. 1, äußere Grenzmembran (ELM). 2, Trennschicht zwischen Innen- & Außensegmenten (IPRL). 3, Verzahnung von Außensegmenten und RPE (OS/RPE). 4, RPE/Bruch-Membrankomplex. RNFL, Nervenfaserschicht. GCL, Ganglienzellschicht. IPL/OPL, innere/äußere plexiforme Schicht. INL/ONL, innere/äußere nukleäre Schicht. C, Choroidea (Fleckenstein et al., 2008).

Es handelt sich dabei von innen nach außen um:

- (1) eine dünne hyperreflektive Bande, vermutlich entsprechend der äußeren Grenzmembran (ELM)
- (2) eine etwas dickere hyperreflektive Bande wahrscheinlich entsprechend der Trennschicht zwischen inneren und äußeren Segmenten der Photorezeptoren (IPRL)
- (3) eine dünne, nicht immer sichtbare hyperreflektive Bande, wahrscheinlich entsprechend der Verzahnung von äußeren Segmenten und RPE (OS/RPE)
- (4) eine breite hyperreflektive Bande vermutlich entsprechend dem RPE / Bruch-Membrankomplex

4.3.2 Klassifikation der Randtypen

Im Bereich der geographischen Atrophien lässt sich auf den SD-OCT-Bildern eine Veränderung des normalen Bandenmusters erkennen. So kommt es zu einem Verlust der Banden 1-3 und des inneren Anteils der Bande 4, entsprechend einem Verschwinden des RPE, IPRL und ELM. Eine ebenfalls sichtbare Verdünnung der hyporeflektiven Bande oberhalb der Banden 1-4, der äußeren nukleären Schicht (ONL), entspricht dabei wahrscheinlich einer Atrophie der Photorezeptorzellkerne (Fleckenstein et al., 2008). Im Randbereich der Atrophien lassen sich verschiedene morphologische Besonderheiten beobachten. Brar et al. definierten 2009 zwei verschiedene Randtypen. Typ1 beschrieb dabei einen Rand mit glatter Begrenzung und ohne Veränderungen in der äußeren Netzhaut. Typ 2 dagegen beschrieb einen Rand mit deutlichen Veränderungen der Netzhautstruktur und einer irregulären Begrenzung. Diese Klassifikation wurde 2011 von Fleckenstein et al. um einen zusätzlichen Typ erweitert, die bei Patienten mit besonderem FAF-Muster („diffuse-trickling“) und schneller Progression eine Aufspaltung („splitting“) der Bande 4 beobachteten (Fleckenstein et al., 2011a). In dieser Arbeit wird die Klassifikation angewandt, wie sie von Fleckenstein et al. 2011 eingeführt wurde. Die Einteilung orientiert sich dabei an den Banden 2 und 4 (IPRL und RPE). Da eine Trennung von Bande 3 und 4 nicht immer sichtbar ist (Drexler et al., 2003), eignete sich diese nicht für die Klassifikation. Sowohl bei der Erst- als auch der Folgeuntersuchung wurden unabhängig voneinander die Ränder in die folgenden Gruppen eingeteilt (vgl. Abbildung 3):

- (1) **"regular"-Typ:** die SD-OCT-Banden 2 und 4 können deutlich voneinander abgegrenzt werden bis zu ihrem abrupten Ende am Rand der Atrophie
- (2) **"irregular"-Typ:** die Banden 2 und 4 können nicht voneinander unterschieden werden
- (3) **"splitting"-Typ:** die Bande 4 zeigte eine Aufspaltung in einen inneren und äußeren Anteil
- (4) **"noclass":** Eine Zuordnung in (1)-(3) ist nicht möglich

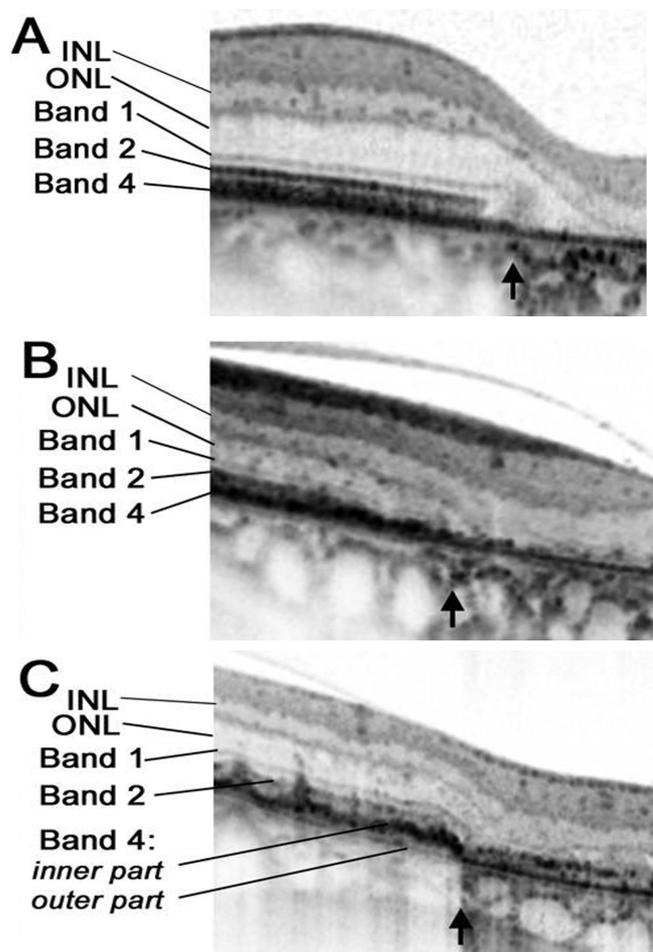


Abbildung 3: Verschiedene Randtypen von geographischen Atrophien im SD-OCT. Der Randbereich ist jeweils mit einem schwarzen Pfeil markiert.

A, Typ 1, „regular“ Typ. Bis zum Beginn der Atrophie zeigt sich eine normale Struktur der äußeren Netzhaut mit einer klaren Abgrenzbarkeit der Banden 2 und 4.

B, Typ 2, „irregular“ Typ. Die Bandenstruktur wird zunehmend undeutlich. Im Randbereich lassen sich Bande 2 und 4 nicht mehr voneinander abgrenzen.

C, „splitting“-Typ. Im Randbereich zeigt sich eine Aufspaltung der Bande 4 in einen inneren und äußeren Anteil. Der äußere Anteil setzt sich dabei im Bereich der Atrophie fort. (Fleckenstein et al., 2011a)

Zusätzlich zu diesen Hauptkriterien wiesen viele Ränder weitere Veränderungen auf, wie sie bereits von Fleckenstein et al. 2008 beschrieben wurden. Darunter zum Beispiel kuppelförmige Erhebungen (weiche Drusen) oder hyperreflektives Material in verschiedenen Netzhautschichten. Es resultierte ein sehr variables Bild der Atrophieränder.

Die Aufspaltung der Bande 4 innerhalb der „splitting“-Gruppe fiel unterschiedlich stark aus. Um diese morphologischen Unterschiede zu berücksichtigen wurde in einem zweiten Schritt die „splitting“-Gruppe weiter unterteilt in:

(3.1) "splitting1"-Typ: Aufspaltung nur als dünne Linie zu erkennen, Ausmaße etwa entsprechend der 1 bis 2 fachen Höhe des äußeren Anteils der Bande 4

(3.2) "splitting2"-Typ: weite Aufspaltung von mindestens 3 oder mehrfacher Höhe des äußeren Anteils der Bande 4

4.3.3 Bestimmung der lateralen GA-Ausbreitung

Für die quantitative Auswertung der Ausbreitung der geographischen Atrophien wurde an vier Randbereichen pro Auge das laterale Fortschreiten des Randes über die Zeit bestimmt. Bei den vier verschiedenen Rändern handelte es sich dabei um den superioren und inferioren Rand eines vertikalen und den nasalen und temporalen Rand eines horizontalen Scans. Bei multifokaler GA wurden, wenn möglich, die Ränder der größten Atrophie ausgemessen. Zur Ausmessung wurde die Auswertungs-Software für HRA-OCT Bilder "Eye Explorer" von Heidelberg Engineering verwendet.

Das Vorgehen der Messung folgte dem Beispiel der Arbeit von Fleckenstein et al. 2010a (Abbildung 4). Im Baseline-Bild wurde zunächst die grüne vertikale Linie, ein Werkzeug des Eye-Explorers, auf den entsprechenden Rand der Atrophie eingestellt. Als Rand wurde die Stelle des Bildes definiert, an der es zu einer abrupten Signalzunahme im normalerweise hyporeflektiven Bereich der Choroidea unter der Bruch-Membran kam, erkennbar als „dunkler Schatten“. Diese Signalzunahme lässt sich wahrscheinlich auf einen Übergang von intaktem zu atrophiertem Pigmentepithel zurückführen (Bearely et al., 2009). Mittels des "show next/previous image"-Button wurde nun das letzte Follow-Up Bild der Serie geöffnet. Die grüne vertikale Linie verblieb dabei durch die automatische Alignierung der Bilder an der gleichen Stelle und entsprach damit weiterhin der Position des Randes im Baseline-Bild. Aufgrund der regelhaften Zunahme

der Atrophie lag sie nun innerhalb der Atrophie. Die Position der vertikalen Linie wurde mittels der Messinstrumente des Eye-Explorer festgehalten (Pfeil zur Längenmessung) und daraufhin die vertikale Linie an den Randbereich des Follow-Up-Bildes verschoben. Der Abstand der beiden Positionen der vertikalen Linie und somit das laterale Fortschreiten des Randes ließ sich mittels des Mess-Pfeils bestimmen und wurde dokumentiert.

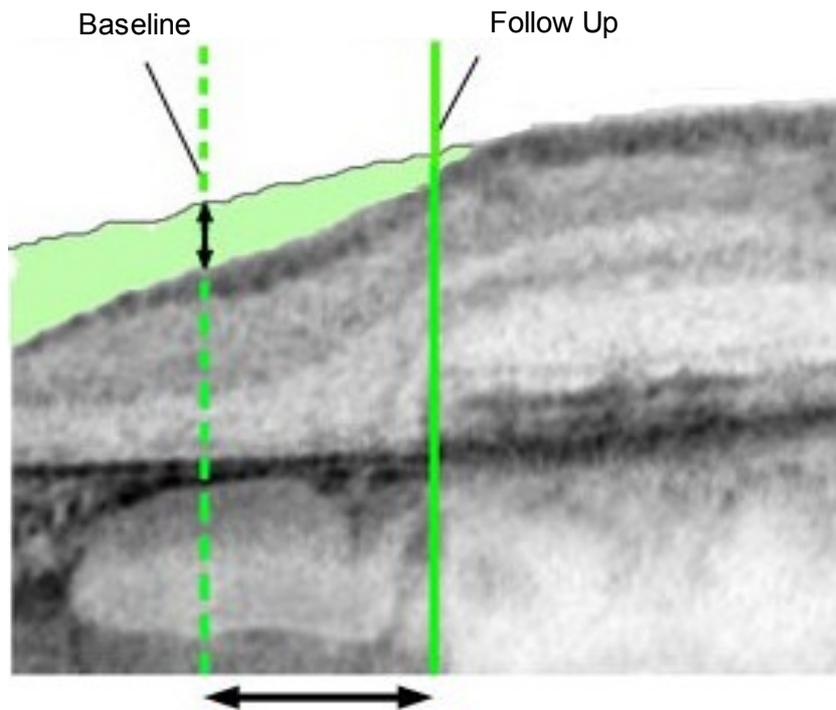


Abbildung 4: Messung des lateralen Fortschreitens einer GA im SD-ODT Bild. Gestrichelte grüne Linie, Position des Randes bei Basline. Durchgezogene grüne Linie, Position des Randes beim Follow-Up. Horizontaler Pfeil, laterales Fortschreiten der GA. Eine Messung der sichtbaren Abnahme der retinalen Dicke (vertikaler Pfeil) wurde in dieser Arbeit nicht durchgeführt. (Fleckenstein et al., 2010a)

4.3.4 Berechnung der Progressionswerte:

Mittels der Daten von Baseline- und Follow-Up-Untersuchung ließ sich der Zeitraum des Verlaufs in Tagen bestimmen. Um die Werte über das lateralen Fortschreiten der Ränder zu normieren und vergleichbar zu machen, wurde mittels Division des gemessenen Abstandes durch den Verlauf für jeden Rand ein Progressionswert mit der Einheit Mikrometer pro Tag ($\mu\text{m}/\text{d}$) bestimmt. Die Werte wurden für die Diskussion und den Vergleich mit anderen Studien teilweise umgerechnet in Mikrometer pro Jahr ($\mu\text{m}/\text{y}$).

4.4 Statistik

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS der Softwarefirma IBM. Die Errechnung von Häufigkeiten und Mittelwerten erfolgte mit den Werkzeugen der deskriptiven Statistik. Zur graphischen Darstellung der Verteilung der Werte wurde jeweils ein Boxplot-Diagramm gewählt. Die Box gibt dabei die Verteilung der mittleren 50 % der Werte an, der Strich innerhalb der Box kennzeichnet den Median aller Werte. Der jeweils größte und kleinste Wert wird durch die Enden der Antennen angezeigt. Als Ausreißer sind jene Werte definiert, deren Abstand vom 25 %-Perzentil nach unten bzw. vom 75 %-Perzentil nach oben mehr als das 1,5fache der Boxhöhe entspricht. Teilweise traten auch extreme Werte auf, deren Abstand mehr als das 3fache der Boxhöhe entsprach. Zur besseren Darstellung wurde die Diagrammgröße jedoch teilweise so gewählt, dass manche extreme Werte nicht mehr mit abgebildet sind. Die Abhängigkeiten von Klassifikation und Position, Progression und Position sowie Progression und Klassifikation wurden mittels Chi²-Tests und Varianzanalysen untersucht. Das Signifikanzniveau wurde bei $\alpha = 0,05$ festgelegt.

