

**In vivo Mapping
von Hyperpigmentierungen und kristallinen Ablagerungen
mittels multimodaler Netzhautbildgebung in Augen
mit früher und intermediärer altersabhängiger Makuladegeneration**

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

Sophia Grundei
aus Siegburg
2016

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. med Steffen Schmitz-Valckenberg
2. Gutachter: Prof. Dr. Götz Schade

Tag der Mündlichen Prüfung: 13.04.2016

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

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abkürzungsverzeichnis | 7 |
| 1. Einleitung | 9 |
| 1.1 Die altersabhängige Makuladegeneration | 12 |
| 1.1.1 Epidemiologie | 12 |
| 1.1.2 Risikofaktoren | 12 |
| 1.1.3 Drusen | 13 |
| 1.1.4 Klassifikation der AMD und weitere klinische Manifestationen | 17 |
| 1.1.5 Therapie | 21 |
| 1.2 Hyperpigmentierungen und kristalline Ablagerungen | 22 |
| 1.2.1 Definition und klinische Manifestationen | 23 |
| 1.2.2 Bedeutung für die AMD | 25 |
| 1.2.3 Retinale Bildgebung | 26 |
| 1.2.4 Histologische Untersuchungen | 28 |
| 1.3 Fragestellung | 30 |
| 2. Patienten und Methoden | 31 |
| 2.1 Patienten | 31 |
| 2.2 Methoden | 32 |
| 2.2.1 Simultane konfokale Scanning Laser Ophthalmoskopie (cSLO) und Spectral-Domain optische Kohärenztomographie (SD-OCT) | 33 |
| 2.2.2 Carl Zeiss VISUCAM | 36 |
| 2.2.3 Aufnahmeprotokoll bei Erstuntersuchung | 37 |
| 2.3 Auswertung zu Hyperpigmentierungen und kristallinen Ablagerungen | 39 |
| 2.3.1 Prävalenz | 41 |
| 2.3.2 Topographische Verteilung | 41 |
| 2.3.3 Merkmale in der Fundusautofluoreszenz-Bildgebung | 43 |
| 2.3.4 Merkmale in der SD-SD-OCT-Bildgebung | 45 |

| | |
|---|------------|
| 2.3.5 Korrelation der Merkmale in den beiden Bildgebungsmodalitäten | 48 |
| 3. Ergebnisse | 49 |
| 3.1 Prävalenz..... | 49 |
| 3.2 Topographische Verteilung | 49 |
| 3.3 Merkmale in der Fundusautofluoreszenz-Bildgebung..... | 55 |
| 3.4 Merkmale in der SD-OCT-Bildgebung..... | 63 |
| 3.5 Korrelation der Merkmale in den beiden Bildgebungsmodalitäten | 77 |
| 4. Diskussion..... | 84 |
| 4.1 Prävalenz..... | 84 |
| 4.2 Topographische Verteilung | 86 |
| 4.3 Fundusautofluoreszenz-Bildgebung | 87 |
| 4.4 SD-OCT-Bildgebung | 91 |
| 4.5 Korrelation beider Bildmodalitäten | 97 |
| 4.6 Klinische Relevanz..... | 100 |
| 4.7 Schlussfolgerungen | 101 |
| 4.8 Ausblick | 101 |
| 5. Zusammenfassung | 103 |
| 6. Literaturverzeichnis..... | 105 |
| 7. Danksagung | 115 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|----------------------|--|
| AMD..... | Altersabhängige Makuladegeneration |
| ARED-Studie..... | Age-related Eye Disease Study |
| ART..... | Automated Real Time |
| CFH..... | Komplementfaktor H |
| CNTF..... | Ziliärer neurotropher Faktor |
| CNV..... | Chorioidale Neovaskularisation |
| DFAF..... | Erniedrigte („Decreased“) Fundusauto- fluoreszenz |
| ETDRS | Early Treatment Diabetic Retinopathy Study |
| FAF..... | Fundusautofluoreszenz |
| FAG..... | Fluoreszeinangiografie |
| HRA..... | Heidelberg Retina Angiograph |
| HS..... | High Speed |
| ICGA..... | Indozyaningrünangiografie |
| IFAF..... | Erhöhte („Increased“) Fundusautofluo- reszenz |
| MODIAMD-Studie | <i>Molekulare-Diagnostik der AMD-Studie</i> |
| NFAF..... | Normal Fundusautofluoreszenz |
| NIR..... | Nahinfrarot |
| SD-OCT..... | Spectral Domain Optische Kohärenz- tomographie |
| PDT..... | Photodynamische Therapie |
| PEDF | Pigment Epithelium Derived Factor |

| | |
|-----------|------------------------------------|
| RF..... | Rot-frei |
| RPE..... | Retinales Pigmentepithel |
| VC..... | Visucam |
| VEGF..... | Vascular Endothelial Growth Factor |

1. Einleitung

Die altersabhängige Makuladegeneration (AMD) ist eine multifaktorielle, progressive Netzhauterkrankung, die hauptsächlich den Bereich des schärfsten Sehens (Makula) betrifft (Holz et al., 2014). Heutzutage ist die AMD in den Industrieländern die Hauptursache für eine Erblindung im Sinne des Gesetzgebers (Klein et al., 1992; Wang et al., 2007). Die Erkrankung betrifft Menschen jenseits des 50. Lebensjahres, wobei ihre Prävalenz mit zunehmendem Alter exponentiell ansteigt (Klaver et al., 1998; Klein et al., 2007). Nach rezenten Hochrechnungen sind in Deutschland etwa 3,5 Mio. Einwohner über 55 Jahren von AMD betroffen (Weber et al., 2014). Im Alter von 65 Jahren und älter zeigen sich bei über 50 % der Europäer pathologische oder zumindest AMD-verdächtige Befunde am Augenhintergrund (Augood et al., 2006).

Durch die u.a. demographisch bedingte Alterung der Gesellschaft wird sich in Zukunft ein immer größer werdendes Patientenkollektiv ergeben, welches regelmäßiger Kontrolluntersuchungen, Therapie- und Rehabilitationsmaßnahmen bedarf. Hieraus werden zunehmende Kosten und Belastungen für das Gesundheitssystem resultieren. Es zeichnet sich allerdings der Trend ab, dass die Rate der Erblindungen im Sinne des Gesetzes nicht weiter ansteigt, da für die häufigere Form der späten AMD - die durch chorioidale Neovaskularisation (CNV) gekennzeichnete exsudative Form - seit 2006 eine wirksame Therapie zur Verfügung steht (Finger et al., 2012).

In Frühstadien verursacht die AMD in der Regel nur geringfügige Seheinschränkungen. Beim Übergang zu späten Formen der AMD sind oftmals Veränderungen der visuellen Wahrnehmung gegeben: beispielsweise sehen Betroffene gerade Linien als verzerrt oder gebogen. Im weiteren Verlauf ist der Verlust des zentralen Sehens möglich (Abb. 1).

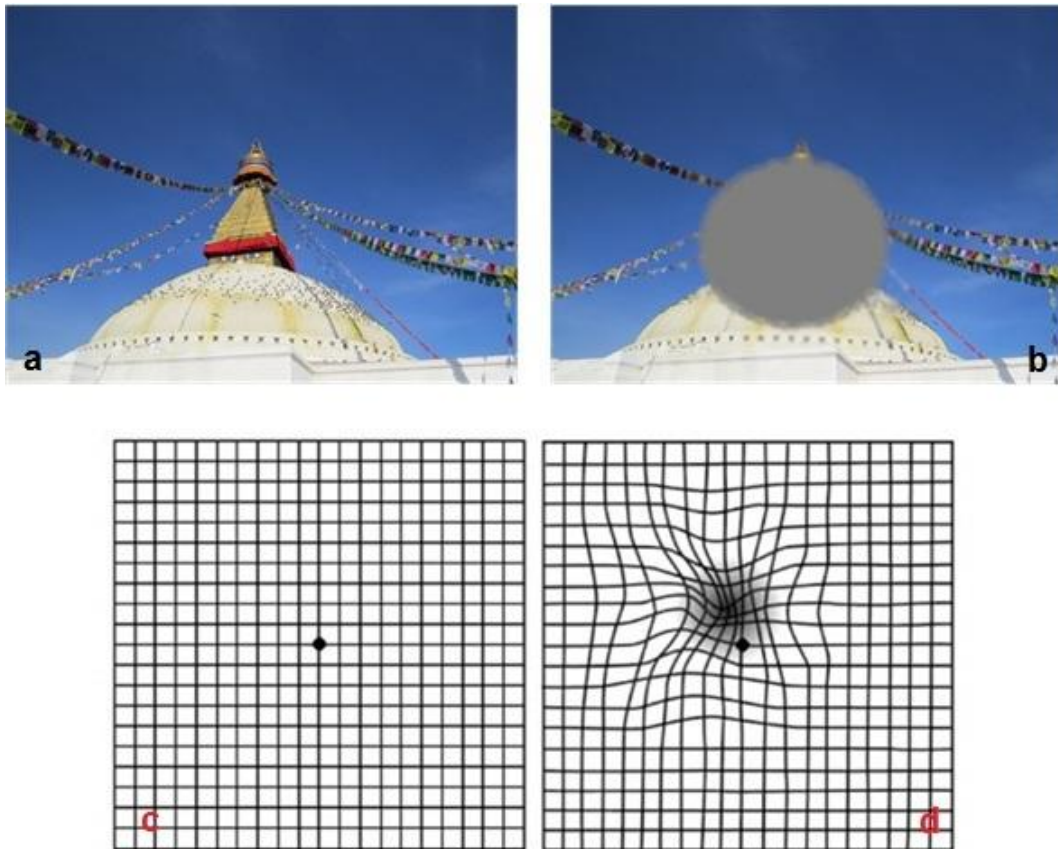


Abb. 1: Visuelle Beeinträchtigungen bei später altersabhängiger Makuladegeneration (b und d) im Vergleich zu normaler Sehfunktion (a und c). Ein frühes Symptom der neovaskulären Spätform stellt das „Verzerrtsehen“ dar. Die Linien im Amsler-Gitter werden als wellenförmig und verbogen wahrgenommen (d). Später kann ein zentraler Gesichtsfeldausfall vorliegen (b).

Zur vollständigen Erblindung führt die Krankheit nicht, da die peripheren Netzhautareale typischerweise ausgespart bleiben. So ist selbst bei beidseitig später AMD eine Orientierung im Raum noch möglich, falls keine weiteren Erkrankungen dies limitieren. Dennoch kann der Verlust des zentralen Sehvermögens in unserer heutigen visuell orientierten Welt zu einer gravierenden Einschränkung der Lebensqualität führen, z.B. durch Einschränkungen beim Lesen, Autofahren oder Fernsehen, und somit in einer Unselbstständigkeit der Betroffenen enden (Finger et al., 2007; Holz, 2006). Multifaktorieller Genese ist die AMD insofern, als sie von Umweltfaktoren ebenso beeinflusst wird wie von genetischen Komponenten (Ambati et al., 2003). Bei der AMD werden die frühe, die intermediäre und die späte Form unterschieden. Die Spätformen können sich entweder in einer exsudativen/neovaskulären (chorioidale

Neovaskularisation, CNV) oder atrophischen (geographische Atrophie GA,) Komponente manifestieren (Bird et al., 1995), wobei beide Spätformen auch gleichzeitig im selben Auge vorliegen können (Lim et al., 2012). In ca. 65 % - 80 % der Fälle entsteht eine CNV als Spätform der Erkrankung (Ferris et al., 1984; Sunness, 1999).

Zu den frühen und intermediären morphologischen Veränderungen des Augenhintergrundes gehören Ablagerungen unterhalb des retinalen Pigmentepithels (RPE), sogenannte Drusen, sowie Veränderungen der retinalen Pigmentierung (Hyper- und Hypopigmentierungen) (Bressler et al., 1988). Das Risiko für die Entwicklung zu einer AMD-Spätform bei Vorhandensein dieser morphologischen Merkmale bei früher und intermediärer AMD wurde u. a. nach Daten aus der Age-Related Eye Disease (ARED)-Studie, einer großen Kohortenstudie zur AMD - bestimmt (Age-Related Eye Disease Study Research, 2005a; Age-Related Eye Disease Study Research, 2005b). Insbesondere die Größe und Anzahl weicher Drusen sowie Pigmentverschiebungen gelten als Hochrisikomerkmale. Bei Vorhandensein von Hochrisikofaktoren beträgt z.B. das 5-Jahres-Risiko für die Entwicklung einer AMD-Spätform bis zu ca. 50 %. Während bei weichen Drusen eine Abhängigkeit zwischen ihrer Größe und dem ihnen zugewiesenen Progressionsrisiko bestimmt werden konnte, ist bei Pigmentverschiebungen lediglich ihr Vorhandensein als solches als Risikofaktor bekannt. Ob deren Anzahl, Gesamtfläche pro Auge, topographische Verteilung im Auge oder ihr Korrelat in anderen Bildgebungsmodalitäten wie der SD-OCT, FAF oder Infrarotreflexion (IR) ein spezifisches Risikoprofil beinhalten, ist bisher nicht systematisch untersucht worden. Kristalline Ablagerungen stellen ein weiteres, typisches Merkmal der AMD dar, das in allen Stadien der nicht-neovaskulären AMD vorkommen kann (Querques et al., 2014). Auch hier ist die Bedeutung hinsichtlich des Risikos der Entwicklung einer Spätform unklar.

Ziel dieser Arbeit ist es, funduskopisch sichtbare fokale Hyperpigmentierungen sowie kristalline Ablagerungen in Augen mit früher und intermediärer AMD mittels multimodaler Bildgebung zu analysieren.

1.1 Die altersabhängige Makuladegeneration

1.1.1 Epidemiologie

Studien zur Prävalenz der AMD wurden in verschiedenen Populationen und Ländern durchgeführt (Klein et al., 1999). Die Ergebnisse der einzelnen Studien sind zum Teil sehr unterschiedlich. Eine Ursache für die Variabilität könnte darin begründet sein, dass in den Erhebungen der Prävalenz unterschiedliche Kriterien zur Definition der AMD und unterschiedliche Untersuchungsmethoden und Klassifikationssysteme Anwendung fanden (Bird et al., 1995).

In allen Studien zeigt sich ein Anstieg der Prävalenz von früher ebenso wie von später AMD mit zunehmendem Alter.

Nach rezenten Hochrechnungen sind in Deutschland etwa 3,5 Mio. Einwohner über 55 Jahren von AMD betroffen (Weber et al., 2014). Die Prävalenz für diverse kaukasische Populationen wurde in mehreren Studien erhoben. Nach einer Veröffentlichung von Friedman et al., in der diverse Studien zur Prävalenz der späten AMD verglichen wurden, u.a. die kaukasische Bevölkerung und die afroamerikanische Bevölkerung in den USA, liegt die Prävalenz insgesamt in der Bevölkerung über 40 Jahren bei ca. 1,47 %. Mit zunehmenden Alter der verglichenen Gruppen ändert sich dies: Bei den kaukasischen Frauen liegt die Prävalenz in der Altersgruppe von 80 Jahren und älter bei 16,39 %, bei den afroamerikanischen Frauen dagegen nur bei 2,44 %. Die Prävalenz bei kaukasischen Männern von 80 Jahren oder älter liegt bei 11,9 %, bei afroamerikanischen Männern bei 1,56 %. Es zeigt sich hier ebenfalls ein Unterschied zwischen den Geschlechtern: Frauen sind in beiden Populationen stärker betroffen (Friedman et al., 2004).

1.1.2 Risikofaktoren

Der Pathomechanismus bei der Entstehung der AMD ist bisher nur unzureichend verstanden. Einige Risikofaktoren konnten mittlerweile jedoch ermittelt werden. Der größte Risikofaktor ist das Alter. Weitere Risikofaktoren sind eine genetische Disposition (siehe unten), eine lange Raucheranamnese, Zugehörigkeit zur kaukasischen Rasse, Übergewicht, niedriger Konsum von omega-3 Fettsäuren und geringer Konsum von Antioxidantien und Zink (Lim et al., 2012).

Genetische Faktoren

Zahlreiche Studien weisen auf eine genetische Beteiligung bei der Entwicklung der AMD hin. Seit den 90er Jahren wurden diverse Zwillings- und Geschwisterstudien durchgeführt, die einen eindeutigen Hinweis auf eine genetische Komponente der altersabhängigen Makuladegeneration geben (Hammond et al., 2002; Klein et al., 1994; Meyers et al., 1995; Seddon et al., 2005). So zeigten beispielsweise Piguet et al., 1993 durch eine hohe Konkordanzrate zwischen Geschwistern im Gegensatz zu den Ehepartnern der Teilnehmer eine genetische Beteiligung an der Entstehung der AMD neben dem Alter und den bisher angenommen Umweltfaktoren (Piguet et al., 1993).

Die AMD ist eine komplexe genetische Erkrankung, die nicht wie monogene, erbliche Netzhauterkrankungen durch einen einzigen genetischen Defekt erklärt werden kann (Herrmann et al., 2013). Größere Fortschritte in der Detektion bestimmter Genorte, die in Zusammenhang mit der AMD stehen könnten, wurden seit 2005 verzeichnet: in mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass einige Gene eine entscheidende Rolle bei der Entstehung der AMD spielen. Dabei handelt es sich in erster Linie um Gene, die für das Komplementsystem kodieren. Varianten im Komplement-Faktor H Gen (CFH, auch bekannt als HF1) sind an der Genese der AMD beteiligt (Edwards et al., 2005; Hageman et al., 2005; Haines et al., 2005), u. z. vor allem der CFH Y402H Polymorphismus. Bei Patienten mit einer CC-Variante des oben genannten Polymorphismus fanden sich signifikant erhöhte Blutkonzentrationen von Interleukin-6, Interleukin-18 und Tumor-Nekrosefaktor α (Cao et al., 2013). Dies und eine Vielzahl weiterer Studien deuten daher auf eine entzündliche Komponente der Krankheit hin. CFH ist ein Regulator des alternativen Signalweges des Komplementsystems und wirkt der Komplementfaktoraktivierung als Kofaktor von Komplementfaktor I (CFI) entgegen, der zur Inaktivierung von C3b führt (Herrmann et al., 2013). Der Polymorphismus sorgt dafür, dass dieser Weg des Komplementsystems nicht inhibiert wird und so die Entzündungsreaktion ablaufen kann.

1.1.3 Drusen

Drusen stellen ein phänotypisches Merkmal und eines der frühesten Zeichen der AMD dar, wobei sie nicht pathognomonisch für die AMD sind (Saksens et al., 2014).

Grundsätzlich erscheinen Drusen funduskopisch als gelblich-weißliche Ablagerungen mit hoher Variabilität. Es wurde eine Vielzahl von Klassifikationen beschrieben, abhängig von Größe, Form, Erscheinungsbild oder topographischer Verteilung der Drusen. Üblicherweise werden folgende Drusenarten unterschieden: harte Drusen, weiche Drusen, konfluierende Drusen, retikuläre Pseudodrusen und kristalline Drusen.