5. Ergebnisse

5.1 Patientengut / Datensatz

Eingang in diese Arbeit fanden 80 Patienten, davon 51 Frauen und 29 Männer. Das mittlere Alter bei der Folgeuntersuchung betrug $75,15 \pm 8,95$ Jahre. Die mittlere Verlaufsdauer zwischen Baseline und Follow-Up Aufnahme der Ränder betrug $482,26 \pm 192,01$ Tage. Insgesamt wiesen 56 Patienten eine bilaterale GA und 24 Patienten eine unilaterale GA auf (12 rechte und 12 linke Augen). Somit wurden jeweils 68 rechte bzw. linke Augen untersucht. In 15 Fällen von unilateraler GA fand sich im anderen Auge eine CNV, in 9 Fällen wurde das Partnerauge aufgrund anderer Kriterien ausgeschlossen. Insgesamt wurden an 136 Augen 458 Ränder untersucht, davon 125 nasal, 131 temporal, 102 inferior und 100 superior. Insgesamt wurden 86 Ränder ausgeschlossen, da sie außerhalb des Bildausschnittes lagen, aufgrund schlechter Bildqualität nicht zu identifizieren waren oder die GA in die peripapilläre Atrophie überging. Bei jedem Patient wurden idealerweise vier Ränder pro Studienaue untersucht. Dies war bei 87 von 136 Augen möglich. Die mittlere Anzahl von untersuchten Rändern pro Auge betrug 3,37.

5.2 Klassifikation der Randtypen

5.2.1 Reliabilität der Klassifikation

In einer ersten Analyse wurde zunächst die Reliabilität der Klassifikation der Randtypen überprüft. Eingang in diese Berechnung fanden 364 Ränder (184 bei Baseline und 180 beim letzten Follow-Up; ein Auge [vier Ränder] musste ausgeschlossen werden aufgrund der Entwicklung einer CNV). Cohens Kappa betrug für die Intrarater-Reliabilität 77.74 (in 88,19 % stimmte die Klassifikation überein). Für die Interrater-Reliabilität betrug Kappa 78.84 (in 88,74 % der Fälle stimmten Beobachter 1 und Beobachter 2 überein).

5.2.2 Verteilung der Klassifikationsgruppen

Nach Testung der Reliabilität wurden alle 458 Ränder unabhängig voneinander zum Zeitpunkt der Baseline- & Follow Up-Untersuchung gemäß der in Kapitel 4.3.2 erläuterten Einteilung klassifiziert. Die Verteilung der Klassifikationsgruppen zu den beiden Zeitpunkten ist in Tabelle 1 wiedergegeben.

Klassifikation	Baseline	Follow-Up
regular	54 (11,8 %)	56 (12,2 %)
irregular	167 (36,5 %)	180 (39,3 %)
splitting	138 (30,1 %)	146 (31,9 %)
noclass	99 (21,6 %)	76 (16,6 %)
gesamt	458 (100 %)	458 (100 %)

Tabelle 1: Verteilung der Klassifikationsgruppen bei Baseline und Follow-Up

5.2.3 Homogenität der Klassifikation an einem Auge

Da die Ränder innerhalb eines Auges unabhängig voneinander klassifiziert wurden, kam es hier teilweise zu Unterschieden in der Klasseneinteilung der Ränder untereinander. Als "homogen" wurden Augen bezeichnet, in denen alle vier Ränder die gleiche Klasse aufwiesen. "Homogen bei fehlenden Werten" waren jene Augen, bei denen die Klasseneinteilung für einen Teil der Ränder fehlten (keine Klassifizierung möglich bzw. fehlende Daten), die restlichen Ränder jedoch der gleichen Klasse angehörten. Bei "inhomogenen" Augen wich mindestens ein Rand von der Klassifikation der übrigen Ränder ab. In dem Fall, dass nur einer oder keiner der Ränder klassifiziert war, war eine Aussage über die Homogenität im Auge nicht möglich.

Homogenität	Anzahl der Augen (%)	
	Baseline	Follow-Up
Aussage nicht möglich	18 (13,2)	11 (8,1)
inhomogen	37 (27,2)	49 (36,0)
homogen	35 (25,7)	33 (24,3)
homogen (fehlende Werte)	46 (33,8)	43 (31,6)
gesamt	136 (100)	136 (100)

Tabelle 2: Homogenität der Klassifikation im Auge bei Baseline und Follow-Up

Von den homogenen Augen (einbezogen jene, bei denen Werte fehlten), entsprachen jeweils den verschiedenen Klassifikationsgruppen:

Klassifikation	Anzahl der homogenen Augen	
	Baseline	Follow-Up
regular	9 (11,1 %)	9 (11,8 %)
irregular	28 (34,6 %)	30 (39,5 %)
splitting	44 (54,3 %)	37 (48,7 %)
gesamt	81 (100 %)	76 (100 %)

Tabelle 3: Verteilung der Klassifikationsgruppen bei homogenen Augen

Bei Patienten mit bilateraler GA (n=56) zeigten sich zwischen den beiden Augen folgende Übereinstimmungen in der Klassifikation:

	Anzahl der Augenpaare (%)	
	Baseline	Follow-Up
beidseits homogen	20 (35,7)	17 (30,4)
davon jeweils:		
→ regular	1	1
→ irregular	5	7
→ splitting	12	8
→ Kombination	2	1
beidseits inhomogen	7 (12,5)	12 (21,4)
inhomogen + homogen	17 (30,4)	19 (33,9)
Aussage nicht möglich	12 (21,4)	8 (14,3)
gesamt	56 (100)	56 (100)

Tabelle 4: Übereinstimmung der Klassifikation bei bilateraler GA

Auch in den Fällen, in denen eine homogene Klassifikation an einem Auge mit einer inhomogenen Klassifikation am anderen Auge einher ging, entsprach die Randklassifikation am inhomogenen Auge zum Großteil der Klassifikation am homogenen Auge. Häufig wich nur ein Randbereich in der Klassifikation ab.

5.2.4 Veränderung der Klassifikation über die Zeit

Der Unterschied in den Häufigkeiten der einzelnen Klassifikationsgruppen zu den Zeitpunkten Baseline und Follow-Up ließ vermuten, dass die Einteilung eines Randes in eine Klasse nicht als konstant betrachtet werden konnte sondern sich über die Zeit in einem Teil der Fälle veränderte. Tabelle 5 zeigt, wie häufig eine Veränderung der Klassifikation eines Randes auftrat und in welche Richtung sich die Ränder verändert haben.

Randtyp bei Baseline	Randtyp bei Follow-Up	Anzahl der Ränder (%)
regular (54 Ränder = 100%)	regular	45 (83,3)
	irregular	6 (11,1)
	splitting	0 (0)
	noclass	5 (5,6)
irregular (167 Ränder = 100%)	regular	7 (4,2)
	irregular	144 (86,2)
	splitting	11 (6,6)
	noclass	5 (3,0)
splitting (138 Ränder = 100%)	regular	0 (0)
	irregular	5 (3,6)
	splitting	120 (87,0)
	noclass	13 (9,4)
noclass (99 Ränder = 100%)	regular	4 (4,0)
	irregular	25 (25,3)
	splitting	15 (15,2)
	noclass	55 (55,6)

Tabelle 5: Veränderung der Klassifikation eine Randbereiches von Baseline zu Follow-Up

War der Rand bei Baseline oder Follow-Up nicht zu klassifizieren gewesen (noclass), ließ sich keine Aussage über eine Veränderung des Klassifikation machen. Insgesamt war bei 309 von 458 Rändern (67,47 %) die Klassifikation bei Baseline und Follow-Up identisch.

5.2.5 Abhängigkeit der Klassifikation von der Position im Auge

Es wurde untersucht, ob die Einteilung der Ränder in eine Klassifikation abhängig ist von der Position der Ränder im Auge. Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson ergab dabei keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Klassifikation und der Position im Auge.

	nasal	temporal	inferior	superior	gesamt
regular	16	18	10	10	54
irregular	49	43	36	39	167
splitting	40	46	27	25	138
noclass	20	24	29	26	99
Gesamt	125	131	102	100	458

Tabelle 6: Kreuztabelle zur Verteilung der Klassifikationsgruppen nach Positionen im Auge

Chi-Quadrat-Test

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	10,206 ^a	9	0,334
Likelihood-Quotient	10,204	9	0,334
Zusammenhang linear-mit-linear	3,687	1	0,055
Anzahl der gültigen Fälle	458		

Tabelle 7: Statistische Tests zur Abhängigkeit der Klassifikation von der Position des Randes im Auge (**a.** 0 Zellen (0,0 %) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 11,67)

5.3 Bestimmung der lateralen GA-Ausbreitung

5.3.1 Reliabilität der Messung

In einer ersten Analyse wurde zunächst die Reliabilität der Messung der lateralen GA-Ausbreitung bestimmt. Dazu wurden an 180 Rändern von zwei unabhängigen Beobachtern die laterale Ausbreitung der geographischen Atrophie von der Baseline- zur Follow-Up Aufnahme ausgemessen. Die Bestimmung des Intra-Class-Korrelationskoeffizienten ergab einen ICC von >0,9.

5.3.2 Verteilung der Progressionswerte

Insgesamt wurde an 458 Rändern die Progression von Baseline zu Follow-Up bestimmt. Im Mittel zeigte sich dabei eine Progression von 0,331 μm pro Tag bzw. 120,71 μm pro Jahr mit einer großen Streuung der Werte (Standardabweichung: 112,88 $\mu\text{m}/\text{Jahr}$, Median: 100,25 $\mu\text{m}/\text{Jahr}$, Minimum: 0 $\mu\text{m}/\text{Jahr}$, Maximum: 1185,89 $\mu\text{m}/\text{Jahr}$). Bei 25 Randbereichen an 25 verschiedenen Augen von 22 Patienten zeigte sich keine messbare Progression. In diesem Fall konnte jedoch immer an anderen Randbereichen desselben Auges eine Progression beobachtet werden. Der Beobachtungszeitraum bei den 25 Rändern ohne messbare Progression reichte dabei von 205 bis 1068 Tagen (Mittelwert 515,28 \pm 233,47 Tage). Die Progressionswerte von Rändern aus einem Auge unterschieden sich dabei teilweise deutlich. Die Differenz zwischen maximaler und minimaler Progression an verschiedenen Randpositionen innerhalb eines Auges betrug im Mittel 0,3636 $\mu\text{m}/\text{Tag}$ bzw. 132,71 $\mu\text{m}/\text{Jahr}$ (Standardabweichung 146,38 $\mu\text{m}/\text{Jahr}$). Die mittlere Progression aller gemessenen Ränder innerhalb eines Auges betrug im Mittel 0,3377 $\mu\text{m}/\text{Tag}$ bzw. 123,27 $\mu\text{m}/\text{Jahr}$ (Standardabweichung 83,84 $\mu\text{m}/\text{Jahr}$). Bei den 56 Patienten mit bilateraler GA betrug die mittlere Differenz zwischen beiden Auge für die mittlere Progression 0,1243 $\mu\text{m}/\text{Tag}$ bzw. 45,36 $\mu\text{m}/\text{Jahr}$ (Standardabweichung 45,35 $\mu\text{m}/\text{Jahr}$).

5.3.3 Abhängigkeit der Progression von der Position des Randes

Es wurde untersucht, welchen Einfluss die Position des Randes im Auge auf die zugehörige Progression des Randes hat. Abbildung 5 zeigt die Verteilung der Progressionswerte an den verschiedenen Positionen. Die einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) ergab keinen signifikanten Unterschied im Erwartungswert der Mittelwerte der Progression für die verschiedenen Positionen.

	Anzahl	Mittelwert	Standardabw.	95%-Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
nasal	125	0,326446	0,223113	0,286947	0,365944
temporal	131	0,345985	0,420706	0,273265	0,418705
inferior	102	0,302824	0,221615	0,259295	0,346354
superior	100	0,344468	0,308806	0,283194	0,405742
gesamt	458	0,330709	0,309280	0,302309	0,359109

Tabelle 8: Verteilung der Progressionswerte ($\mu\text{m}/\text{d}$) sortiert nach Position des Randes

ANOVA	Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
Zwischen den Gruppen	0,123	3	0,041	0,428	0,733
Innerhalb der Gruppen	43,591	454	0,096		
gesamt	43,714	457			

Tabelle 9: Varianzanalyse der Erwartungswerte für die Progression in Abhängigkeit von der Position des Randes im Auge

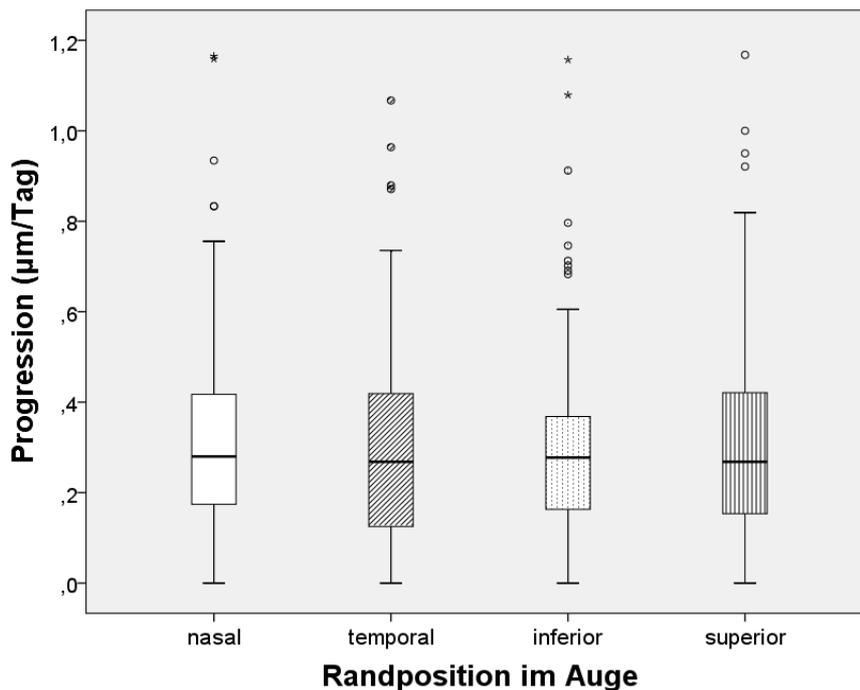


Abbildung 5: Boxplot-Diagramm über die Verteilung der Progressionswerte sortiert nach Position des Randes im Auge.