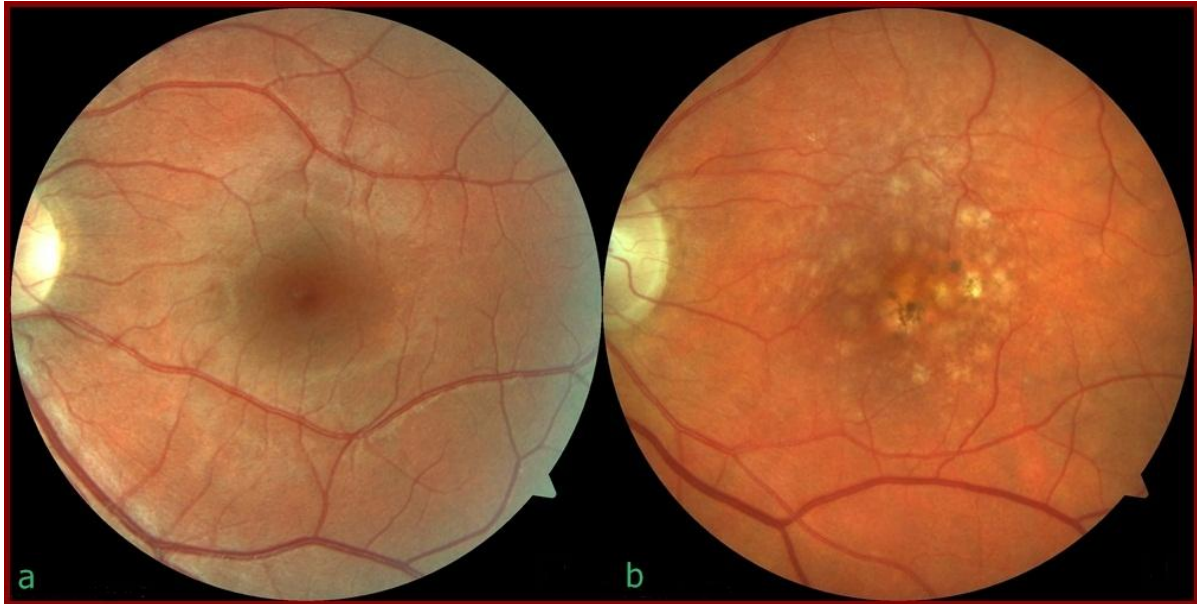


Abb. 2: Farbfundusfotographien eines jungen, gesunden Auges (a) und eines Auges mit intermediärer AMD (b), welches kleine, mittlere und große, teils konfluierende Drusen sowie Hyperpigmentierungen aufweist.

Ein aus 26 internationalen AMD-Experten besetztes Komitee (Beckman Initiative for Macular Research Classification Committee) hat 2013 eine neue AMD-Klassifikation veröffentlicht, wonach Drusen ihrer Größe entsprechend folgendermaßen unterteilt werden: kleine, scharf begrenzte Drusen mit einem Durchmesser von $\leq 63 \mu\text{m}$ werden neuerdings als „drupelets“ (angelehnt an die Morphologie eines Steinfrüchtchens) – bezeichnet, um diese als normale altersabhängige Veränderungen klar von der AMD abzugrenzen (Ferris et al., 2013). Drusen mit einem Durchmesser von $> 63 \mu\text{m}$ und $\leq 125 \mu\text{m}$ werden als mittlere, solche von $> 125 \mu\text{m}$ als große Drusen bezeichnet (Ferris et al., 2013). Histologisch gesehen, handelt es sich bei Drusen um Ablagerungen extrazellulärer Matrix zwischen der Basallamina des RPE und der inneren kollagenen Schicht der Bruch'schen Membran (Curcio et al., 2009). Obwohl Drusen erstmals vor mehr als 150 Jahren von Donders beschrieben wurden, ist ihre Entstehung noch nicht endgültig verstanden (Donders, 1855). Man geht davon aus, dass es sich um unvollständig abgebautes Material aus dem RPE handelt. Die mole-

kulare Zusammensetzung von Drusen ist komplex und beinhaltet Lipide und verschiedenste Proteine wie z.B. Vitronectin, Amyloid- β und Bestandteile entzündlicher Signalwege (z.B. Inhibitoren und Aktivatoren des Komplementsystems) (Hageman und Mullins, 1999; Hageman et al., 2001; Johnson et al., 2000; Wang et al., 2010).

Wie genau das Zusammenspiel zwischen der Genese von Drusen und dem RPE zu werten ist, ist nicht vollständig geklärt. Es ist bekannt, dass die Funktion und Dicke des RPE mit dem Alter abnehmen. Ob die Entstehung von Drusen aber eine Folge dieses Prozesses oder dessen Ursache ist, bleibt bisher unklar. (Hageman et al., 2001).

Harte Drusen

Harte Drusen sind entsprechend der AREDS-Klassifikation als Drusen scharfer Begrenzung definiert (Age-Related Eye Disease Study Research, 2001a) (Abb. 3). In der Beaver Dam Eye Study konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einer Anzahl von 8 oder mehr harten Drusen einem erhöhten Risiko für das Auftreten weicher Drusen und AMD-Spätmanifestationen unterliegen (Klein et al., 2002).

Weiche Drusen

Weiche Drusen erscheinen unscharf begrenzt. Sie sind mit einem erhöhten Risiko für die Progression in Spätformen der AMD assoziiert. Diese Drusen können im Verlauf größer werden und verschmelzen (konfluierende Drusen) (Abb. 3). Andererseits können die Drusen mit der Zeit auch wieder verschwinden (Drusenregression), wobei es zur Entstehung einer geographischen Atrophie kommen kann (Yehoshua et al., 2011).

Retikuläre Pseudodrusen

Retikuläre Pseudodrusen – auch als retikuläre Drusen oder „subretinal drusenoid deposits“ bezeichnet – wurden erstmals in den 1990er Jahren beschrieben (Mimoun et al., 1990). Sie zeigen ein charakteristisches netzartiges Muster mit gelblich-gräulichen rundlich bis ovalen Unregelmäßigkeiten. Über die AMD hinaus wurden sie auch als unspezifisches Alterungsphänomen sowie im Kontext mit anderen makulären und retinalen Erkrankungen beschrieben, wie z. B. Pseudoxanthoma

elasticum (Gliem et al., 2013; Schmitz-Valckenberg et al., 2010). Epidemiologische Studien geben Hinweise für eine prognostische Bedeutung der retikulären Pseudodrusen bzgl. der Progression zu AMD-Spätformen (Cohen et al., 2007; Finger et al., 2014; Klein et al., 2008). Sie lassen sich am besten mittels cSLO (FAF oder Infrarotreflexion) darstellen (Steinberg, 2011).

Basale lineare und laminäre Ablagerungen

Über die bisher beschriebenen Drusenarten hinaus existieren weitere verschiedene Arten von Ablagerungen unterhalb des RPE, welche funduskopisch nicht sichtbar sind. Die Begriffe linear und laminär wurden in der Vergangenheit unterschiedlich verwendet. Gemeinsam ist all diesen Ablagerungen, dass sie (nachgewiesen mittels Licht- und Elektronenmikroskopie) zwischen Basalmembran und Zytoplasmamembran des RPE lokalisiert sind (Loeffler und Lee, 1998).

Kristalline Drusen

Kristalline Drusen sind bislang nur unzureichend untersucht. Es handelt sich hierbei vermutlich um eine Kalzifizierung von weichen Drusen (Loeffler und Lee, 1998; Rudolf et al., 2008), weswegen sie auch als „kalzifizierte“ Drusen bezeichnet werden. In der Funduskopie stellen sie sich als kristall-ähnlich glitzernde Läsionen dar (Abb. 3).

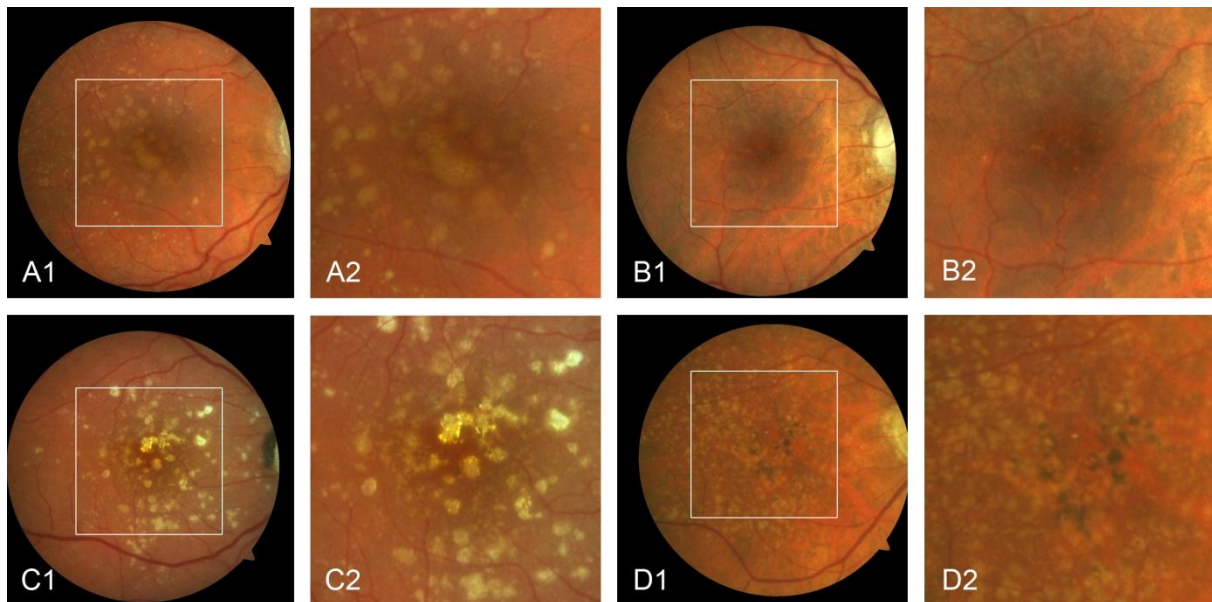


Abb. 3: Darstellung von verschiedenen Drusenarten, teilweise treten mehrere Drusenarten gleichzeitig in einem Auge auf. A: weiche, konfluierende Drusen und feinste Hyperpigmentierungen, B: Druselets (harte Drusen) und im oberen Bereich retikuläre Pseudodrusen, C: Kristalline und weiche Drusen, D: weiche Drusen und deutliche Hyperpigmentierungen.

1.1.4 Klassifikation der AMD und weitere klinische Manifestationen

Die Existenz mehrerer Klassifikationssysteme für AMD macht die Heterogenität des Krankheitsbildes deutlich (Age-Related Eye Disease Study Research, 2001a; Bird et al., 1995; Ferris et al., 2013; Klein et al., 1991; Seddon et al., 2006). In der MODIAMD-Studie, die Grundlage der Auswertungen in dieser Arbeit war, wurde die Klassifikation der ARED-Studie (Age-Related Eye Disease Study Research, 2001a; Ferris et al., 2005) angewandt (Tab. 1).