5.4 Zusammenhang zwischen Klassifikation und Progression

5.4.1 Vergleich aller Ränder unabhängig von ihrer Position

Um die Abhängigkeit der Progression eines Randes von seiner Klassifikation zu untersuchen, wurde zunächst postuliert, dass die Ränder sich statistisch unabhängig voneinander verhalten, auch wenn sie aus dem selben Auge bzw. vom selben Patienten stammen. Die Progressionswerte der Ränder wurden nach der zugehörigen Klassifikation gruppiert. Die Mittelwerte, Standardabweichungen und Konfidenzintervalle

der Progressionswerte innerhalb einer Gruppe sind den entsprechenden Tabellen für die Zeitpunkt Baseline und Follow-Up zu entnehmen (Tabelle 10 und 12). Die ANOVA-Mehrfachvergleiche ergaben für die Klassifikation bei Baseline, dass sich die Erwartungswerte für die Progression in allen Klassifikationsgruppen signifikant voneinander unterschieden. Die Progressionswerte für Ränder mit der Klassifikation "splitting" lagen dabei im Mittel am höchsten, gefolgt von der Gruppe "irregular". Die niedrigsten Progressionswerte ergaben sich im Mittel für die Klassifikationsgruppe "regular". Für die Klassifikation bei Follow-Up ergaben sich ähnliche Mittelwerte für die Klassifikationsgruppen. Die ANOVA-Mehrfachvergleiche ergaben hier jedoch keinen signifikanten Unterschied der Erwartungswerte für die Gruppen "regular" und "irregular" untereinander. Die Gruppe "splitting" unterschied sich jedoch in ihrem Erwartungswert weiterhin signifikant von den Gruppen "regular" und "irregular".

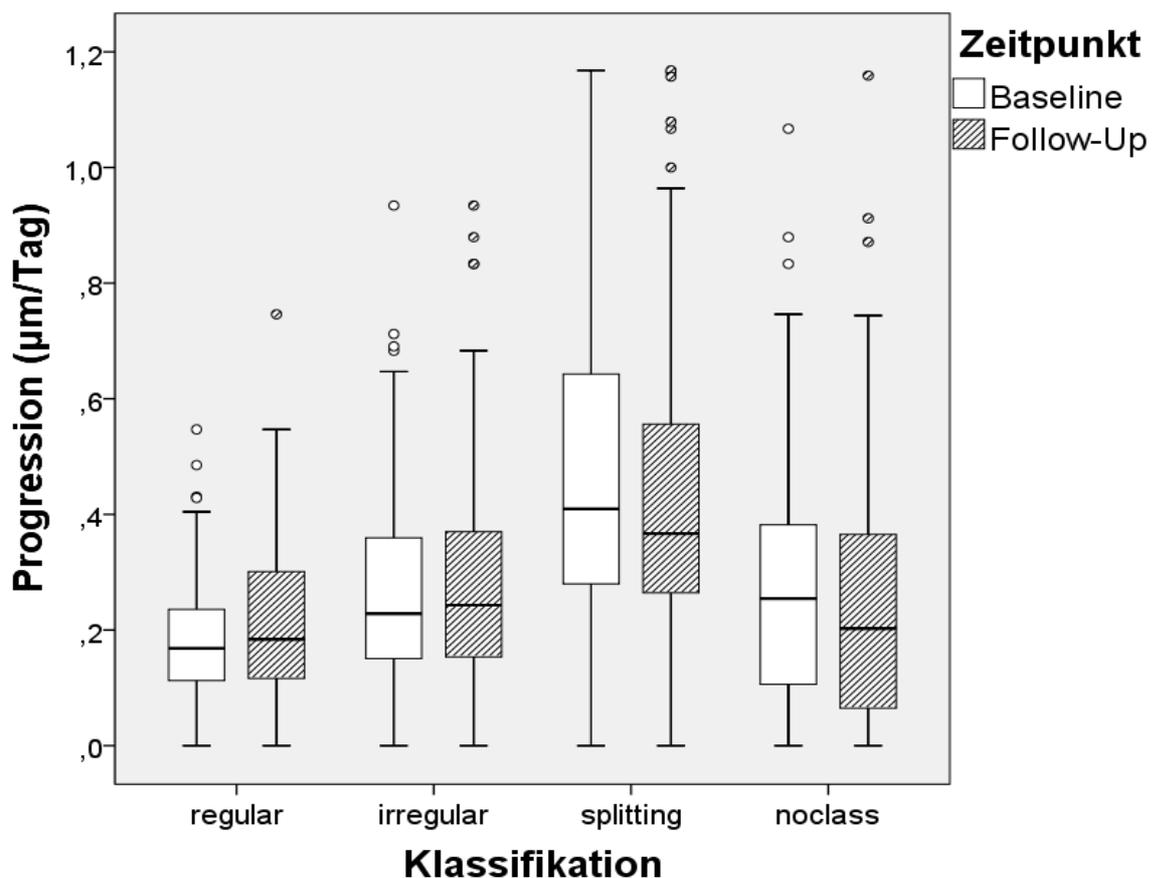


Abbildung 6: Boxplot-Diagramm über die Verteilung der Progressionswerte (µm/d) sortiert nach Klassifikationen bei Baseline und Follow-Up

Baseline	Anzahl	Mittelwert	Standardabw.	95%-Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
regular	54	0,186409	0,119118	0,153896	0,218922
irregular	167	0,256046	0,161947	0,231303	0,280788
splitting	138	0,519729	0,443096	0,445142	0,594315
noclass	99	0,271882	0,211458	0,229708	0,314057
gesamt	458	0,330709	0,309280	0,302309	0,359109

Tabelle 10: Verteilung der Progressionswerte ($\mu\text{m/d}$) sortiert nach Klassifikation bei Baseline

ANOVA: Post-Hoc-Mehrfachvergleiche:		Mittlere Differenz	Standardfehler	Signifikanz	(95%-Konfidenzintervall)	
					Untergrenze	Obergrenze
regular	irregular	-0,069637	0,020489	0,005	-0,124438	-0,014836
irregular	splitting	-0,263683	0,039746	0,000	-0,369509	-0,157857
splitting	regular	0,333319	0,041055	0,000	0,224080	0,442559

Tabelle 11: Varianzanalyse der Erwartungswerte für die Progression in Abhängigkeit von der Klassifikation bei Baseline

Follow-Up	Anzahl	Mittelwert	Standard-abw.	95%-Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
regular	56	0,222669	0,157029	0,180616	0,264721
irregular	180	0,271350	0,175687	0,245510	0,297190
splitting	146	0,480602	0,432849	0,409800	0,551405
noclass	76	0,262950	0,251628	0,205451	0,320450
gesamt	458	0,330709	0,309280	0,302309	0,359109

Tabelle 12: Verteilung der Progressionswerte ($\mu\text{m/d}$) sortiert nach Klassifikation bei Follow-Up

ANOVA: Post-Hoc-Mehrfachvergleiche:		Mittlere Differenz	Standardfehler	Signifikanz	(95%-Konfidenzintervall)	
					Untergrenze	Obergrenze
regular	irregular	-0,048681	0,024735	0,273	-0,115053	0,017690
irregular	splitting	-0,209252	0,038141	0,000	-0,310696	-0,107808
splitting	regular	0,257934	0,041516	0,000	0,147609	0,368258

Tabelle 13: Varianzanalyse der Erwartungswerte für die Progression in Abhängigkeit von der Klassifikation bei Follow-Up

5.4.2 Vergleich der Ränder gruppiert nach ihrer Position

Anders als in der vorhergehenden Testung, bei der die Position innerhalb des Auges nicht beachtet wurde, wurden im Folgenden nur noch Ränder verglichen, welche sich an der gleichen Position innerhalb des Auges befanden. Hierdurch wurde also nur noch ein Wert pro untersuchtem Auge in die Berechnung mit einbezogen. Der mögliche Fehler, der durch die postulierte Unabhängigkeit der Ränder in den vorausgehenden Tests gemacht wurde, wurde hiermit verringert. Es sank dabei aber auch die jeweilige Fallzahl. Für die Berechnung wurde die Klassifikation bei Baseline verwandt. Für alle vier Positionen ergab sich ein signifikanter Unterschied im Erwartungswert der Progression der Klassifikationsgruppe "splitting" gegenüber den beiden Gruppen "regular" und "irregular". Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen "regular" und "irregular" ließ sich nur bei den Positionen "inferior" und "superior" nachweisen.

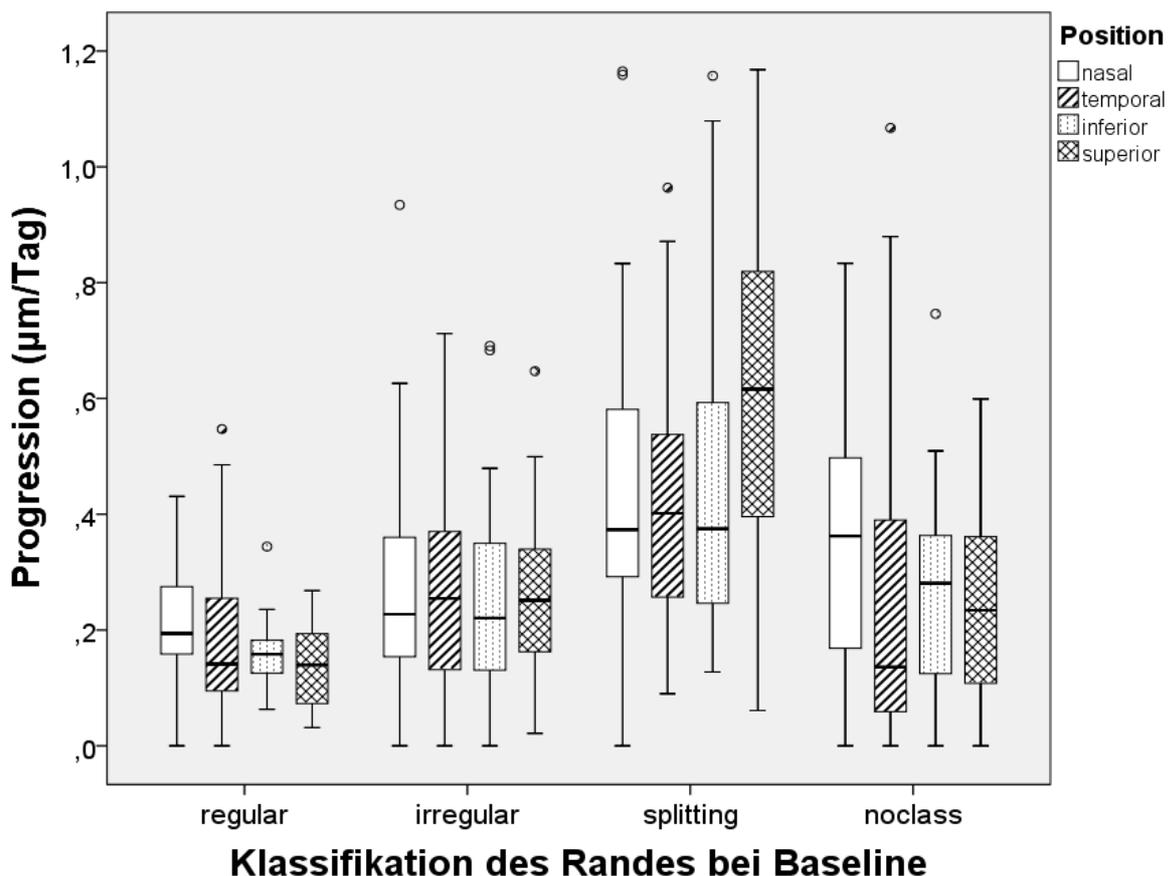


Abbildung 7: Boxplot-Diagramm über die Verteilung der Progressionswerte (µm/d) sortiert nach Klassifikationen für verschiedene Positionen bei Baseline

nasal		Mittlere Differenz	Standard- fehler	Signifikanz	(95%-Konfidenzintervall)	
					Untergrenze	Obergrenze
regular	irregular	-0,047956	0,037236	0,748	-0,151021	0,055108
irregular	splitting	-0,175664	0,047906	0,003	-0,305645	-0,045684
splitting	regular	0,223620	0,049666	0,000	0,087947	0,359293

Tabelle 14: Varianzanalyse der Erwartungswerte für die Progression in Abhängigkeit von der Klassifikation bei Baseline für nasale Ränder

temporal		Mittlere Differenz	Standard- fehler	Signifikanz	(95%-Konfidenzintervall)	
					Untergrenze	Obergrenze
regular	irregular	-0,054995	0,044613	0,785	-0,179554	0,069563
irregular	splitting	-0,290574	0,093930	0,019	-0,547449	-0,033700
splitting	regular	0,345570	0,097540	0,005	0,079710	0,611430

Tabelle 15: Varianzanalyse der Erwartungswerte für die Progression in Abhängigkeit von der Klassifikation bei Baseline für temporale Ränder

inferior		Mittlere Differenz	Standard- fehler	Signifikanz	(95%-Konfidenzintervall)	
					Untergrenze	Obergrenze
regular	irregular	-0,082982	0,038073	0,200	-0,189507	0,023543
irregular	splitting	-0,218303	0,061018	0,006	-0,387113	-0,049494
splitting	regular	0,301285	0,059495	0,000	0,135087	0,467484

Tabelle 16: Varianzanalyse der Erwartungswerte für die Progression in Abhängigkeit von der Klassifikation bei Baseline für inferiore Ränder

superior		Mittlere Differenz	Standard- fehler	Signifikanz	(95%-Konfidenzintervall)	
					Untergrenze	Obergrenze
regular	irregular	-0,116272	0,033795	0,013	-0,213118	-0,019425
irregular	splitting	-0,405851	0,088608	0,001	-0,657193	-0,154509
splitting	regular	0,522123	0,089585	0,000	0,268507	0,775739

Tabelle 17: Varianzanalyse der Erwartungswerte für die Progression in Abhängigkeit von der Klassifikation bei Baseline für superiore Ränder

5.4.3 Unterschiede im Erwartungswert für splitting1 und splitting2

In den vorhergehenden Tests wurde die Gruppe "splitting" der Klassifikation nicht unterteilt. Ein Vergleich der Progressionsmittelwerte für die Untergruppen "splitting1" und "splitting2" ergab keinen signifikanten Unterschied. Als Grundlage wurde die Klassifikation bei Baseline verwandt.

Klassifikation bei Baseline	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
splitting1	101	0,506597	0,373261	0,037141
splitting2	37	0,555575	0,598620	0,098413

Tabelle 18: Progressionsmittelwerte für die Untergruppen splitting1 und splitting2

splitting1 und splitting2	Levene-Test der Variantengleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit		
	F	Signifikanz	T	df	Sig. (2-seitig)
Varianzen sind gleich	5,67	,019	-0,574	136	0,567
Varianzen sind nicht gleich			-0,466	46,645	0,644

splitting1 und splitting2	T-Test für die Mittelwertgleichheit		95% Konfidenzintervall der Differenz	
	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	Untere Grenze	Obere Grenze
Varianzen sind gleich	-0,048978	0,085358	-0,217778	0,119822
Varianzen sind nicht gleich	-0,048978	0,105188	-0,260631	0,162675

Tabelle 19: Mittelwertvergleiche für die Progression bei splitting1 und splitting2

6. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wird die prognostische Relevanz morphologischer SD-OCT Kriterien für die lokale Atrophieprogression in Augen mit geographischen Atrophien bei AMD analysiert. Dabei wird eine von Fleckenstein und Mitarbeitern eingeführte Klassifikation von Atrophierändern, die auf morphologischen Kriterien in der hochauflösenden in vivo SD-OCT-Bildgebung basiert, angewandt (Fleckenstein et al., 2010a). Die Verteilung dieser Randtypen, deren Veränderung über die Zeit und deren Korrelation mit der Progression des Atrophierandes werden in dieser Arbeit untersucht. Im Unterschied zu vorherigen Arbeiten wird hier nicht die Progression der gesamten Atrophiefläche, sondern die von einzelnen Randabschnitten betrachtet. Die simultane cSLO- und SD-OCT-Bildgebung erlaubt dabei die Visualisierung der Randmorphologie und die Quantifizierung der Atrophieprogression in genau diesem Randbereich über die Zeit.

Anders als bei epidemiologischen Studien, welche das bloße Vorliegen einer geographischen Atrophie mit verschiedenen Risikofaktoren korrelieren, wie genetischen Markern oder Umweltfaktoren, haben Studien zum Krankheitsverlauf der geographischen Atrophie meist das Ziel, Faktoren zu identifizieren, welche eine Aussage über den zukünftigen Verlauf der Erkrankung zulassen. Unter der Progression der geographischen Atrophien wird dabei die zunehmende Ausdehnung des atrophischen Bereichs auf der Netzhaut verstanden, auch wenn diese nicht direkt mit der visuellen Beeinträchtigung der Patienten zusammenhängt. Das Ausmaß der Atrophien lässt sich gut mit den heutigen bildgebenden Verfahren darstellen (Farbfundusphotographie, Fundus-Autofluoreszenz, optische Kohärenztomographie). Computer gestützte Verfahren lassen es dabei zu, die atrophische Fläche sehr genau zu quantifizieren und so bei wiederholter Untersuchung eine Progression der Atrophiefläche zu berechnen (meist in mm^2 pro Jahr angegeben) (Holz et al., 2007; Klein et al., 2008; Lindblad et al., 2009; Sunnes et al., 2007). Die erhaltenen Progressionswerte können dann mit anderen Variablen korreliert werden, um Beeinflussungsfaktoren aufzudecken.

Neben dem klaren Nutzen dieser Progressionsmessung für Interventionsstudien wurden mit ihr auch viele morphologische Eigenschaften der Atrophien beschrieben, die einen Einfluss auf die Progression haben. So zeigten Holz et al. 2007, dass bestimmte FAF-Muster im Randbereich der Atrophien mit einer erhöhten Progression einhergehen.

Mehrere Studie zeigten zudem eine Abhängigkeit der Progressionsrate von der Atrophiegröße bei Erstuntersuchung (Holz et al., 2007; Lindblad et al., 2009; Sunnes et al., 2007) und Moussa et al. fanden 2013 morphologische Variationen auf SD-OCT Bildern, welche auf eine erhöhte Progression hinweisen.

Alle diese Studien errechneten einen einzelne Progressionswert pro Auge, so dass die Fallzahl der Zahl der untersuchten Augen entsprach. Auch die morphologischen Eigenschaften der Atrophie, wie das FAF-Muster oder das Vorliegen von morphologischen Variationen im SD-OCT, wurden für das ganze Auge angegeben. Dies stellt eine Vereinfachung des variationsreichen Bildes auch einzelner Atrophien dar. Vor allem für Studien, die Schnittbilder der Netzhaut nach morphologischen Prediktoren für die Progression absuchen, wie bei Moussa et al. 2013, birgt dies zusätzlich das Risiko, etwas zu übersehen, da nicht alle Bereiche der Netzhaut abgebildet sind und die gleiche Merkmalsausprägung aufweisen. Die Einteilung der gesamten Atrophie in eine Kategorie (Merkmal vorhanden oder nicht) ist jedoch notwendig, um sie mit der Progression der Atrophiefläche in Verbindung zu setzen.

Fleckenstein und Mitarbeiter konnten 2010 zeigen, dass sich bei bilateraler geographischer Atrophie teilweise deutliche Unterschiede in der Atrophiegröße an beiden Augen finden, wohingegen sich die Progression der Atrophien zwischen den Augen häufig gleicht (Fleckenstein et al., 2010b). Sie schlossen hieraus, dass es sich bei der Atrophieausbreitung um einen symmetrischen Prozess handelt. Dennoch breiten sich die Atrophien auf der Netzhaut nicht in alle Richtungen gleich schnell aus. Warum genau die Atrophien in manche Richtungen besonders schnell fortschreiten und andere Bereiche, wie die Fovea, wiederum lange aussparen, ist nicht geklärt (Schmitz-Valckenberg et al., 2009). Die Betrachtung der Atrophie als Ganzes mit Berechnung eines einzelnen Progressionswertes und Festlegung einer übergreifenden Merkmalsausprägung bietet hier keine Möglichkeit, eine Erklärung zu finden.

6.1 Besonderheit der statistischen Betrachtungsweise

Diese Arbeit weicht bewusst von der klassischen Progressionsmessung ab und betrachtet und kategorisiert anstatt der gesamten Atrophie nur einzelne Randabschnitte, für die jeweils ein eigener Progressionswert ermittelt wird. Anstatt der flächenmäßigen Zunahme der Atrophie in mm^2 wurde das laterale Fortschreiten des Randes entlang der

Schnittführung in μm bestimmt. Zwar werden in dieser Arbeit auch nur einzelne Schnittbilder und nicht die gesamte Netzhaut untersucht, so dass zum Beispiel abweichende Randmorphologien bestimmter Atrophieabschnitte übersehen werden können, jedoch müssen die Daten über die morphologischen Besonderheiten einer Atrophie nicht mehr zusammengefasst werden. Der unregelmäßigen Ausbreitung der Atrophie in verschiedene Richtungen und den verschiedenen Merkmalsausprägungen wird damit Rechnung getragen. Für die statistische Auswertung bedeutet dies, dass die Fallzahl nicht mehr der Anzahl der Augen, sondern der Anzahl der ausgemessenen und klassifizierten Ränder entspricht. Hier zeigt sich ein Nachteil dieser Betrachtungsweise. Die einzelnen Ränder werden so als statistisch unabhängig betrachtet und somit Faktoren außer acht gelassen, die in einem Auge die Progression aller Ränder beeinflussen können. Die hohe Differenz zwischen minimaler und maximaler Progression in einem Auge zeigt jedoch, dass der Einfluss solcher Faktoren gering und die Progression eines Randbereiches eher von lokalen Faktoren abhängig zu sein scheint. Die unabhängige Betrachtungsweise der Ränder wurde in dieser Arbeit daher als zulässig betrachtet. Zudem wurde in einem zweiten Schritt der Auswertung nur noch ein Wert pro Auge in die Berechnung einbezogen, um den Fehler der postulierten Unabhängigkeit zu minimieren. Es verbleibt als Nachteil der in dieser Arbeit verwandten Progressionsmessung pro Rand, dass keine Aussage mehr über den generellen Krankheitsfortschritt an einem Auge gemacht werden kann.

6.2 Progression der Randbereiche

6.2.1 Verteilung der Progressionswerte

Erste Progressionsraten in $\mu\text{m}/\text{Jahr}$ von geographischen Atrophien lieferten 1989 Schatz und McDonald. Ähnlich dem Vorgehen in dieser Arbeit bestimmten sie das laterale Fortschreiten der Atrophie in eine Richtung, verwandten für die Ausmessung jedoch Fundusphotographien und keine SD-OCT-Schnittbilder. Basierend auf Untersuchungen an 50 Augen ermittelten sie eine Progression von $139 \mu\text{m}/\text{Jahr}$. Dieser Wert liegt in einer ähnlichen Größenordnung wie in der vorliegenden Arbeit (mittlere Progression von $120,71 \mu\text{m}/\text{Jahr}$, Median $100,25 \mu\text{m}/\text{Jahr}$). 2010 erhielten Fleckenstein et al. bei einer analogen Vorgehensweisen wie in dieser Arbeit bei der Ausmessung von 46 Augen eine mediane Progression von $106,9 \mu\text{m}/\text{Jahr}$ (Fleckenstein et al., 2010a).

Es liegen weitere Progressionsdaten von mehreren großen Studien vor, welche über mehrere Jahre hinweg mittels Farbfundusphotographie und Fundus-Autofluoreszenz die Atrophiegrößen und Progressionsraten bei Patienten mit Geographischen Atrophien bestimmt haben (Holz et al., 2007; Klein et al., 2008; Lindblad et al., 2009; Sunnes et al., 2007). Diese liegen jedoch alle als flächenmäßige Zunahme in mm^2/Jahr vor und schwanken im Mittel zwischen 1,13 bis 2,6 mm^2 pro Jahr. In allen Studien zeigte sich dabei eine hohe Variabilität der Progressionswerte zwischen den Patienten. Beim Vergleich der Progressionswerte muss jedoch folgende mathematische Besonderheit von Kreisflächen beachtet werden: Bei einem *angenommenen* gleich bleibenden lateralen Fortschreiten der Ränder in alle Richtungen und über die Zeit hinweg würden zu Beginn größere Atrophien im gleichen Beobachtungszeitraum absolut mehr Fläche hinzugewinnen als kleinere Atrophien. (Die Fläche eines Kreises wächst quadratisch zur Zunahme des Radius: $A=r^2 \cdot \pi$).

Eine derartige Beobachtung, dass die Progressionsrate abhängig ist von der Atrophiegröße bei Erstaufnahme, ließ sich bei mehreren der oben genannten Studien beobachten. So zeigte sich bei kleinen Atrophien < 1 DA (disc area = 2,54 mm^2) ein langsames Fortschreiten als bei größeren (Holz et al., 2007; Sunnes et al., 2007). Auch die ARED-Studie zeigte 2009, dass die GA Größe bei Erstuntersuchung ein wichtiger Prädiktor für die Progression ist (Lindblad et al., 2009). Andere Studien zeigten jedoch auch, dass ein starker Prädiktor für die zukünftige Progression die Progressionsrate der vorangegangenen 2 Jahre ist (Sunnes et al., 2007) oder sich bei bilateraler Atrophie die Progressionsrate zwischen den Augen ähnelt, auch wenn die Atrophiegröße sich deutlich unterscheidet (Fleckenstein et al., 2010b). Dies spräche eher für eine lineare Progression der Fläche im mm^2 pro Jahr und würde im Rückschluss eine Abnahme des lateralen Fortschreitens der Ränder über die Zeit bedeuten. Da in dieser Studie nur ein Progressionswert pro Rand bestimmt wurde, lässt sich in der Frage des Wachstumsmodelles der geographischen Atrophien keine weitere Aussage machen. Hierzu wären wiederholte Follow-Up Aufnahmen und ein Vergleich der Progressionsraten von Aufnahme zu Aufnahme notwendig. Hierbei würde sich die Frage stellen, ob die Ränder ein annähernd lineares Wachstum über die Zeit hinweg zeigen. In dieser Arbeit findet sich generell eine auffällig große Streuung der Progressionswerte (Standardabweichung 112,88 $\mu\text{m}/\text{Jahr}$). Ähnlich wie in anderen

Studien fand sich auch eine hohe Variabilität zwischen den Patienten, so zeigten die Werte für die gemittelten Progressionswerte aller Ränder aus einem Auge eine hohe Standardabweichung. Auch die Werte von einzelnen Rändern aus einem Auge unterschieden sich in dieser Arbeit sowie auch in der Studie von Fleckenstein et al. deutlich voneinander (Fleckenstein et al., 2010a). So waren nach selbst langen Verläufen Randabschnitte zu beobachten, an denen es zu keinem Fortschreiten der Atrophie kam, während andere Randabschnitte der gleichen Atrophie eine deutliche Progression aufwiesen. Die hohe Variabilität der Werte lässt vermuten, dass auch über die Zeit hinweg Unterschiede der Progressionswerte zu erwarten sind und die Atrophie nicht völlig konstant in eine Richtung fortschreitet. Dies bedeutet für diese Studie, vor allem für die Fälle mit längeren Beobachtungszeiträumen, dass die gemessene Progression nur ein Mittelwert aller Progressionswerte darstellt, welche in kleineren Zeitabständen hätten gemessen werden können. Die Differenz der mittleren Progression beider Augen unterschied sich dagegen weniger voneinander als die einzelnen Werte aus einem Auge. Dies passt zu den Ergebnissen von Fleckenstein et al. (2010b), welche eine hohe Konkordanz der Progressionswerte bei bilateraler geographischer Atrophie gefunden haben. Es ist denkbar, dass bei einer Betrachtung von mehr als vier Randbereichen pro Auge sich die Mittelwerte für die Progression an beiden Augen noch weiter annähern würden.

Die Frage, welchem Wachstumsmodell die geographischen Atrophien eher folgen, ob das laterale Fortschreiten der Ränder oder doch die flächenmäßige Zunahme am ehesten linear verläuft, hat eine weitere wichtige Bedeutung für diese Arbeit. Den Fall angenommen, dass die Progression der Fläche über die Zeit eher konstant bleibt, würde dies für Progression der einzelnen Ränder bedeuten, dass die Werte in Abhängigkeit von der Größe der Atrophie mit der Zeit abnehmen. Die Größe der Atrophie wurde in dieser Arbeit jedoch nicht berücksichtigt sondern es wurden Atrophien ganz unterschiedlicher Größen betrachtet, was so zu einer Verfälschung der Ergebnisse führen könnte. Um diesen Fehler zu vermeiden, hätten nur Atrophien ähnlicher Größe miteinander verglichen werden dürfen. Yehoshua et al. stellten 2011 jedoch die Hypothese auf, dass geographische Atrophien unabhängig von ihrer Ausgangsfläche wachsen, wenn anstatt der Fläche die Quadratwurzel der Fläche betrachtet wird (Yehoshua et al., 2011). Auch sie fanden eine Abhängigkeit der Progression in mm^2 pro

Jahr von der Atrophiefläche bei Erstuntersuchung, die bei Umrechnung in Quadratwurzeln jedoch nicht mehr zu sehen war. Sie sahen hierdurch das Wachstumsmodell mit einer konstanten Radiuszunahme als bekräftigt an. Für diese Arbeit würde dies bedeutet, dass die unterschiedlichen Atrophiegrößen der untersuchten Augen vernachlässigt werden durften und die Werte dennoch zu vergleichen sind.