Tab. 1: The Age-Related Eye Disease Study system for classifying age-related macular degeneration from stereoscopic color fundus photographs (Age-Related Eye Disease Study Research, 2001a)

| | |
|---|---|
| AREDS I „Keine AMD“ | kleine Drusen (< 63 µm) Drusengesamtfläche < 125 µm Keine Pigmentveränderungen <i>Zweites Auge: wie erstes Auge</i> |
| AREDS II „Frühe AMD“ | Anwesenheit mindestens einer der folgenden Veränderungen: a) Kleine Drusen (<63 µm) oder intermediäre Drusen (63 -125 µm) b) Drusengesamtfläche ≥ 125 µm c) Pigmentepithelveränderungen, die mit AMD einhergehen, definiert als mind. eine der folgenden Veränderungen im zentralen Feld und/oder in den inneren Feldern: - Depigmentierung - Hyperpigmentierung ≥ 125 µm - Hyperpigmentierung vorhanden und Depigmentierung zumindest vermutet <i>1) Zweites Auge: wie erstes Auge oder AREDS 1</i> |
| AREDS III „Intermediäre AMD“ | Anwesenheit von mind. einer der folgenden Veränderungen: a) große Drusen (> 125 µm) b) weiche, unscharf begrenzte Drusen, Drusengröße ≥ 63 µm und gesamtes Drusenareal ≥ 360 µm c) weiche, scharf begrenzte Drusen, Drusengröße ≥ 63 µm und gesamtes Drusenareal ≥ 656 µm d) Nicht-zentrale geographische Atrophie (außerhalb 500 µm Radius um foveales Zentrum) e) <i>Zweites Auge: wie erstes Auge oder AREDS 1 oder 2</i> |
| AREDS IV „Fortgeschrittene AMD“ | Fortgeschrittene AMD mit Anwesenheit von einer oder mehr der folgenden Veränderungen: a) Zentrale geographische Atrophie mit zumindest fraglicher Beteiligung des Zentrums der Makula (500 µm Radius um foveales Zentrum) b) Nachweis einer neovaskulären AMD - Fibrovaskuläre/seröse pigmentepitheliale Abhebung - Seröse (oder hämorrhagische) Ablösung der neurosensorischen Netzhaut - Subretinale Blutung - Subretinales fibröses Gewebe (oder Fibrin) - Photokoagulation im Rahmen der AMD ODER: Sehschärfe <20/32 aufgrund AMD, keine fortgeschrittene AMD c) <i>Zweites Auge: wie AREDS 1, 2, oder 3</i> |

Die Patienten, die in der MODIAMD-Studie eingeschlossen wurden, waren entweder mit AREDS III oder AREDS IV klassifiziert (siehe Kapitel 2.1). Die neueste Klassifikation, die aus der Beckman Initiative (siehe Kapitel 1.1.3) hervorgegangen ist, bezieht sich genau wie die AREDS-Klassifikation auf die Befunde in beiden Augen eines Patienten, unterscheidet aber klar zwischen normalen Altersveränderungen und patho-

logischen AMD-Befunden (Tab. 2). Zusätzlich ist hierbei die Begrifflichkeit der „intermediären“ AMD eingeführt worden. Bei der Unterscheidung zwischen früher und intermediärer AMD spielen die Pigmentveränderungen eine entscheidende Rolle: Anhand ihres Vorkommens wird zwischen den beiden Kategorien unterschieden. Dies unterstreicht, dass der Risikofaktor „Pigmentveränderung“ in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen hat (Ferris et al., 2013).

Fokale Hyperpigmentierungen können sowohl Veränderungen in Höhe des RPE darstellen als auch auf Migration pigmentierter Zellen in die neurosensorische Netzhaut zurückzuführen sein. Auch sie sind mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung Visus-mindernder Spätformen verbunden (Bressler et al., 1990; Holz et al., 1994; Smiddy und Fine, 1984). Fokale Hypopigmentierungen sind nicht notwendigerweise mit einem Verlust retinaler Pigmentepithelzellen an diesem Ort verbunden, sondern können auch auf einem reduzierten Gehalt der RPE-Zellen an Melanin basieren (Holz, 2004).

Eine späte trockene AMD besteht nach der neuen Klassifikation bei Vorhandensein jeglicher geographischen Atrophie (GA) unabhängig von ihrer Lokalisation, wohingegen bei AREDS eine GA erst dann zur Kategorie AREDS IV führt, wenn sie das zentrale Feld (500 µm Radius um die Fovea) zumindest teilweise betrifft. Neben dem RPE selbst sind bei der GA auch die angrenzende Choriokapillarisschicht der Aderhaut und darüberliegende Photorezeptoren zugrunde gegangen (Bhutto und Luty, 2012).

Tab. 2: Tabellarische Darstellung der Klassifikation der altersabhängigen Makuladegeneration, modifiziert nach Ferris et al., (2013).

| Klassifikation der AMD | Definition (Läsion innerhalb des 2fachen Papillen-Durchmessers um die Fovea festgestellt, beide Augen eines Patienten werden bewertet) |
|---|--|
| Keine offensichtlichen altersabhängigen Veränderungen | Keine Drusen und keine AMD-assoziierten Pigmentveränderungen* |
| Normale altersabhängige Veränderungen | Nur Druselets (kleine Drusen $\leq 63 \mu\text{m}$) und keine AMD-assoziierten Pigmentveränderungen* |
| Frühe AMD | Mittlere Drusen ($> 63 \mu\text{m}$ und $\leq 125 \mu\text{m}$) und keine AMD-assoziierten Pigmentveränderungen* |
| Intermediäre AMD | Große Drusen $> 125 \mu\text{m}$ und/oder Jegliche AMD-assoziierten Pigmentveränderungen* |
| Späte AMD | Neovaskuläre AMD und/oder Jegliche Geographische Atrophie |

*AMD-assoziierte Pigmentveränderungen: jegliche eindeutige Hyper- oder Hypopigmentierung assoziiert mit mittleren oder großen Drusen, nicht aber assoziiert mit anderen Erkrankungen.

Unter chorioidalen Neovaskularisationen (CNV) versteht man Einsprossungen von Aderhautkapillaren durch die Bruch'sche Membran unter das retinale Pigmentepithel oder zusätzlich durch das RPE unter die neurosensorische Netzhaut. Eine andere Manifestation der neovaskulären AMD sind Pigmentepithelabhebungen, die sich als runde oder ovaläre, scharf begrenzte, domförmige Erhebungen darstellen. Im Rahmen der AMD liegt ihnen meist eine CNV zugrunde. Disziforme Narben, die aus der Fibrosierung von CNV resultieren, beschreiben das Endstadium der exsudativen AMD (Junius-Kuhnt-Makulopathie).

1.1.5 Therapie

Frühe AMD

Im Rahmen der ARED-Studie wurde die Hoch-Dosis-Supplementierung von Vitamin C und E sowie β -Karotin bei 3640 Patienten im Alter von 55–80 Jahren über einen Zeitraum von 6,3 Jahren in einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie untersucht. Die Nahrungsergänzungsmittel waren zusammengesetzt aus 500 mg Vitamin C, 400 IU Vitamin E, 15 mg β -Karotin, zusätzlich 80 mg Zink und 2 mg Kupfer. Patienten über 55 Jahren und mit mehreren mittelgroßen Drusen, mindestens einer großen Druse oder nicht-zentraler geographischer Atrophie mit negativer Raucheranamnese können von einer Therapie mit den antioxidativen Nahrungsergänzungsmitteln profitieren und das Risiko des Fortschreitens der AMD um ca. 25 % über 5 Jahre reduzieren. Dies gilt auch für Patienten mit fortgeschrittener AMD in einem Auge. Personen ohne Zeichen früher AMD oder einzelnen harten Drusen scheinen nicht von einer prophylaktischen Einnahme der Nahrungsergänzungsmittel zu profitieren. Patienten mit bilateraler, später AMD wurden nicht untersucht (Age-Related Eye Disease Study Research, 2001b). Die kürzlich veröffentlichten Daten der AREDS2-Studie implizieren, dass die ursprüngliche AREDS-Formulierung mit ähnlichen Effekten modifiziert werden kann, wie dem Austausch von β -Karotin durch Lutein und Zeaxanthin sowie einer Reduktion der Zinkdosis (Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, 2015; The Age-Related Eye Disease Study 2 Research, 2013).

Chorioidale Neovaskularisation (CNV)

Für diese Form der AMD stehen grundsätzlich mehrere Therapieoptionen zur Verfügung: Laserphotokoagulation, Photodynamische Therapie (PDT) oder intravitreale Injektion von VEGF-Inhibitoren, die sogenannte „Anti-VEGF-Therapie“. Letztere ist seit mehreren Jahren die Therapie der ersten Wahl.

Der Behandlungsstandard in Deutschland zum Zeitpunkt der Fertigstellung dieser Arbeit sieht die intravitreale Injektion von VEGF-Inhibitoren im monatlichen Abstand für die ersten drei Monate vor, gefolgt von einem bedarfsgesteuerten Vorgehen (Injektion bei Vorliegen von definierten Injektionskriterien wie Visusminderung oder Aktivitätszeichen in SD-OCT bzw. Angiographie) oder einem fixen Injektionsregime (In-

jektionsintervall alle 8 Wochen im ersten Jahr) oder von einer sukzessiven Verlängerung des Injektionsintervalls („Treat and Extend“).

Geographische Atrophie (GA)

Die GA macht mit ca. 35 % den geringeren Anteil der Spätformen aus, jedoch gibt es für diese Form der AMD noch keinen nachweislich wirksamen und zugelassenen Therapieansatz im Sinne des Aufhaltens oder zumindest Verzögerns der Atrophiezunahme. Zum Zeitpunkt der Fertigstellung dieser Arbeit bestehen über 70 laufende und abgeschlossene Therapiestudien zur GA (www.clinicaltrials.gov), auf die im Rahmen dieser Arbeit nicht umfassend eingegangen werden kann. Hervorzuheben sind die rezenten Ergebnisse der Mahalo-Studie, die einen möglichen Nutzen bei der Behandlung der Patienten mit geographischer Atrophie mittels intravitrealer Gabe von Lampalizumab zeigen. Hierbei handelt es sich um einen Inhibitor des alternativen Komplement-Weges. Die bisherigen Auswertungen der Phase-II-Studie zeigen eine Reduktion der Progression der GA um 20,4 %, auch zeigten sich bisher keine erwarteten unerwünschten Nebenwirkungen des Medikamentes. Zurzeit werden Phase-III-Studien durchgeführt, um die mögliche Wirksamkeit von Lampalizumab weiter zu untersuchen.