6.2.2 Fehlerquellen und Reliabilität der Progressionsmessung

Die Bestimmung der lateralen GA-Ausbreitung, wie unter Kapitel 4.3.3 beschrieben, unterlag verschiedenen möglichen Fehlerquellen. Die „Eye-Tracking“-Software in der SD-OCT-Bildgebung bietet zwar die Möglichkeit einer automatischen Alignierung, so dass eine Folgeaufnahme an der selben Stelle durchgeführt werden konnte wie die Erstaufnahme. Diese Alignierung schlug jedoch auch teilweise fehl, so dass vor der Auswertung die Passgenauigkeit der Bilder anhand der Position der Gefäße im cSLO-Bild überprüft wurde. Dennoch könnte es aufgrund der pathologischen Veränderungen an der Netzhaut zu einer minimalen Verschiebung von Blutgefäßen kommen, was ein Schnittbild an einer leicht veränderten Position zur Folge hätte. Aufgrund der kleinen Größe der mikrostrukturellen Veränderungen und der geringen räumlichen Distanzen bei der Progressionsmessung könnten selbst solche leicht veränderten Positionen zu Messfehlern führen.

Um das Ausmaß des lateralen Fortschreitens der Atrophie ausmessen zu können, war zunächst notwendig, bei Erstaufnahme und Folgeuntersuchung den Randbereich örtlich festzulegen. Dies war wie beschrieben jene Stelle, an der es zu einer abrupten Signalzunahme unter der Basalmembran kam. Durch den hohen Grad an Variabilität der Randbereiche war dies in manchen Fällen jedoch nicht völlig eindeutig. So kam es teilweise es zu keiner abrupten sondern stufenförmigen Signalzunahme, so dass es hier zu minimalen Unterschieden bei der Randfestlegung zwischen zwei Beobachtern kam. Dies hatte leicht unterschiedliche Progressionswerte zur Folge. Um die Güte des Messverfahrens zu überprüfen, wurde im Vorfeld der Studie zunächst die Reliabilität der Messung überprüft, wobei sich ein hoher Korrelationskoeffizient ergab. Nach Festlegung der Randbereiche mittels der Werkzeuge des Eye-Explorers war die anschließende Ausmessung wenig fehleranfällig, da der verwendete Mess-Pfeil sich bei Annäherung an die markierten Randpositionen automatisch auf diese ausrichtete.

6.3 Klassifikation der Randtypen

6.3.1 Entwicklung der Klassifikation

Für die Entwicklung einer Klassifikation der Atrophieränder wurde zunächst die bisherige Beschreibung morphologischer Auffälligkeiten geographischer Atrophien in Studien betrachtet. Vor allem in der Fundus-Autofluoreszenz (FAF) wurden Variationen zwischen verschiedenen Patienten entdeckt. Bindelwald et al. beschrieben 2005 verschiedene FAF-Muster im Randbereich geographischer Atrophien. Holz et al. hatten 2001 bereits gezeigt, dass ein erhöhtes FAF-Signal an den Rändern häufig einer Ausbreitung bestehender oder einer Entstehung neuer atrophischer Areale vorausgeht. 2007 zeigten sie dann, dass Atrophien mit einem bandförmigen oder diffusen FAF-Muster höhere Progressionsraten aufweisen, als jene ohne oder nur fokal erhöhtem FAF-Signal. Hier war also bereits ein Marker für eine erhöhte Progression gefunden worden.

Aber nicht nur in der Fundus-Autofluoreszenz sondern auch in der optischen Kohärenztomographie wurden von Fleckenstein et al. 2008 verschiedene morphologische Variationen beschrieben. Neben Veränderungen im Bereich der Atrophie und der periläsionalen Zone beobachteten sie verschiedene Randmorphologien. Es wurden glatte Ränder mit einem gleichzeitigen Abbruch mehrerer hyperreflektiver Banden sowie irreguläre Ränder ohne klaren Abbruch beschrieben. In einem Teil der Fälle war sogar eine Spaltung der äußeren hyperreflektiven Bande zu erkennen gewesen. Progressionswerte wurden hier noch nicht bestimmt.

Brar et al. verglichen 2009 FAF- und SD-OCT-Aufnahmen an 23 Augen von 16 Patienten und konnten zeigen, dass irreguläre Ränder im OCT signifikant mit einem erhöhten FAF-Signal im Randbereich assoziiert sind. Aus den Ergebnissen der vorherigen Studien ließ dies schließen, dass irreguläre Ränder eine höhere Progression aufweisen. Vor allem der beschriebene „splitting“-Typ konnte verdächtigt werden, mit einer erhöhten Progression einherzugehen. So fanden Fleckenstein et al. 2011 heraus, dass Atrophien mit dem FAF-Muster „trickling“, welches mit einer schnellen Progression einhergeht, sehr häufig die beschriebene Aufspaltung der äußeren hyperreflektiven Bande aufweisen (Fleckenstein et al., 2011a). Moussa et al. bestätigten 2013 diese Ergebnisse. Sie fanden sowohl erhöhte Progressionswerte bei Atrophien vom trickling-Typ als auch eine hohe Korrelation zwischen diesem speziellen FAF-Muster und dem

splitting-Typ im OCT. Die Hypothese zu überprüfen, dass Ränder mit einem irregulären Aussehen im OCT, speziell einer Aufspaltung der Bande 4, eine höhere Progression aufweisen als reguläre Ränder, wurde zur Fragestellung dieser Arbeit. Es wurde daher die Einteilung in reguläre, irreguläre und splitting-Ränder übernommen und gemäß dem Vorgehen von Fleckenstein et al. 2010a eine Progressionmessung für jeden einzelnen Rand bestimmt.

Nach Beginn dieser Studie konnten Moussa et al. 2013 bereits zeigen, dass eine Spaltbildung im Bereich des RPE/Bruch-Membran-Komplex mit einer erhöhten Progression einhergeht. Das Studiendesign unterscheidet sich jedoch von der vorliegenden Arbeit. Moussa et al. suchten anhand von 97 horizontalen SD-OCT Schnittbildern eines Volumen-Scans durch die Netzhaut an 43 Augen von 43 Patienten nach morphologischen Auffälligkeiten im Bereich der Atrophie des nasalen und temporalen Netzhautrandes. Hierbei wurde neben verzweigten tubulären Strukturen im Bereich der äußeren nukleären Schicht (ORT, outer retinal tubulations) und kuppelförmigen RPE-Anhebungen (dome shaped RPE elevations) auch nach einer Aufspaltung des RPE-/Bruchmembrankomplexes gesucht. Wurden diese Auffälligkeiten auf einigen der horizontalen Schnittbilder entdeckt, so galten sie für die Atrophie als anwesend. Unterschieden wurde nur, ob an beiden oder nur einer der Seiten (nasal/temporal) das Merkmal gefunden wurde. Die gefundenen Werte wurden mit der Gesamtprogression der gesamten Atrophie in Verbindung gesetzt. Angegeben wurden diese Werte daher als Flächenmaß ($\text{mm}^2 / \text{Jahr}$) und gemäß dem Vorgehen von Yehoshua et al. 2011 nach Umrechnung in die Quadratwurzeln in mm / Jahr . Es zeigte sich, dass Atrophien, bei denen eine Aufspaltung an beiden Rändern gefunden wurden, mit einer erhöhten Progression der Gesamtatrophie einhergehen. Wichtigster Unterschied der Studie von Moussa et al. zu vorliegenden Arbeit ist die unterschiedliche Progressionsmessung. Um die morphologischen Variationen mit der Progression in Verbindung setzen zu können, mussten sie bei Moussa et al. für die gesamte Atrophie zusammengefasst werden. Das Vorliegen des splitting-Types in der Atrophie hieß daher nicht, dass dieser Typ auch an allen betrachteten Rändern zu sehen war. Eine Aussage über alle nicht angeschnittenen Ränder lässt sich zudem auch nicht machen. Zudem klassifizierten Moussa et al. die beobachteten Rändern nicht, sondern suchten nur nach den beschriebenen Auffälligkeiten. Ob Ränder, welche keine der Auffälligkeiten

aufwiesen, eine irreguläre oder reguläre Randmorphologie aufwiesen, ist unklar. Es ist daher theoretisch möglich, dass der überwiegende Anteil einer Atrophie eine irreguläre oder reguläre Randmorphologie besaß, die Progression der Gesamtatrophie jedoch aufgrund des Vorliegens vereinzelter Splitting-Areale mit diesem Randtyp in Verbindung gesetzt wurde. Dennoch bestätigten Moussa et al. mit ihren Ergebnissen die Vermutung, dass eine Aufspaltung der Bande 4 im OCT mit einer erhöhten Progression einhergeht. Der Vorteil der in dieser Arbeit angewandten Klassifikation aller betrachteten Ränder mit der Berechnung einzelner Progressionswerte liegt also darin, den Einfluss des splitting-Types noch spezifischer untersuchen zu können, da auch verschiedene Areale einer Atrophie miteinander verglichen werden und nicht zusammengefasst werden müssen.

6.3.2 Reliabilität der Klassifikation

Bei der in dieser Arbeit verwandten Klassifikation handelt es sich um eine Einteilung, welche sich an *qualitativen* morphologischen Unterschieden im Randbereich einer geographischen Atrophie in einem SD-OCT-Schnittbild orientiert (Abgrenzbarkeit verschiedener hyperreflektiver Banden). Da es sich beim Untergang der normalen Netzhautstruktur im Bereich der Atrophien aber wahrscheinlich um einen schrittweisen Prozess handelt, ist auch der Übergang von einer klaren Abgrenzbarkeit der OCT-Banden hin zu einem irregulärem Randbild kontinuierlich und daher teilweise nicht eindeutig klassifizierbar. Um dieser Unsicherheit Rechnung zu tragen, wurde als viertes die Gruppe „no class“ eingeführt und die anderen Klassen nur bei Eindeutigkeit vergeben. Dennoch war die Einteilung eines Randbereichs in eine Untergruppe der Klassifikation teilweise von der Einzelentscheidung des jeweiligen Beobachters abhängig. Um die Objektivität der Klassifikation zu überprüfen, wurde daher eine Reliabilitätsmessung der Studie vorangestellt, welche eine relativ hohe Intrarater- sowie Interrater-Reliabilität ergab. Auch in der Studie von Brar et al. hatte sich 2009 bereits eine gute Abgrenzbarkeit von glatten und irregulären Rändern mit einer guten Übereinstimmung zwischen verschiedenen Beobachtern gezeigt und auch Moussa et al. erhielten 2013 eine hohe Interrater-Reliabilität für die Einschätzung, ob ein splitting-Typ zu beobachten war oder nicht. Die Klassifikation von morphologischen Auffälligkeiten im OCT-Bild ist daher ausreichend objektiv, um als Grundlage für diese Arbeit dienen zu können.

6.3.3 Verteilung, Homogenität und Veränderung der Klassifikation über die Zeit

Die gefundene Verteilung der Klassifikationsgruppen zeigte, dass ein abruptes Abbrechen der normalen Bandenstruktur (regular-Typ) sehr viel seltener zu beobachten war, als ein irregulärer Randbereich bzw. eine Aufspaltung der Bande 4. Die Betrachtung der Homogenität der Klassifikation an einem Auge zeigte zudem, dass bei über der Hälfte der untersuchten Augen die Klassifikation der maximal vier untersuchten Randbereiche übereinstimmte. Auch zwischen den Augen bei bilateraler geographischer Atrophie zeigte sich ein relativ hoher Grad der Übereinstimmung zwischen den Klassifikationen der Randbereiche in beiden Augen. Wenn ein oder beide Augen in der Klassifikation inhomogen waren, so konnte doch meist eine überwiegende Klasse von Randtypen beobachtet werden, die sich bei bilateraler Atrophie in der Regel auch glich. Die Betrachtung über den zeitlichen Verlauf hinweg zeigte zudem, dass die Einteilung eines Randes in eine Klassifikationsgruppe häufig bei Grund- und Folgeuntersuchung übereinstimmte. Die Randmorphologie zeigte sich also auch über die Zeit hinweg als relativ konstant. Dabei ist jedoch zu beachten, dass es sich beim Randbereich im Follow-Up-Bild durch das Fortschreiten der Atrophie nicht mehr um die gleiche Stelle auf der Netzhaut handelte wie im Baseline-Bild. Netzhautschichten im Randbereich, die bei der Erstaufnahme von einer morphologischen Veränderung betroffen waren, waren in der Folgeaufnahme meist schon vollständig atrophiert und ähnliche Veränderungen zeigten sich nun im Bereich vormals unauffälliger Netzhautbereiche. In Anbetracht der Größe des gesamten Randbereichs einer geographischen Atrophie wurde in dieser Arbeit jedoch nur ein sehr kleiner Ausschnitt betrachtet. Eine wirkliche Aussage über die Homogenität der Randmorphologie ließ sich also nicht machen. Um hier eine genaue Aussage treffen zu können, müsste der gesamte Randbereich einer geographischen Atrophie mit dem SD-OCT abgebildet und klassifiziert werden. Die Ergebnisse zeigen jedoch, dass die Randmorphologie einer Atrophie nicht völlig wahllos zwischen den verschiedenen Randbereichen wechselt sondern jeweils typisch für eine Atrophie (und einen Patienten) ist, auch wenn einzelne Randbereiche von der vorherrschenden Morphologie abweichen.

6.4 Abhängigkeit der Progression

Nachdem die Häufigkeiten und Verteilung der Progressionswerte und

Klassifikationsgruppen zunächst getrennt betrachtet wurden, wurde im letzten Schritt der Auswertung geprüft, ob erhöhte Progressionswerte eine Assoziation mit bestimmten Randmerkmalen aufweisen. Die hohe Streuung der Progressionswerte auch innerhalb eines Auges führte zu der Frage, ob die Atrophie sich generell in eine Netzhautrichtung schneller ausbreitet. Es wurde daher geprüft, wie hoch die mittlere Progression der Randbereiche in die vier Netzhautrichtungen war und ob diese sich deutlich unterschieden. Die Varianzanalyse ergab hier jedoch keine signifikanten Unterschiede in der Progression in den verschiedenen Bereichen. Im Mittel breiteten sich die Atrophien demnach in alle Richtungen gleich schnell aus. Als wichtigste Frage galt abschließend zu klären, ob eine bestimmte Randmorphologie mit einer erhöhten Progression einherging. Die Varianzanalyse ergab hier sowohl für die Klassifikation bei der Grund- als auch der der Folgeuntersuchung signifikant höhere Progressionswerte für jene Ränder, welche eine Aufspaltung der Band 4 aufwiesen (splitting). Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen der regulären und irregulären Ränder zeigte sich nur für die Klassifikation bei Baseline. Hierbei wiesen die Ränder mit irregulärer Morphologie eine höhere Progression auf. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit denen früherer Studien. Moussa et al. hatten 2013 bereits eine erhöhte Gesamtprogression der Atrophie bei Vorliegen von Aufspaltungen des RPE/Bruchmembran-Komplexes im Randbereich beschrieben. Nun konnte dies auch spezifisch für jeden Rand einzeln nachgewiesen werden. Damit wurde der Fehler vermieden, welcher durch die Subsummierung der Atrophie unter einem Progressionswert und einer Merkmalsausprägung entsteht. Mit Blick auf die Betrachtung der Homogenität der Klassifikation in dieser Arbeit lässt sich jedoch vermuten, dass dieser Fehler nicht derart groß zu sein scheint, da eine bestimmte Randmorphologie als typisch für eine Atrophie zu sehen ist. Um dies jedoch abschließend bestätigen zu können, müssten deutlich mehr als vier Ränder klassifiziert werden.

6.4.1 Unterschiede zwischen splitting1 und splitting2

Bei der Klassifikation fiel auf, dass ein unterschiedliches Maß der Aufspaltung der Bande 4 zu beobachten war. Es stellte sich die Frage, ob eine weite Aufspaltung mit einer anderen Progression verbunden war als eine geringe Aufspaltung. Um dies zu klären,

wurde die Gruppe „splitting“ gemäß des Ausmaßes der Aufspaltung in zwei Gruppen unterteilt. Da dies eine Unterscheidung anhand eines quantitativen Merkmales darstellte, war von Bedeutung, wo die Grenze zwischen den beiden Gruppen gezogen wurde. Entsprach die Höhe der Aufspaltung in etwa dem 1-2fachen des darüber sichtbaren Anteils der Bande 4, wurde dies „splitting1“ genannt, bei etwa 3facher Dicke „splitting2“. Da die Grenzen der Aufspaltung aufgrund der Auflösung der Bilder und der unregelmäßigen Strukturen nicht immer ganz deutlich waren, kam es hier im Grenzfall zwischen 2-3facher Dicke zu Unsicherheiten. Hier hing in einem Teil der Fälle die Eingruppierung von der Einzelfallentscheidung des Betrachters ab.

In der Auswertung zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Progression zwischen den beiden Untergruppen, das Ausmaß der Aufspaltung war demnach also nicht von Bedeutung. Aufgrund der methodischen Unsicherheiten kann hier jedoch keine verlässliche Aussage gemacht werden. Das Ausmaß der Aufspaltung genauer zu quantifizieren und eine mögliche Auswirkung auf die Progression zu untersuchen, verbleibt zukünftigen Forschungsbemühungen.

6.5 Weitere Limitierungen der Aussagekraft

6.5.1 Länge der Verläufe

Im Mittel betrug der Verlauf 482,26 Tage, also etwa 1 Jahr und 4 Monate. Die Abstände zwischen Erst- & Folgeuntersuchung variierte bei den untersuchten Patienten jedoch stark (Standardabweichung 192,01 Tage). Bei längeren Verläufen und damit auch meist einem deutlicheren lateralen Fortschreiten der Atrophieränder fällt ein Messfehler in der Bestimmung der Progression geringer aus als bei sehr kurzen Verläufen. Es wäre daher eine Betrachtung der Progression über einen längeren Verlauf wünschenswert, wie es zukünftig durch Fortlaufen der FAM-Studie möglich sein wird. Wie bereits zuvor beschrieben, verläuft das laterale Fortschreiten der Ränder jedoch über die Zeit hinweg nicht völlig kontinuierlich. Je nachdem, zu welchem Zeitpunkt eine Folgeuntersuchung erfolgt, errechnet sich daher wahrscheinlich eine unterschiedliche Progression. Bei längeren Verläufen wäre jedoch ein besserer Mittelwert der Geschwindigkeit des lateralen Fortschreitens zu bestimmen. Nachteil längerer Verläufe ist jedoch, dass der ursprünglich klassifizierte Rand noch weiter weg vom aktuellen Rand liegt. Mögliche

zwischenzeitliche Veränderungen der Randmorphologie werden so eher übersehen. Zudem kommt es bei multifokaler geographischer Atrophie bei längeren Verläufen häufig zu Verschmelzungen von Atrophien, so dass ein Randbereich verschwindet bzw. sich sprunghaft um den Durchmesser der verschmolzenen Atrophie verschiebt. Bei kürzeren Verläufen ist es eher wahrscheinlich, dass die einzelnen Atrophien noch voneinander abgrenzbar sind.

6.5.2 Optische Artefakte

Für die Abbildung der äußeren Netzhautschichten im OCT-Bild muss das projizierte Licht sowohl den optischen Apparat des Auges als auch die inneren Netzhautschichten durchdringen. Veränderungen im Bereich der Netzhaut können Artefakte erzeugen, welche dann als pathologische Befunde interpretiert werden können. So können Anhebungen des RPE zu einer veränderten Lichtbrechung führen und ein Verschwinden des IPRL im OCT-Bild bewirken (Drexler, 2007). Daher ist es möglich, dass die OCT-Bilder die wirklichen Veränderungen in den Netzhautschichten nicht wahrheitsgetreu abbilden und daher mit Vorsicht interpretiert werden müssen.

6.6 Verbindung zu histopathologischen Befunden

Die vorgestellten Ergebnisse führen zu der Frage, welche histopathologischen lokalen Vorgänge zu den beschriebenen sichtbaren Veränderungen im OCT-Bild führen. Drexler et al. konnten 2007 durch Vergleich von OCT-Bildern und histologischen Schnitten an Schweineaugen eine Verbindung zwischen den sichtbaren OCT-Banden und histologischen Netzhautschichten herstellen. Über das genaue anatomische Korrelat der hyperreflektiven Banden, vor allem von Bande 3 & 4, gab es jedoch weiterhin Unsicherheiten. Gemäß der Arbeit von Pircher et al. 2006 gilt der RPE/Bruch-Membran-Komplex aber als plausibelstes Gegenstück zur Bande 4 und die Verzahnung von RPE und Photorezeptoren als Bande 3.

Die höchsten Progressionswerte in dieser Arbeit wurden in Abschnitten gefunden, in denen es zu einer Aufspaltung der Bande 4 kam. Der untere Anteil der Bande setzte sich im Bereich der Atrophie meist fort, während der obere Anteil zerfiel und schließlich verschwand. Es ist wahrscheinlich, dass es sich beim unteren Anteil um die Bruch-Membran und beim oberen um das RPE handelt. Die Spaltbildung verlief demnach

zwischen RPE und Bruch-Membran. Fleckenstein et al. beschrieben 2010 ähnliche Beobachtungen und erklärten die unregelmäßige Erscheinung und das anschließende Verschwinden des oberen Anteils der Bande 4 mit dem allmählichen Abbau von verbleibendem RPE-Zellnestern (Fleckenstein et al., 2010a).

Es gibt verschiedene Arten von Ablagerungen unterhalb des RPE, welche zu einer Trennung von RPE und Bruch-Membran führen können. Die Bezeichnung dieser Ablagerungen ist dabei nicht einheitlich. Per Definition sind „Drusen“ Ablagerungen innerhalb der Bruch-Membran, sprich unter der Basallamina des RPE (Loeffler und Lee, 1998). Im OCT-Bild sind diese als kuppelförmige Erhebungen zu erkennen und entsprechen nicht dem beobachteten „splitting“-Typ (Fleckenstein et al., 2010a). Ophthalmoskopisch nicht sichtbare Ablagerungen oberhalb der Bruch-Membran, also zwischen Basallamina und Zytoplasmamembran des RPE, wie sie von Sarks 1976 erstmals beschrieben wurden, sind dagegen dünner und flächiger ausgebreitet und werden von verschiedenen Autoren als Basal linear deposits / **Basal laminar deposits (BLD)** oder Basement membran depositions (BMD) bezeichnet (Loeffler und Lee, 1998). Diese Ablagerungen sind als Ursache für die beobachtete Spaltung der Bande 4 denkbar. Die Zusammensetzung der BLD ist dabei unklar. Neben einem Kollagenanteil aus sogenannten „long spaced collagens“ scheint der Hauptbestandteil aus kohlenhydrathaltigen Strukturen zu bestehen (Mullins et al., 1997). Auch die Herkunft der BLD ist nicht geklärt, es besteht jedoch die Vermutung, dass Störungen des RPE z.B. durch Ischämie, oxidativen Stress oder andere Funktionsbeeinträchtigungen zu den Ablagerungen führen können (Kliffen et al., 1994; Sarks et al., 2007; van der Schaft, 1992).

In histopathologischen Studien mit Spenderaugen wurde eine Verbindung zwischen BLD und den Spätformen der AMD gefunden (Curcio und Millican, 1999; Green et al., 1993; Sarks et al., 1976,). Durch eine zunehmende Dicke der Ablagerungen könnten diese zu einer fortschreitenden Abspaltung des RPE von der Blutversorgung aus der Choroidea führen und somit den Untergang von RPE-Zellen und Photorezeptoren verschulden (Sarks et al., 2007). Da die BLD bisher hauptsächlich histologisch nachgewiesen wurden und ophthalmoskopisch nicht zu erkennen sind, fehlt ein Nachweis der Ablagerungen in vivo. Fleckenstein et al. vermuteten jedoch, dass die erkennbare Aufspaltung der Bande 4 im OCT-Bild auf die Ablagerung von BLD zurückzuführen sein

könnte, ein Beweis steht dabei jedoch noch aus (Fleckenstein et al., 2011a).

Histologische Studien lassen vermuten, dass die meisten Augen mit geographischen Atrophien BLD Ablagerungen aufweisen (Curcio et al., 1999; Green und Enger, 1993; Sarks et al., 1976). Die begrenzte Auflösung der OCT-Bildgebung könnte jedoch dazu führen, dass geringe BLD Ablagerungen zu keiner sichtbaren Aufspaltung der Bande 4 führen und damit im OCT nicht entdeckt werden. So könnten auch bei den anderen Klassifikationstypen histologisch Ablagerungen vorhanden sein. Die Ergebnisse dieser Arbeit weisen jedoch darauf hin, dass sobald eine kritische Dicke der Ablagerungen erreicht ist, so dass diese im OCT als Aufspaltung sichtbar werden, dies mit einer schnelleren Progression der Atrophie verbunden ist.

6.7 Schlussfolgerung

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass bei der Betrachtung von vier verschiedenen Randbereichen einer geographischen Atrophie eine bestimmte Morphologie der Randbereiche überwiegend zu beobachten ist und auch über die Zeit hinweg meist gleich bleibt, so dass diese Randmorphologie als typisch für die Atrophie bezeichnet werden kann. Es hat sich zudem gezeigt, dass jene Ränder, die eine Aufspaltung der Bande 4 im OCT aufweisen und somit als „splitting“-Typ bezeichnet werden, eine höhere Progression aufweisen als andere Randbereiche. Das histologische Gegenstück zur Aufspaltung der Bande 4 im OCT könnte dabei die Aufspaltung des RPE-Bruchmembrankomplexes durch die Ablagerung sogenannter Basal laminar deposits (BLD) sein, deren Ursprung und Zusammensetzung bisher jedoch nicht genau geklärt sind. Da derartige BLD-Ablagerungen histologisch an den meisten Augen mit geographischen Atrophien zu finden sind, jedoch nicht alle Augen im OCT einen splitting-Typ im Randbereich zeigen, ist zu vermuten, dass die Ablagerungen erst ab einer bestimmten Dicke sichtbar werden. Zwischen den Randtypen bestünde demnach kein qualitativer sondern quantitativer Unterschied. Eine weitere Aufspaltung der Bande hat in dieser Arbeit zwar keine höhere Progression ergeben als eine schmalere, es ist jedoch denkbar, dass nur bis zu einer bestimmten Ablagerungsdicke die Progression des Randbereiches ansteigt und danach gleich bleibt. Da die Einteilung der Randbereiche in eine Klassifikation jedoch über die Zeit hinweg meist gleich blieb, sich aus einem regulären oder irregulären Rand also nicht häufig ein splitting-Typ

entwickelte, wie eine zunehmende Ablagerungsdicke es vermuten ließe, scheinen Atrophien, welche als typische Randmorphologie den splitting-Typ aufweisen, einen anderen Krankheitsverlauf zu haben. Es wäre hier zum Beispiel denkbar, dass an jenen Atrophien mit sichtbarer Spaltbildung die Ablagerung der Basal laminar deposits sehr viel schneller verläuft als an anderen Atrophien und somit der Untergang der RPE-Zellen und Photorezeptoren schneller ausgelöst wird. Für den Untergang der Zellen bei Atrophien mit einer langsameren Ablagerung der BLD könnten dagegen andere Faktoren wichtiger sein.

Auch wenn die Randmorphologie meist typisch für eine Atrophie ist, so zeigt diese Arbeit, dass auch unterschiedliche Ränder in einer Atrophie auftreten können. Die Auswertung zeigt, dass diese lokalen morphologischen Unterschiede zu einem Teil für die unregelmäßige Ausbreitung der Atrophien verantwortlich gemacht werden können. Ränder mit einer Aufspaltung der Bande 4 weisen so auch innerhalb einer Atrophie eine höhere Progression auf als andere Bereiche der Atrophie. Diese Erkenntnisse bieten die Möglichkeit, zukünftig im SD-OCT Randbezirke mit einem erhöhtem Progressions-Risiko zu erkennen. Durch Auswahl der Schnitfführung könnten dabei wichtige Randbereiche betrachtet werden, wie zum Beispiel angrenzend an die Fovea, um das Fortschreiten in diese Richtung einzuschätzen.