1.2 Hyperpigmentierungen und kristalline Ablagerungen

Wie bereits erwähnt, spielen Hyperpigmentierungen eine entscheidende Rolle als Risikofaktor für die Progression von einer intermediären Form der AMD in eine Spätform. Über kristalline Ablagerungen ist bisher nur wenig bekannt, daher ist auch ihre Rolle im Hinblick auf die Progression der AMD unklar. Beide Arten von Veränderungen werden im Rahmen dieser Arbeit in Augen mit nicht später AMD mittels multimodaler retinaler Bildgebung untersucht.

1.2.1 Definition und klinische Manifestationen

Hyperpigmentierungen

Fokale Hyperpigmentierungen sind nach ARED-Studie über die Funduskopie als „Anhäufungen von grauem oder schwarzem Pigment in oder unterhalb der Netzhaut“ definiert (Age-Related Eye Disease Study Research, 2001a). Ihre Ausprägung in Bezug auf Gesamtmenge pro Auge, Verteilung, Größe und Intensität der Pigmentierung kann erheblich zwischen verschiedenen Augen variieren (Abb. 4). Hyperpigmentierungen treten nicht nur im Rahmen der AMD auf, sondern sind auch bei anderen retinalen Erkrankungen wie z.B. Retinitis pigmentosa oder makulären Teleangiektasien Typ 2 zu finden (Charbel Issa et al., 2013; Li et al., 1995). Es ist auch eine Pigmentierung nach Netzhautablösung beschrieben, die durch Migration von RPE-Zellen entlang der zur Ablösung führenden Netzhautdefekte oder durch die Netzhautschichten erklärt wird (Zacks und Johnson, 2004).

Die Pathogenese von Hyperpigmentierungen und ihr morphologisches Korrelat sind bislang unvollständig verstanden. Es werden grundsätzlich drei Möglichkeiten bei der Entstehung von Hyperpigmentierungen diskutiert: (1) zum einen können pigmentierte Zellen (Pigmentepithelzellen oder Makrophagen, die Melanin phagozytiert haben) in die neurosensorische Netzhaut migriert sein. (2) Zum anderen kann angenommen werden, dass die Veränderungen auf Höhe des RPE auftreten (erhöhter Melaningehalt bzw. Proliferation mit Übereinanderlagerung von Pigmentepithelzellen) (Holz, 2004). Ebenfalls existiert die Hypothese (3), dass es sich dabei um Mikrogliazellen handelt: Ma und Mitarbeiter vermuten auf Grundlage der Ergebnisse eines in vitro Modells sowie eines in vivo Mausmodells, dass aktivierte Mikrogliazellen aus ihrer ursprünglichen Position in inneren Netzhautschichten heraus in den subretinalen Raum migrieren, dort akkumulieren und dann zu RPE-Zell-Veränderungen führen, wie z. B. der vermehrten Sekretion von proinflammatorischen und chemotaktischen Molekülen. Dieser Mechanismus wäre ggf. auf die AMD übertragbar (Ma et al., 2009). Auch Gupta und Mitarbeiter schlussfolgern aus ihren Untersuchungen, dass Mikrogliazellen sekundär zu einem primär vorhandenen Photorezeptor-Schaden (z.B. in AMD, Retinitis pigmentosa oder late-onset retinal degeneration (LORD)) aktiviert werden und in die äußere Körnerschicht einwandern, um dort die Reste der Photorezeptor-Zellen zu entfernen. Dabei wäre ein Kollateralschaden auf andere, noch intakte Photorezeptoren denkbar (Gupta et al.,

2003). Die Migration von pigmentierten Zellen wird auch bei intraretinalen neovaskulären Komplexen (Retinale Angiomatöse Proliferation, RAP-Läsion) oder retinochorioidalen vaskulären Anastomosen beobachtet (Holz, 2004).

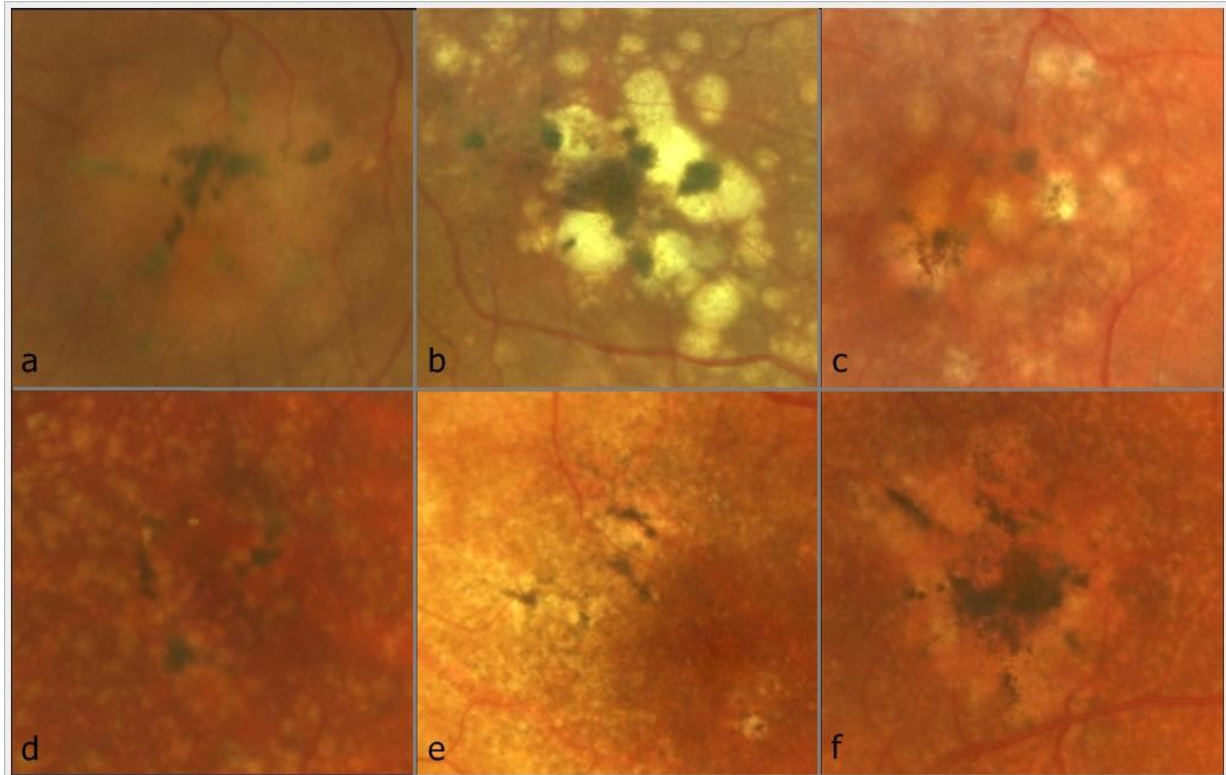


Abb. 4: Verschiedene Hyperpigmentierungen auf dem Augenhintergrund bei früher und intermediärer altersabhängiger Makuladegeneration, teilweise mit großen, konfluierenden, teils weichen Drusen (a, b, c und f), teilweise mit großen bis mittleren Drusen (c und d), teilweise mit mittleren Drusen und Drupelets (d, e und f) assoziiert.

Kristalline Ablagerungen

Eine klare Definition für kristalline Ablagerungen existiert nach dem Kenntnisstand unserer Arbeitsgruppe nicht. Sie erscheinen funduskopisch i. d. R. als glitzernde, helle Bereiche und sind oft assoziiert mit funduskopisch sichtbaren Drusen (Abb. 5). Zusätzlich treten sie auch in Augen mit GA bei AMD auf (Bearely und Cousins, 2010; Holz et al., 2014). Hierbei wird angenommen, dass es sich um verschiedene Stadien von Resten subpigmentepithelialer Ablagerungen handelt (Fleckenstein et al., 2008). Es kann als bekannt angenommen werden, dass der kristalline Aspekt durch eine Kalzifikation verursacht wird (Jonasson et al., 2003; Rudolf et al., 2008). Insbesondere

re sei ein kristalliner Aspekt bei harten Drusen zu finden, seltener bei weichen und nie bei peripheren Drusen (Rudolf et al., 2008). Kristalline Ablagerungen am Augenhintergrund sind keine AMD-spezifische Erscheinung, sondern werden auch im Rahmen anderer Erkrankungen beobachtet, wie z.B. bei der kristallinen korneoretinalen Dystrophie Bietti (Rosbach et al., 2013) oder Makulären Teleangiectasien Typ 2 (Baumüller et al., 2010; Charbel Issa et al., 2013; Drenser et al., 2006).

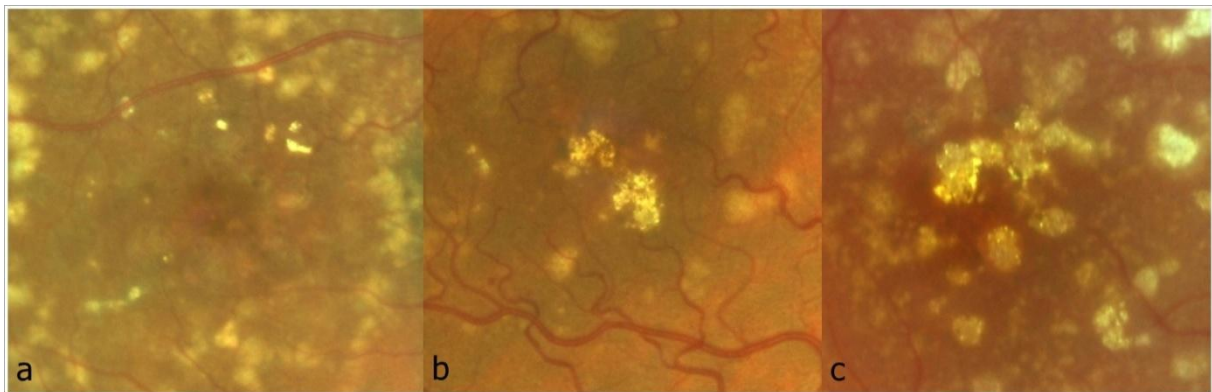


Abb. 5: Kristalline Ablagerungen bei früher und intermediärer AMD im funduskopischen Befund, teilweise assoziiert mit großen weichen Drusen (b und c), teilweise mit Hyperpigmentierungen (c).

1.2.2 Bedeutung für die AMD

Hyperpigmentierungen

Maßgeblich für die Klassifikation einer AMD-Frühform in „früh“ oder „intermediär“ ist zum einen die Ausprägung von Drusen, insbesondere deren Größe. Die Abschätzung der Drusengröße während der funduskopischen Untersuchung stellt dabei eine Herausforderung dar. Das Vorhandensein von Hyperpigmentierungen hingegen ist i. d. R. einfach funduskopisch zu erkennen, insbesondere vor dem Hintergrund gelblich-weißlicher Drusen. Unabhängig von der exakten Drusengröße führt die Existenz von Hyperpigmentierungen nach neuer Klassifikation zur Einstufung des Patienten in „intermediäre“ AMD (vorbehaltlich des Befundes des Partnerauges). Damit verbunden ist ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer AMD-Spätform, was von wichtiger prognostischer Bedeutung für den Patienten ist. Während bei weichen Drusen eine Abhängigkeit zwischen ihrer Größe und dem ihnen zugewiesenen Progressions-

risiko bereits bestimmt werden konnte, ist bei Pigmentverschiebungen lediglich ihr Vorhandensein als solches als Risikofaktor bekannt. Die Hypothese, dass deren Anzahl, Gesamtfläche pro Auge, topographische Verteilung im Auge sowie ihr Korrelat in anderen Bildgebungsmodalitäten wie der SD-OCT, FAF oder Infrarotreflexion (IR) ein spezifisches Risikoprofil beinhalten, ist bisher nicht systematisch untersucht worden u.a. auch in Mangel geeigneter Auswertungsverfahren. Solche Auswertungsverfahren könnten Software-Tools zur automatisierten Detektion und Quantifikation von Hyperpigmentierungen sein, mit deren Entwicklung im Rahmen des MODIAMD-Verbundprojektes bereits begonnen wurde. Die Einbeziehung von multimodalen Bildgebungsinformationen im Bereich von Hyperpigmentierungen, welche im Rahmen dieser Arbeit erhoben werden, könnte die Sensitivität und Spezifität solcher Software-Tools erhöhen.

Hyperpigmentierungen treten auch bei atrophischen und neovaskulären Spätformen der AMD auf, wobei ihre prognostische Bedeutung hierbei bisher nicht untersucht wurde.

Kristalline Ablagerungen

Die Bedeutung von kristallinen Ablagerungen im Rahmen der AMD ist unklar. Möglicherweise handelt es sich einfach nur um unspezifische degenerative Prozesse. Dafür spricht, dass die Prävalenz bei atrophischen Spätformen höher erscheint als bei früher und intermediärer AMD (Bressler et al., 2005). Eine prognostische Bedeutung für den weiteren Krankheitsverlauf kann aber nicht ausgeschlossen werden. Spontane Drusenregression, zusammen mit der Entwicklung von Pigmentveränderungen und kalzifizierten Drusen, ist mit der langfristigen Entstehung von geographischer Atrophie in Verbindung gebracht worden (Toy et al., 2013).

1.2.3 Retinale Bildgebung

Hyperpigmentierungen

Bisherige Studien zeigen, dass Hyperpigmentierungen häufig mit einem erhöhten Signal in der FAF einhergehen (Midena et al., 2007; Smith et al., 2006; Spaide, 2003). Insbesondere Smith und Mitarbeiter stellen aber fest, dass es auch Bereiche

von Hyperpigmentierungen gibt, die keinerlei erhöhtes FAF-Signal aufweisen. Dies könne dadurch bedingt sein, dass diese Hyperpigmentierungen lediglich Melanin und kein Lipofuszin beinhalten. Spaide und Mitarbeiter sehen regelmäßig ein erhöhtes FAF-Signal im Bereich von Hyperpigmentierungen, welches eine größere Ausdehnung als die funduskopische Hyperpigmentierung selbst zu haben scheint. Aufgrund dessen und aufgrund der Tatsache, dass sie Hyperpigmentierungen in Infrarotaufnahmen besser als mit sichtbarem Licht sehen, schlussfolgern sie, dass Hyperpigmentierungen nicht aus Melanin, sondern aus Lipofuszin bestehen. Midena und Mitarbeiter konnten zeigen, dass das FAF-Signal im Bereich von Hyperpigmentierungen eher erhöht als reduziert ist, wenn die Hyperpigmentierung im Bereich einer großen weichen Druse liegt.

Mittels SD-OCT-Bildgebung sind im Bereich von funduskopisch sichtbaren Hyperpigmentierungen hyperreflektive Partikel auf Höhe des RPE und auch in weiter innen gelegenen Netzhautschichten von mehreren Arbeitsgruppen identifiziert worden (Christenbury et al., 2013; Fleckenstein et al., 2008; Folgar et al., 2012; Ho et al., 2011; Jain et al., 2010; Pieroni et al., 2006). Nach dem Kenntnisstand unserer Arbeitsgruppe gibt es bisher nur eine Arbeit, die sich mit der Korrelation von SD-OCT und cSLO-FAF Befunden in Augen mit nicht später AMD befasst hat: Landa und Mitarbeiter finden keine starke Korrelation zwischen dem SD-OCT-Kriterium „oberhalb liegende hyperreflektive Foci“ und dem FAF-Erscheinungsbild von Drusen (Landa et al., 2012).

Kristalline Ablagerungen

Bonnet et al. untersuchten an Augen mit bereits bestehender geographischer Atrophie auffällige Veränderungen in SD-OCT-Schnitten und fanden Strukturen, die sie als „Ghost Drusen“ beschrieben (Bonnet et al., 2014). Diese pyramiden- oder domförmigen Drusen mit inhomogener Binnenreflektivität zeigten ein Korrelat in der Multicolor-Aufnahme, das kristallinen Ablagerungen ähnelt. Auch Khanifar et al. fanden in einer Untersuchung kristalline Ablagerungen, die sich im SD-OCT als konvex geformte Drusen mit inhomogener Binnenstruktur darstellten (Khanifar et al., 2008). Diese zeigten in der Untersuchung häufig zusätzlich eine Assoziation mit oberhalb der Drusen gelegener Hyperreflektivität.

Das FAF-Signal im Bereich von kristallinen Ablagerungen wird üblicherweise als erniedrigt beschrieben (von Rückmann et al., 1997).

1.2.4 Histologische Untersuchungen

Hyperpigmentierungen

Die wenigen existierenden histopathologischen Arbeiten zu Hyperpigmentierungen am Augenhintergrund können das genaue histopathologische Korrelat von Hyperpigmentierungen nicht sicher aufklären (Folgar et al., 2012). Bressler und Mitarbeiter konnten in einem Auge an der Stelle von klinisch sichtbaren Hyperpigmentierungen in der post-mortem Analyse Anhäufungen von pigmentierten Zellen im subretinalen Raum und/oder in äußeren Netzhautschichten wie z. B. der äußeren Körnerschicht nachweisen. Ebenso wurden lokalisierte Bereiche von RPE-Zell-Hypertrophie identifiziert (Bressler et al., 2005; Green, 1999). Green und Key sahen eine RPE-Zell-Hyperplasie im subretinalen Raum sowie Migration von RPE-Zellen in die Netzhaut hinein in einem Auge mit seröser Pigmentepithelabhebung im Rahmen AMD (Green und Key, 1977). In histopathologischen Arbeiten an Augen von Patienten mit Retinitis pigmentosa konnten im Bereich der pigmentierten Knochenbälkchen translozierte RPE Zellen – allerdings ohne Lipofuszin – nachgewiesen werden (Li et al., 1995). Die Hypothese von Jaissle und Mitarbeitern ist, dass die Migration von RPE-Zellen in Richtung innen gelegener Netzhautschichten sekundär zu einem Photorezeptor-Verlust auftritt. Durch den Kontakt des RPE mit Gefäßen in inneren Netzhautplexus würden die RPE Zellen animiert, sich von der Bruch'schen Membran zu lösen und entlang von Gefäßen in Richtung innerer Netzhautschichten zu migrieren (Jaissle et al., 2010).

Kristalline Ablagerungen

Rudolf et al. fanden bei ihren Untersuchungen, dass es sich bei kristallinen Ablagerungen häufig um kalzifizierte harte Drusen handelt (Rudolf et al., 2008). In einer histopathologischen Studie von Green und Enger fanden die Autoren in 12,2 % der untersuchten Augen (n=730) Kalzifizierungen (Green und Enger, 1993). Diese wurden nicht näher beschrieben, daher ist nicht sicher, ob es sich in diesem Fall um dieselben Läsionen handelt, die in dieser Arbeit untersucht wurden. Dort wird erwähnt,

dass Kalzifizierungen in 44,1 % der Fälle gleichzeitig mit einer Atrophie des RPE einhergehen. In 7,7 % wurden Kalzifizierungen gemeinsam mit weichen Drusen beobachtet. Des Weiteren wurden sie beobachtet mit basalen linearen Ablagerungen (2,2 %), disziformen Narben (1,2 %) und nodulären Drusen (0,8 %). Auch Bressler und Mitarbeiter konstatieren, dass alle Arten von Drusen kalzifizieren können (Bressler et al., 2005).

1.3 Fragestellung

Hyperpigmentierungen und kristalline Ablagerungen stellen typische Veränderungen am hinteren Augenpol bei AMD dar. In Augen mit intermediärer AMD gilt das Vorhandensein von Hyperpigmentierungen als Hochrisikofaktor für die Progression in AMD-Spätformen. Die Rolle von kristallinen Ablagerungen insbesondere bei nicht später AMD ist bisher nicht geklärt. Die Pathomechanismen dieser Netzhautveränderungen sind bisher noch unzureichend verstanden. Ziel der Arbeit ist es, Hyperpigmentierungen und kristalline Ablagerungen in der MODIAMD-Studie mittels verschiedener Bildgebungsmodalitäten zu untersuchen. Die vom Bundesministerium für Wissenschaft und Forschung (BMBF) geförderte MODIAMD (*Molecular Diagnostics in AMD*) –Studie ist eine monozentrische Verlaufsbeobachtung über drei Jahre bei Patienten mit intermediärer AMD, die Hochrisikomerkmale zur Konversion in AMD-Spätformen aufweisen.