Sollten zukünftige Forschungen die Vermutung bestätigen, dass die Ablagerung von BLD für die sichtbare Aufspaltung der Bande 4 im OCT verantwortlich ist, würde dies die Bedeutung der Ablagerungen für die Progression der AMD unterstützen. Die Entstehungsmechanismen der Ablagerung der BLD könnten somit stärker zum Gegenstand zukünftiger Forschungsbemühungen werden, um ein besseres Verständnis über die Pathogenese der geographischen Atrophien zu erlangen und um schließlich Therapieansätze entwickeln zu können, welche die Progression der geographischen Atrophien aufhalten bzw. verlangsamen könnten.

7. Zusammenfassung

Die geographische Atrophie als Manifestationsform der altersabhängigen Makuladegeneration stellt eine häufige Ursache für einen Verlust des zentralen Sehens dar. Bislang ist für diese Spätform der Makuladegeneration noch keine wirksame Therapie verfügbar. Die Ursachen der Entstehung einer geographischen Atrophie sind noch nicht genau geklärt. Die Ergebnisse bisheriger Forschungen sprechen dafür, dass eine Akkumulation von Lipofuszingranula im retinalen Pigmentepithel zu einer Funktionsbeeinträchtigung der Pigmentepithelzellen führt und somit bedeutend ist für die Pathogenese. Histologisch nachgewiesene Ablagerungen zwischen retinalem Pigmentepithel und Basalmembran in Augen mit geographischer Atrophie, sogenannte Basal laminar deposits, könnten auf eine solch gestörte Funktion der Pigmentepithelzellen zurückgehen. Im Gegensatz zur Pathohistologie ermöglicht heutzutage die Technik der Spectral-Domain-optischen Kohärenztomographie (SD-OCT) die Darstellung verschiedener Netzhautschichten und deren morphologischen Veränderungen *in vivo*. In der vorliegenden Arbeit erfolgte eine Klassifikation von Randbereichen einer geographischen Atrophie anhand morphologischer Auffälligkeiten im Bereich der äußeren Retina, wie bereits von Fleckenstein et al. (2011a) vorgestellt. Die Untersuchung erfolgte an 136 Augen von insgesamt 80 Patienten. Es zeigte sich dabei, dass jeweils bestimmte Randtypen in einem Auge und bei einem Patienten überwiegen. Durch die automatische Alignierung der OCT-Bilder war eine Verlaufsbeobachtung der Atrophien und eine Bestimmung der Randprogression möglich. Es zeigte sich dabei eine hohe Konstanz der Randklassifikationen über die Zeit hinweg. Beim sogenannten „splitting“-Randtyp, welcher mit einer Aufspaltung der Bande 4 im OCT einhergeht, zeigte sich in der Auswertung eine signifikant höhere laterale Ausbreitung der Atrophien im Vergleich zu den „regulär“ und „irregulär“ Randtypen. Ursache für die sichtbare Aufspaltung der Bande 4 könnte die Ablagerung von Basal laminar deposits sein, welche somit die schnellere Progression der „splitting“-Randtypen verschulden könnten. Sollten die Basal laminar deposits sich als Korrelat für die Aufspaltung der Bande 4 in Zukunft bestätigen, könnte dies deren Bedeutung für die Pathogenese der Geographischen Atrophien unterstreichen und sie ins Zentrum der zukünftigen Forschung rücken. Die vorliegende Arbeit ermöglicht zudem, im OCT-Bild durch Betrachtung der Randmorphologie von geographischen Atrophien Bereiche mit einem erhöhten Progressions-Risiko zu identifizieren.

8. Literaturverzeichnis

- Alamouti B, Funk J. Retinal thickness decreases with age: an OCT study. *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 899–901
- Ambati J, Ambati BK, Yoo SH, Ianchulev S, Adamis AP. Age-related macular degeneration: etiology, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Surv Ophthalmol* 2003; 48: 257–293
- AREDS. Risk factors associated with age-related macular degeneration. A case-control study in the age-related eye disease study: Age-Related Eye Disease Study Report Number 3. *Ophthalmology* 2000; 107: 2224–2232
- AREDS. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 1417–1436
- Attebo K, Mitchell P, Smith W. Visual acuity and the causes of visual loss in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 1996; 103: 357–364
- Augood CA, Vingerling JR, de Jong PTVM, Chakravarthy U, Seland J, Soubrane G, Tomazzoli L, Topouzis F, Bentham G, Rahu M, Vioque J, Young IS, Fletcher AE. Prevalence of age-related maculopathy in older Europeans: the European Eye Study (EUREYE). *Arch Ophthalmol* 2006; 124: 529–535
- Bearely S, Chau FY, Koreishi A, Stinnett SS, Izatt JA, Toth CA. Spectral domain optical coherence tomography imaging of geographic atrophy margins. *Ophthalmology* 2009; 116: 1762–1769
- Bergmann M, Schütt F, Holz FG, Kopitz J. Inhibition of the ATP-driven proton pump in RPE lysosomes by the major lipofuscin fluorophore A2-E may contribute to the pathogenesis of age-related macular degeneration. *FASEB J* 2004; 18: 562–564

- Bindewald A, Schmitz-Valckenberg S, Jorzik JJ, Dolar-Szczasny J, Sieber H, Keilhauer C, Lois N, Mlynski J, Pauleikhoff D, Staurengi G, Wolf S. Classification of abnormal fundus autofluorescence patterns in the junctional zone of geographic atrophy in patients with age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2005; 89: 874–878
- Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, Chisholm IH, Coscas G, Davis MD, de Jong PT, Klaver CC, Klein BE, Klein R. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. The International ARM Epidemiological Study Group. *Surv Ophthalmol* 1995; 39: 367–374
- Booij JC, Baas DC, Beisekeeva J, Gorgels TGMF, Bergen AAB. The dynamic nature of Bruch's membrane. *Prog Ret Eye Res* 2010; 29: 1–18
- Boulton ME. Alterung der Netzhaut und des retinalen Pigmentepithels. In: Holz FG, Pauleikhoff D, Spaide RF, Bird AC, Hrsg. *Altersabhängige Makuladegeneration*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2011: 45–63
- Brar M, Kozak I, Cheng L, Bartsch DU, Yuson R, Nigam N, Oster SF, Mojana F, Freeman WR. Correlation between Spectral-Domain Optical Coherence Tomography and Fundus Autofluorescence at the Margins of Geographic Atrophy. *Am J Ophthalmol* 2009; 148: 439–444
- Brody BL, Gamst AC, Williams RA, Smith AR, Lau PW, Dolnak D, Rapaport MH, Kaplan RM, Brown SI. Depression, visual acuity, comorbidity, and disability associated with age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2001; 108: 1893–900
- Burk R. Bildgebung: Vergleich der Messprinzipien. In: Krieglstein G, Hrsg. *Glaukom 2007 - Die Papille beim Glaukom*. Springer, 2007: 29–36
- Cavallotti C, Artico M, Pescosolido N, Leali FMT, Feher J. Age-related changes in the human retina. *Can J Ophthalmol* 2004; 39: 61–68
- Cense B, Nassif N, Chen T, Pierce M, Yun SH, Park B, Bouma B, Tearney G, de Boer J. Ultrahigh-resolution high-speed retinal imaging using spectral-domain optical coherence tomography. *Opt Express* 2004; 12: 2435–2447

- Christensen K, Doblhammer G, Rau R, Vaupel JW. Ageing populations: the challenges ahead. *Lancet* 2009; 374: 1196–1208
- Curcio CA, Millican CL, Allen KA, Kalina RE. Aging of the human photoreceptor mosaic: evidence for selective vulnerability of rods in central retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993; 34: 3278–3296
- Curcio CA, Millican CL. Basal linear deposit and large drusen are specific for early age related maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1999; 117: 329–339
- Davies S, Elliott MH, Floor E, Truscott TG, Zareba M, Sarna T, Shamsi FA, Boulton ME. Photocytotoxicity of lipofuscin in human retinal pigment epithelial cells. *Free Radic Biol Med* 2001; 31: 256–265
- Delori FC, Dorey CK, Staurenghi G, Arend O, Goger DG, Weiter JJ. In vivo fluorescence of the ocular fundus exhibits retinal pigment epithelium lipofuscin characteristics. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995; 36: 718–729
- Delori FC, Goger DG, Dorey CK. Age-related accumulation and spatial distribution of lipofuscin in RPE of normal subjects. In: *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42: 1855–1866
- Dietzel M, Pauleikhoff D, Holz FG, Bird AC, Frühe AMD. In: Holz FG, Pauleikhoff D, Spaide RF, Bird AC, Hrsg. *Altersabhängige Makuladegeneration*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2011: 105-113
- Dorey CK, Wu G, Ebenstein D, Garsd A, Weiter JJ. Cell loss in the aging retina. Relationship to lipofuscin accumulation and macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989; 30: 1691–1699
- Drexler W, Sattmann H, Hermann B, Ko TH, Stur M, Unterhuber A, Scholda C, Findl O, Wirtitsch M, Fujimoto JG, Fercher AF. Enhanced visualization of macular pathology with the use of ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 695–706
- Drexler W. Ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *J Biomed Opt* 2004; 9: 47–74

- Drexler W. Cellular and Functional Optical Coherence Tomography of the Human Retina
The Cogan Lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48: 5340–5351
- Edwards AO, Ritter R, Abel KJ, Manning A, Panhuysen C, Farrer LA. Complement factor
H polymorphism and age-related macular degeneration. *Science* 2005; 308:
421–424
- Eldred GE, Katz ML. Fluorophores of the human retinal pigment epithelium: separation
and spectral characterization. *Exp Eye Res* 1988; 47: 71–86
- Eriksson U, Alm A. Macular thickness decreases with age in normal eyes: a study on the
macular thickness map protocol in the Stratus OCT. *Br J Ophthalmol* 2009; 93:
1448–1452
- Fagerness JA, Maller JB, Neale BM, Reynolds RC, Daly MJ, Seddon JM. Variation near
complement factor I is associated with risk of advanced AMD. *Eur J Hum Genet*
2009; 17: 100–104
- Feeney-Burns L, Hilderbrand ES, Eldridge S. Aging human RPE: morphometric analysis
of macular, equatorial, and peripheral cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1984; 25:
195–200
- Feher J, Kovacs I, Artico M, Cavallotti C, Papale A, Balacco Gabrieli C. Mitochondrial
alterations of retinal pigment epithelium in age-related macular degeneration.
Neurobiol Aging 2006; 27: 983–993
- Ferris FL, Fine SL, Hyman L. Age-related macular degeneration and blindness due to
neovascular maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1984; 102: 1640–1642
- Ferris FL, Wilkinson CP, Bird A, Charkavarthy U, Chew E, Csaky K, Sadda SR. Clinical
classification of age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2013; 120:
844–851
- Finger RP, Fleckenstein M, Scholl HPN, Holz FG. Pathophysiologie und Therapie der
AMD: Therapeutischer Anti-VEGF-Einsatz in der Augenheilkunde. *Pharm
Unserer Zeit* 2007; 36: S. 424–430

- Fisher RF. The water permeability of basement membrane under increasing pressure: evidence for a new theory of permeability. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1982; 216: 475–496
- Fisher RF. The influence of age on some ocular basement membranes. *Eye* 1987; 1: 184–189
- Fleckenstein M, Charbel Issa P, Helb HM, Schmitz-Valckenberg S, Finger RP, Scholl HPN, Loeffler KU, Holz FG. High-resolution spectral domain-OCT imaging in geographic atrophy associated with age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49: 4137–4144
- Fleckenstein M, Schmitz-Valckenberg S, Adrion C, Kramer I, Eter N, Helb HM, Brinkmann CK, Charbel Issa P, Mansmann U, Holz FG. Tracking Progression with Spectral-Domain Optical Coherence Tomography in Geographic Atrophy Caused by Age-Related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010a; 51: 3846–3852
- Fleckenstein M, Adrion C, Schmitz-Valckenberg S, Gobel AP, Bindewald-Wittich A, Scholl HPN, Mansmann U, Holz FG, FAM Study Group. Concordance of disease progression in bilateral geographic atrophy due to AMD. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010b; 51: 637–642
- Fleckenstein M, Schmitz-Valckenberg S, Martens C, Kosanetzky S, Brinkmann CK, Hageman GS, Holz FG. Fundus Autofluorescence and Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Characteristics in a Rapidly Progressing Form of Geographic Atrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011a; 52: 3761–3766
- Fleckenstein M, Schmitz-Valckenberg S, Sunness JS, Holz FG. Geographische Atrophie. In: Holz FG, Pauleikhoff D, Spaide RF, Bird AC, Hrsg. *Altersabhängige Makuladegeneration*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2011b: 126-141
- Fraser-Bell S, Wu J, Klein R, Azen SP, Hooper C, Foong AWP, Varma R. Cardiovascular risk factors and age-related macular degeneration: the Los Angeles Latino Eye Study. *Am J Ophthalmol* 2008; 145: 308–316

- Göbel P. Progression und Symmetrie der geographischen Atrophie bei altersabhängiger Makuladegeneration – Untersuchungen mittels digitaler cSLO – Fundusautofluoreszenz. Inaugural Dissertation, Medizinische Fakultät, Rheinische Friedrich-Wilhelms Universität Bonn, 2010
- Gold B, Merriam JE, Zernant J, Hancox LS, Taiber AJ, Gehrs K, Cramer K, Neel J, Bergeron J, Barile GR, Smith RT, AMD Genetics Clinical Study Group, Hageman GS, Dean M, Allimets R. Variation in factor B (BF) and complement component 2 (C2) genes is associated with age-related macular degeneration. In: Nat Genet 2006; 38: 458–462
- Green WR, Enger C. Age-related macular degeneration histopathologic studies. The 1992 Lorenz E. Zimmerman Lecture. Ophthalmology 1993; 100: 1519–1535
- Grisanti S, Lüke J, Peters S. Anti-VEGF-Therapie: Grundlagen und Substanzen. In: Holz FG, Pauleikhoff D, Spaide RF, Bird AC, Hrsg. Altersabhängige Makuladegeneration. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2011: 229-236
- Ho L, van Leeuwen R, de Jong PTWM, Vingerling JR, Klaver CCW. Epidemiologie der AMD. In: Holz FG, Pauleikhoff D, Spaide RF, Bird AC, Hrsg. Altersabhängige Makuladegeneration. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2011: 3-31
- Hogan MJ, Alvarado JA, Weddell J. Histology of the human eye;. An atlas and textbook. Philadelphia: Saunders, 1971
- Holz FG, Bellman C, Staudt S, Schütt F, Völcker HE. Fundus autofluorescence and development of geographic atrophy in age-related macular degeneration. Invest Ophthalmol Vis Sci 2001; 42: 1051–1056
- Holz FG, Schmitz-Valckenberg S, Eter N, Scholl HPN. Neue Entwicklungen in der Therapie der altersabhängigen Makuladegeneration. Dtsch Arztebl 2006; 103: 482–487
- Holz FG, Bindewald-Wittich A, Fleckenstein M, Dreyhaupt J, Scholl HPN, Schmitz Valckenberg S. Progression of Geographic Atrophy and Impact of Fundus Autofluorescence Patterns in Age-related Macular Degeneration. Am J Ophthalmol 2007; 143: 463–472

- Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, Hee MR, Flotte T, Gregory K, Puliafito CA. Optical coherence tomography. *Science* 1991; 254: 1178–1181
- Hyman L, Schachat AP, He Q, Leske MC. Hypertension, cardiovascular disease, and age-related macular degeneration. Age-Related Macular Degeneration Risk Factors Study Group. *Arch Ophthalmol* 2000; 118: 351–358
- Karunadharma PP, Nordgaard CL, Olsen TW, Ferrington DA. Mitochondrial DNA Damage as a Potential Mechanism for Age-Related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51: 5470–5479
- Katz ML. Potential role of retinal pigment epithelial lipofuscin accumulation in age related macular degeneration. *Arch Gerontol Geriatr* 2002; 34: 359–370
- Klein R, Wang Q, Klein BE, Moss SE, Meuer SM. The relationship of age-related maculopathy, cataract, and glaucoma to visual acuity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995; 36: 182–191
- Klein R, Klein BE, Cruickshanks KJ. The prevalence of age-related maculopathy by geographic region and ethnicity. *Prog Retin Eye Res* 1999; 18: 371–389
- Klein R, Klein BE, Tomany SC, Cruickshanks KJ. The association of cardiovascular disease with the long-term incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 2003; 110: 1273–1280
- Klein R, Peto T, Bird A, Vannewkirk MR. The epidemiology of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2004; 137: 486–495
- Klein R, Klein BE, Knudtson MD, Meuer SM, Swift M, Gangnon RE. Fifteen-year cumulative incidence of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 2007; 114: 253–262
- Klein R, Meuer SM, Knudtson MD, Klein BE. The epidemiology of progression of pure geographic atrophy: the Beaver Dam Eye Study. *Am J Ophthalmol* 2008; 146: 692–699

- Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, Tsai JY, Sackler RS, Haynes C, Henning AK, SanGiovanni JP, Mane SM, Mayne ST, Bracken MB, Ferris FL, Ott J, Barnstable C, Hoh J. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science* 2005; 308: 385–389
- Kliffen M, Mooy CM, Luidier TM, de Jong PT. Analysis of carbohydrate structures in basal laminar deposit in aging human maculae. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35: 2901–2905
- Lang G. Optische Kohärenztomographie (OCT). In: Kröll P, Kuchle M, Kuchle H, Hrsg. *Augenärztliche Untersuchungsmethoden*. Thieme, 2008: 436–443
- Lindblad AS, Lloyd PC, Clemons TE, Gensler GR, Ferris FL, Klein ML, Armstrong JR. Change in area of geographic atrophy in the Age-Related Eye Disease Study: AREDS report number 26. *Arch Ophthalmol* 2009; 127: 1168–1174
- Liu J, Itagaki Y, Ben-Shabat S, Nakanishi K, Sparrow JR. The biosynthesis of A2E, a fluorophore of aging retina, involves the formation of the precursor, A2-PE, in the photoreceptor outer segment membrane. *J Biol Chem* 2000; 275: 29354–29360
- Loeffler KU, Lee WR. Terminology of sub-RPE deposits: do we all speak the same language? *Br J Ophthalmol* 1998; 82: 1104–1105
- Lommatzsch A, Wasmuth S, Pauleikhoff D, Holz FG, Bird AC. Histopathologie. In: Holz FG, Pauleikhoff D, Spaide RF, Bird AC, Hrsg. *Altersabhängige Makuladegeneration*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2011b: 79-102
- Lüllmann-Rauch R. Auge. In: Lüllmann-Rauch, Hrsg. *Histologie - Verstehen, Lernen, Nachschlagen*. Stuttgart – New York: Thieme, 2003: 488 - 511
- Maguire P, Vine AK. Geographic atrophy of the retinal pigment epithelium. *Am J Ophthalmol* 1986; 102: 621–625
- Maller JB, Fagerness JA, Reynolds RC, Neale BM, Daly MJ, Seddon JM. Variation in complement factor 3 is associated with risk of age-related macular degeneration. *Nat Genet* 2007; 39: 1200–1201

- Marshall J, Hussain AA, Starita C, Moore DJ, Patmore AL. Aging an Bruch's Membrane. In: Marmor MF, Wolfensberger TJ, Hrsg. The retinal pigment epithelium. Function and disease. New York: Oxford University Press, 1998: 669–692
- McLeod DS, Grebe R, Bhutto I, Merges C, Baba T, Luty GA. Relationship between RPE and choriocapillaris in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50: 4982–4991
- Moore DJ, Hussain AA, Marshall J. Age-related variation in the hydraulic conductivity of Bruch's membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995; 36: 1290–1297
- Moussa K, Lee JY, Stinnett SS, Jaffe GJ. Spectral domain optical coherence tomography-determined morphologic predictors of age-related macular degeneration-associated geographic atrophy progression. *Retina* 2013; 33: 1590–1599
- Mullins RF, Johnson LV, Anderson DH, Hageman GS. Characterization of drusen associated glycoconjugates. *Ophthalmology* 1997; 104: 288–294
- Olver J, Pauleikhoff D, Bird AC. Morphometric analysis of age changes in the choriocapillaris. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990; 31: 47
- Panda-Jonas S, Jonas JB, Jakobczyk-Zmija M. Retinal pigment epithelial cell count, distribution, and correlations in normal human eyes. *Am J Ophthalmol* 1996; 121: 181–189
- Pircher M, Gotzinger E, Findl O, Michels S, Geitzenauer W, Leydolt C, Schmidt-Erfurth U, Hitzemberger CK. Human macula investigated in vivo with polarization sensitive optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47: 5487–5494
- Ramrattan RS, van der Schaft TL, Mooy CM, de Bruijn WC, Mulder PG, de Jong PT. Morphometric analysis of Bruch's membrane, the choriocapillaris, and the choroid in aging. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35: 2857–2864
- Rivera A, Fisher SA, Fritsche LG, Keilhauer CN, Lichtner P, Meitinger T, Weber BHF. Hypothetical LOC387715 is a second major susceptibility gene for age-related macular degeneration, contributing independently of complement factor H to disease risk. *Hum Mol Genet* 2005; 14: 3227–3236

- Rózanowska M, Jarvis-Evans J, Korytowski W, Boulton ME, Burke JM, Sarna T. Blue light-induced reactivity of retinal age pigment. In vitro generation of oxygen reactive species. *J Biol Chem* 1995; 270: 18825–18830
- Sarks SH. Ageing and degeneration in the macular region: a clinico-pathological study. *Br J Ophthalmol* 1976; 60: 324–341
- Sarks JP, Sarks SH, Killingsworth MC. Evolution of geographic atrophy of the retinal pigment epithelium. *Eye* 1988; 2 (Pt 5): 552–577
- Sarks S, Cherepanoff S, Killingsworth M, Sarks J. Relationship of Basal Lamina Deposit and Membranous Debris to the Clinical Presentation of Early Age-Related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48: 968–977
- Schatz H, McDonald HR. Atrophic macular degeneration. Rate of spread of geographic atrophy and visual loss. *Ophthalmology* 1989; 96: 1541–1551
- Schmitz-Valckenberg S, Bindewald-Wittich A, Dolar-Szczasny J, Dreyhaupt J, Wolf S, Scholl HPN, Holz FG. Correlation between the area of increased autofluorescence surrounding geographic atrophy and disease progression in patients with AMD. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47: 2648–2654
- Schmitz-Valckenberg S, Fleckenstein M, Scholl HPN, Holz FG. Fundus autofluorescence and progression of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 2009; 54: 96–117
- Scholl HPN, Fleckenstein M, Issa PC, Keilhauer C, Holz FG, Weber BHF. An update on the genetics of age-related macular degeneration. *Mol Vis* 2007; 13: 196–205
- Schütt F, Bergmann M, Holz FG, Kopitz J. Isolation of intact lysosomes from human RPE cells and effects of A2-E on the integrity of the lysosomal and other cellular membranes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002; 240: 983–988
- Seddon JM, Cote J, Page WF, Aggen SH, Neale MC. The US twin study of age-related macular degeneration: relative roles of genetic and environmental influences. *Arch Ophthalmol* 2005; 123: 321–327

- Seddon JM, Francis PJ, George S, Schultz DW, Rosner B, Klein ML. Association of CFH Y402H and LOC387715 A69S with progression of age-related macular degeneration. *JAMA* 2007; 297: 1793–1800
- Smith W, Mitchell P, Leeder SR, Wang JJ. Plasma fibrinogen levels, other cardiovascular risk factors, and age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 583–587
- Smith W, Assink J, Klein R, Mitchell P, Klaver CC, Klein BE, Hofman A, Jensen S, Wang JJ, de Jong PT. Risk factors for age-related macular degeneration: Pooled findings from three continents. *Ophthalmology* 2001; 108: 697–704
- Spaide RF. Klinische Manifestationen der choroidalen Neovaskularisation bei AMD. In: Holz FG, Pauleikhoff D, Spaide RF, Bird AC, Hrsg. *Altersabhängige Makuladegeneration*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2011: 115-123
- Spalton DJ, Marshall J. Normale Netzhaut. In: Spalton DJ, Hitchings RA, Hunter PA, Hrsg. *Atlas der Augenkrankheiten*. Stuttgart: Thieme, 1996: 311 - 340
- Sparrow JR, Cai B. Blue light-induced apoptosis of A2E-containing RPE: involvement of caspase-3 and protection by Bcl-2. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42: 1356–1362
- Sparrow JR, Boulton M. RPE lipofuscin and its role in retinal pathobiology. *Exp Eye Res* 2005; 80: 595–606
- Steinberg S. In-vivo Bildgebung retikulärer Drusen bei altersabhängiger Makuladegeneration mittels konfokaler Scanning Laser Ophthalmoskopie und Spectral-Domain optischer Kohärenztomographie. Inaugural Dissertation, Medizinische Fakultät, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, 2010
- Strauß O. Die Rolle des retinalen Pigmentepithels im Rahmen visueller Funktionen. *Ophthalmologe* 2009; 106: 299–304
- Sunness JS, Gonzalez-Baron J, Bressler NM, Hawkins B, Applegate CA. The development of choroidal neovascularization in eyes with the geographic atrophy form of age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1999; 106: 910-919

- Sunness JS, Applegate CA, Bressler NM, Hawkins BS. Designing clinical trials for age related geographic atrophy of the macula: enrollment data from the geographic atrophy natural history study. *Retina* 2007; 27: 204–210
- Sunness JS, Rubin GS, Zuckerbrod A, Applegate CA. Foveal-Sparing Scotomas in Advanced Dry Age-Related Macular Degeneration. *J Vis Impair Blind* 2008; 102: 600–610
- van der Schaft TL. Is Basal Lamellar Deposit Unique for Age-Related Macular Degeneration?-Reply. *Arch Ophthalmol* 1992; 110: 16
- Webb RH, Hughes GW, Delori FC. Confocal scanning laser ophthalmoscope. *Appl Opt* 1987; 26: 1492–1499
- Weiter J, Fine BS. A histologic study of regional choroidal dystrophy. *Am J Ophthalmol* 1977; 83: 741–750
- WHO Health Data, 2013: Durchschnittliche Lebenserwartung [WHO Health Data]. [Http:// www.gbe-bund.de/gbe10/abrechnung.prc_abr_test_logon p_uid=gastg&p_aid=&p_knoten=FID&p_sprache=D&p_suchstring=9055](http://www.gbe-bund.de/gbe10/abrechnung.prc_abr_test_logon_p_uid=gastg&p_aid=&p_knoten=FID&p_sprache=D&p_suchstring=9055) (Zugriffsdatum: 18.08.2013)
- Wolf S. Optische Kohärenztomographie. In: Holz FG, Pauleikhoff D, Spaide RF, Bird AC, Hrsg. Altersabhängige Makuladegeneration. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2011: 167-175
- Yang Z, Camp NJ, Sun H, Tong Z, Gibbs D, Cameron DJ, Chen H, Zhao Y, Pearson E, Li X, Chien J, Dewan A, Harmon J, Bernstein PS, Shridhar V, Zabriskie NA, Hoh J, Howes K, Zhang K. A variant of the HTRA1 gene increases susceptibility to age-related macular degeneration. *Science* 2006; 314: 992–993
- Yehoshua Z, Rosenfeld PJ. Behandlungsansätze bei trockener AMD. In: Holz FG, Pauleikhoff D, Spaide RF, Bird AC, Hrsg. Altersabhängige Makuladegeneration. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2011a: 269-281
- Yehoshua Z, Rosenfeld PJ, Gregori G, Feuer WJ, Falcão M, Lujan BJ, Puliafito C. Progression of Geographic Atrophy in Age-Related Macular Degeneration Imaged with Spectral Domain Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology* 2011b; 118: 679–686
- Yin D. Biochemical basis of lipofuscin, ceroid, and age pigment-like fluorophores. *Free Radic Biol Med* 1996; 21: 871–888

9. Danksagung

Ich bedanke mich ganz herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. Frank G. Holz für die Möglichkeit, an der Universitäts-Augenklinik in Bonn meine Dissertation schreiben zu dürfen sowie für die Überlassung des Themas.

Mein ganz besonderer und aufrichtiger Dank gilt Frau Dr. med. Monika Fleckenstein für ihre einmalige Betreuung, ihre Geduld sowie die hervorragende und tatkräftige Unterstützung und Hilfsbereitschaft bei der Datenerhebung und Verfassung der Arbeit.

Ich bedanke mich herzlich bei Frau Christine Adrion und Prof. Mansmann der LMU München für die Mithilfe bei der statistischen Auswertung. Frau Heloise Vera Hora danke ich für die Hilfe bei der Beschaffung von Literatur.

Besonders bedanken möchte ich mich schließlich bei meiner Familie, vor allem meiner Mutter, für die unermüdliche Motivationsarbeit und Unterstützung.