Im Einzelnen werden folgende Aspekte betrachtet:

- Prävalenzbestimmung von Hyperpigmentierungen und kristallinen Ablagerungen
- Erfassung der topographischen Verteilung von Hyperpigmentierungen und kristallinen Ablagerungen in zentralen Fundusfotographien mit Hilfe des ETDRS-Gitters (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)
- Analyse des Fundusautofluoreszenz-Signals im Bereich von Hyperpigmentierungen und kristallinen Ablagerungen mittels Funduskamera und konfokalem Scanning Laser Ophthalmoskop (cSLO)
- Untersuchung von fokaler Hyperreflektivität und Drusen im Bereich von Hyperpigmentierungen und kristallinen Ablagerungen mittels Spectral Domain Optischer Kohärenztomographie (SD-OCT)
- Korrelation von Merkmalen der FAF und SD-OCT im Bereich von Hyperpigmentierungen und kristallinen Ablagerungen

2. Patienten und Methoden

2.1 Patienten

Alle untersuchten Patienten waren Teilnehmende der MODIAMD-Studie (*Molekulare Diagnostik der AMD*). Es handelt sich hierbei um ein Verbundprojekt der Charité Berlin, der Freien Universität Berlin, der Carl Zeiss Meditec AG, der mivenion GmbH und der Universitäts-Augenklinik Bonn. Das Projekt ist in einen labor-experimentellen Arm und einen klinischen Arm unterteilt. Im experimentellen Teil werden neuartige molekulare Sonden erforscht, die in der Bildgebung eine frühere Diagnostik der späten AMD ermöglichen bzw. den Zeitpunkt der Konversion von Frühformen der Krankheit in Spätformen früher erkennbar machen sollen. Im klinischen Teil werden Patienten mit multimodaler hochauflösender retinaler Bildgebung einmal jährlich über 3 Jahre untersucht. Ziele dabei sind die Evaluation neuer retinaler Imaging-Systeme sowie die genauere Identifikation von Hochrisikomerkmale für die Frühdetektion und Konversion in Spätformen der AMD. Damit soll eine frühzeitigere Intervention mit besseren Therapieergebnissen erreicht werden. Auch eine sinnvollere und ressourcensparende Planung von Untersuchungsintervallen wäre denkbar. Das Projekt wird finanziert durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (www.modiamd.de). Patientendaten und Untersuchungsbefunde werden an der Universitäts-Augenklinik Bonn in einer speziell für die Studie entworfenen Datenbank archiviert. Alle Fundusautofluoreszenz-Aufnahmen und Fundusfotographien werden an der Universitäts-Augenklinik Bonn (GRADE - Reading Center Bonn, www.grade-reading-center.de) gesammelt und ausgewertet.

Die Einschlusskriterien für den klinischen Arm der Studie lauteten wie folgt:

- Männer und Frauen jeder Ethnie, die bei Erstuntersuchung 50 Jahre oder älter sind
- Patienten mit einer AMD im AREDS-Stadium III oder IV.
In Kategorie III wurde das Auge mit den stärker ausgeprägten Veränderungen als Studienaughäute gewählt, in Kategorie IV das Auge ohne Spätform
- Das primäre Studienaughäute musste klare brechende Medien und eine adäquate Pupillendilatation aufweisen, um eine möglichst gute Qualität der Bildgebung zu gewährleisten.
- Patienten mussten in der Lage und willens sein, die Einverständniserklärung zu verstehen und zu unterschreiben sowie die Untersuchungstermine wahrzunehmen.

Die MODIAMD-Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Bonn genehmigt (Lfd-Nr: 175/10) und folgte der Deklaration von Helsinki. Vor Einschluss in die Studie wurde jeder Patient aufgeklärt und sein schriftliches Einverständnis eingeholt. Die Patientendaten wurden pseudonymisiert für die Auswertung abgespeichert.

Zu den Ausschlusskriterien gehörten eine körperliche Verfassung, die es dem Patienten nicht möglich machen würde, einmal alle 12 Monate über einen Zeitraum von drei Jahren an den notwendigen Untersuchungen teilzunehmen. Außerdem wurden Patienten mit anderen Erkrankungen des Auges ausgeschlossen, die die Auswertung der Netzhaut am Studienaughäute beeinflussen könnten, z. B. diabetische Retinopathie, Glaukom, retinale Gefäßverschlüsse, hereditäre Formen von Makuladegeneration und stattgehabte photodynamische Therapie, Injektionen, Netzhautchirurgie, Laserkoagulation oder hereditäre Makuladegenerationen.

2.2 Methoden

Bei der Untersuchung der Patienten wurden eine Bestimmung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA, best-corrected visual acuity) mit ETDRS-Sehtafeln und eine ophthalmologische Untersuchung durchgeführt. Bei allen Untersuchungen wurde des Weiteren zusammen mit dem Patienten ein standardisierter Fragebogen ausgefüllt.

Der Fragebogen bei der Erstuntersuchung beinhaltet auch Fragen zur augenärztlichen Vorgeschichte, Familienanamnese und zu Risikofaktoren. Nach Dilatation der Pupille mit 0,1 % Tropicamide-Lösung erfolgte die multimodale, hochauflösende retinale Bildgebung, die im Folgenden näher beschrieben wird.

2.2.1 Simultane konfokale Scanning Laser Ophthalmoskopie (cSLO) und Spectral-Domain optische Kohärenztomographie (SD-OCT)

Das Spectralis HRA+SD-OCT des Herstellers Heidelberg Engineering ist ein Aufnahmegerät mit zwei unabhängigen Scansystemen (Helb et al., 2010; Steinberg, 2011). Simultan zur Bildgebung mit dem HRA 2 können hochaufgelöste Schnitt- und Volumenaufnahmen retinaler Schichten mit der SD-OCT erzeugt werden. Es ist möglich, die beim HRA 2 verfügbaren Aufnahmemodalitäten wie NIR-Aufnahmen, Aufnahmen im RF-Modus, FAF-Aufnahmen und FAG/ICGA mit einzelnen hochaufgelösten SD-OCT-Schnitten oder einem SD-OCT-Volumenscan zu kombinieren. Dadurch wird eine dreidimensionale in-vivo Bildgebung mit genauer Untersuchung pathologischer Veränderungen möglich.

Konfokale Scanning-Laser-Ophthalmoskopie

Das optische Prinzip des HRA ist die konfokale Scanning-Laser-Ophthalmoskopie, die 1981 entwickelt und erstmalig von Webb und Hughes beschrieben wurde (Webb und Hughes, 1981; Webb et al., 1987). Hierbei wird der Augenhintergrund punktweise mit einem monochromatischen Laserstrahl abgetastet. Das konfokale System ermöglicht die Erhöhung des Bildkontrastes durch Minimierung des Streufluoreszenzlichtes außerhalb der Fokalebene. Das vom Fundus reflektierte Licht bzw. das emittierte Fluoreszenzlicht erreicht durch eine konfokale Blende, die nur Licht einer konfokalen Ebene scharf abbildet, einen lichtempfindlichen Detektor. Auf diese Weise kann die reflektierte Lichtmenge einzelnen Netzhautpunkten zugeordnet werden und es entsteht ein Analogsignal auf einem Monitor. Das Bild kann abgespeichert und digital verarbeitet werden.

Heidelberg Retina Angiograph 2

Der HRA ist ein konfokales Scanning-Laser-System, das ursprünglich für die digitale FAG und ICGA entwickelt wurde (Holz et al., 1998). Der HRA 2 ermöglicht sogar eine Erfassung einzelner RPE Zellen (Bindewald et al., 2004). Der HRA 2 enthält drei unterschiedliche Laser, die Licht verschiedener Wellenlänge emittieren. Die maximale retinale Strahlenbelastung liegt unter den durch das amerikanische nationale Standards Institut und anderen internationalen Standards festgelegten Grenzen (American National Standards Institute, 2000).

Für die Aufnahme von NIR-Aufnahmen wird ein Diodenlaser mit einer Wellenlänge von 830 nm verwendet. Eine Wellenlänge von 488 nm erzeugt RF-Reflexionsbilder. Zur Erfassung der FAF wird durch einen Festkörperlaser blaues Licht mit einer Wellenlänge von 488 nm auf den Fundus projiziert und die Emission nach Ausblendung des kurzwelligeren Lichtes mittels eines Sperrfilters in einem Wellenlängenbereich zwischen 500 und 700 nm erfasst (Bindewald et al., 2005). Dieser Sperrfilter unterdrückt das blaue Anregungslicht bei einer Wellenlänge von 488 nm mit einem Faktor von ca. 10^{-6} . Somit wird sichergestellt, dass keine Artefakte aufgrund der Reflexion des 488 nm Anregungslichtes die Aufnahme der Autofluoreszenz beeinflussen. Das FAF-Imaging ist ein bildgebendes Verfahren zur Evaluierung alters- und krankheitsbedingter Veränderungen auf der Ebene des RPE. Die FAF beruht im Wesentlichen auf Fluorophoren der Lipofuszingranula in den RPE-Zellen (Delori et al., 1995). Bei FAG-Aufnahmen wird Natriumfluoreszein, ein wasserlöslicher Farbstoff, intravenös appliziert. Der Farbstoff breitet sich mit dem Blut im Organismus aus. Da das Absorptionsspektrum zwischen 465-490 nm liegt, wird Laserstrahlung von 488 nm zur Anregung des Farbstoffes generiert. Das Emissionsspektrum liegt zwischen 520 und 530 nm. Ein Sperrfilter von 500 nm sorgt demnach für die Darstellung des emittierten langwelligeren Lichtes und lässt hier nur grünes Licht entsprechend einer Wellenlänge von 520-530 nm durch (Lang, 2008).

Generierte Bilder werden mit einer Auflösung von 768 x 768 Pixel bei einem Bildfeld von 30° digitalisiert und bereits während der Aufnahme auf dem Computerbildschirm angezeigt und abgespeichert. Durch Einstellung des Fokus können sphärische Fehlsichtigkeiten im Bereich -24 bis über +30 Dioptrien kompensiert werden (Klaver et al., 2004).

Optische Kohärenztomographie

Die optische Kohärenztomographie (SD-OCT) wurde ursprünglich 1991 von Huang et al. entwickelt und ermöglichte eine verbesserte in vivo Bildgebung retinaler Krankheiten (Huang et al., 1991). Sie wird in der Augenheilkunde für eine Vielzahl von Indikationen angewendet und ist zu einem nichtinvasiven Standard-Diagnoseverfahren geworden (Soliman et al., 2007; Spaide et al., 2002), das mit optischen Mitteln zwei- oder dreidimensionale Schnittbilder von biologischem Gewebe mit hoher räumlicher Auflösung erzeugt. Die Beurteilung der Netzhaut und des vorderen Augenabschnittes ist möglich. Einblicke in morphologische Veränderungen und Oberflächen werden gegeben und Struktur und Dicke der Gewebe können analysiert werden. Die SD-OCT ist vom Prinzip her mit einer Ultraschalluntersuchung vergleichbar, nur dass anstelle von Schallwellen nahinfrarotes Licht ins Gewebe eingestrahlt, dort reflektiert und wieder detektiert wird. Das SD-OCT Verfahren basiert auf dem Prinzip der „Michelson-Interferometrie“. Ein von einer Superluminiszenzdiode emittierter, breitbandiger Lichtstrahl im Bereich von 870 nm wird auf die Retina projiziert. Durch einen Strahlenteiler wird das niedrigkohärente Infrarotlicht auf die Netzhaut und auf einen Referenzspiegel projiziert. Dieses Licht wird von den verschiedenen Schichten der Retina unterschiedlich reflektiert. Die Laufzeit des an der Retina reflektierten Lichts wird mit der Laufzeit des aus demselben Lichtstrahl am Referenzspiegel bei bekannten Entfernungen reflektierten Lichts verglichen. Ein Interferometer führt die reflektierten Lichtimpulse zusammen und es tritt ein als Interferenz bekanntes Phänomen auf. Diese Interferenz wird von einem Photodetektor erkannt und gemessen. Aus dem Interferenzmuster beider Signale lässt sich die relative optische Weglänge innerhalb eines A-Scans (einzelnes Signal in Richtung der z-Achse) ablesen. Die transversale Aneinanderreihung mehrerer A-Scans entlang der Horizontalen (x-Achse) oder Vertikalen (y-Achse) ergibt die Darstellung des B-Scans, bei der Kombination beider Scan-Richtungen entsteht ein dreidimensionales Tomogramm (C-Scan), das auch als Volumen-Scan bezeichnet wird (Lang, 2008). Die transversale (x-y-Achse) und die longitudinale (z-Achse) Auflösung sind bei der SD-OCT entkoppelt. Begrenzt wird die Auflösung bei der SD-OCT durch die Bandbreite des eingesetzten Lichtes. Durch weite Spektren wird eine hohe Auflösung erreicht, die quasi histologische in vivo-Schnitte liefert. Früher wurde meist die Zeitbereich- („Time-Domain“) SD-OCT angewandt. Dabei wird der Referenzarm in der Länge verändert und kontinuierlich die Intensität der Interferenz gemessen, ohne auf das Spektrum

Rücksicht zu nehmen (Burk, 2007). In den letzten Jahren wurden große Fortschritte im Hinblick auf die Bildauflösung durch die Entwicklung hochauflösender SD-OCT gemacht. Durch die Einführung von Spectral-Domain optischer Kohärenztomographie (SD-OCT), auch Frequenzbereich-SD-OCT genannt, wurden Geschwindigkeit, Signal-Rausch-Verhältnis und Sensitivität verbessert (Cense et al., 2004; Drexler et al., 1999; Drexler, 2004; Leitgeb et al., 2004). Es wird die Interferenz der einzelnen spektralen Komponenten bestimmt und simultan die vollständige Information über die Tiefe gewonnen. Ein beweglicher Referenzarm wird nicht benötigt. Dies erhöht Stabilität und Geschwindigkeit. Die Abtastrate im Frequenzbereich-SD-OCT ist mit der Messtiefe verbunden. Eine schnellere Abtastrate eines Detektors innerhalb des gleichen Spektralbereiches erhöht den Bereich, in dem mehrere Objekte voneinander differenziert werden können. Die Frequenzbereich-Verfahren besitzen eine mehrfach höhere Empfindlichkeit gegenüber den Zeitbereichsverfahren in Kombination mit hoher Geschwindigkeit (Burk, 2007). Erhöhte Geschwindigkeit erlaubt Bilder in Sekundenbruchteilen zu generieren und dadurch Bewegungsartefakte zu minimieren. Es werden etwa 40.000 A-Scans pro Sekunde durchgeführt. Die Tiefenausdehnung der Scans liegt bei 1,8 mm mit einer Tiefenauflösung von 3,5 μm pro Pixel (Fleckenstein et al., 2008; Helb et al., 2010).

2.2.2 Carl Zeiss VISUCAM

Mit der Funduskamera VISUCAM 500 der Carl Zeiss Meditec AG, Jena, wurden Farbfundusfotographien sowie Fundusautofluoreszenzbilder aufgenommen. Für die Übertragung der Bilddaten in die MODIAMD-Datenbank wurde die von Carl Zeiss Meditec AG entwickelte Software Visupac genutzt.

2.2.3 Aufnahmeprotokoll bei Erstuntersuchung

Visucam 500 (Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Deutschland):

- 1 Fundusfoto im 45 °-Ausschnitt, 3 Fundusfotos im 30 °-Ausschnitt in den Feldern 1M, 2, 3M (Abb. 6) 1 FAF-Aufnahme im 45 °-Ausschnitt, 3 FAF-Aufnahmen im 30 °-Ausschnitt in den Feldern 1M, 2, 3M (Abb. 6)
- 1 RF-Aufnahme im 30 °-Ausschnitt, Feld 2
- 1 Aufnahme im Makulapigmentdichte-Modus (MPD), Feld 2

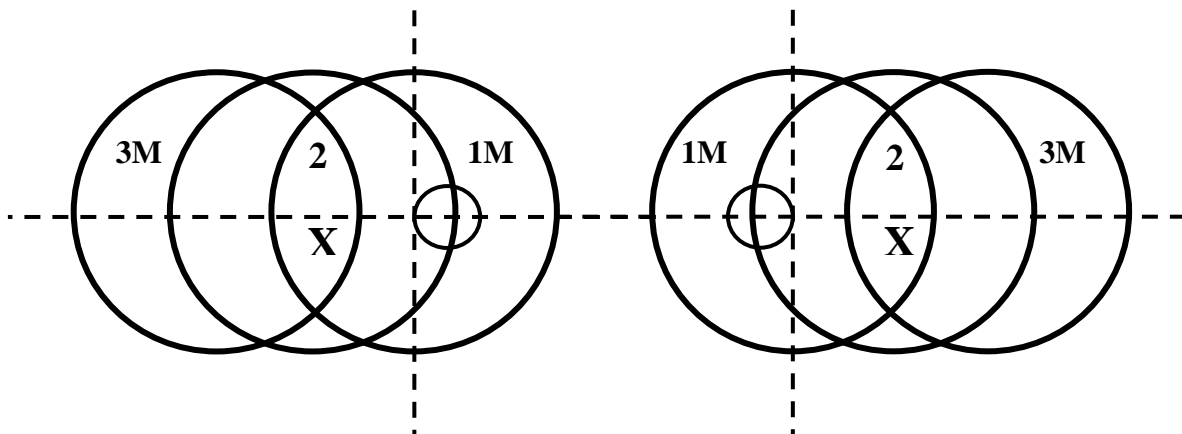


Abb. 6: Schema zu den 30 °-Aufnahmen mit Carl Zeiss Visucam 500. Die Felder entsprechen den Aufnahmen im 1M (nasaler Ausschnitt), 2 (zentraler 30 °-Ausschnitt) und 3M-Feld (temporaler Ausschnitt). Der kleinere Kreis stellt die Fovea dar, an der sich die Ausschnitte orientieren.

Spectralis HRA+SD-OCT (Heidelberg Engineering GmbH, Dossenheim):

- 1 NIR-Aufnahme im 30 °-Ausschnitt, ART, HS (768x768 Pixel), Feld 2
- 1 RF-Aufnahme im 30 °-Ausschnitt, ART, HS (768x768 Pixel), Feld 2
- 3 AF-Aufnahmen im 30 °-Ausschnitt, ART (mind. 15 Ausschnitte), HS (768x768 Pixel), in den Feldern 1M, 2, 3M
- 1 horizontaler SD-OCT-Scan, zentral (durch das foveale Zentrum), im 30 °-Ausschnitt, HS (768x496 Pixel), mind. 30 Ausschnitte, IR+SD-OCT
- 1 vertikaler SD-OCT-Scan, zentral (durch das foveale Zentrum), im 30 °-Ausschnitt, HS (768x496 Pixel), mind. 30 Ausschnitte, IR+SD-OCT
- 1 Volumenscan, Voreinstellung „AMD“-Programm (ART 4 Frames, 20 °x15 °, 19 B-Scans, Abstand 240 µm, 512 A-Scans)
- Ab Patient MOD-052: 1 Volumenscan, Voreinstellung „MODI“-Programm (ART 15 Frames, 20 °x15 °, 148 Scans, Abstand 30 µm, 512 A-Scans)

Fluoreszein-Angiographie, ebenfalls mit dem Spectralis HRA+SD-OCT (Heidelberg Engineering GmbH, Dossenheim, Deutschland):

- HS-Modus im 30 °-Rahmen
- Drücken der „Inj“-Taste auf der Tastatur zum Zeitpunkt des Beginns der Injektion
- Direkt danach den Film starten: 25 Sekunden
- ART Bilder (mind. 15 Einzelbilder) am Studienauge und auch am Nicht-Studienauge nach 35 Sekunden, sowie nach 1, 2 und 5 Minuten
- Alle Bilder wurden in Feld 2 aufgenommen. Von auffälligen Pathologien, die sich über Feld 2 hinaus erstreckten, wurden in den jeweiligen Bereichen zusätzliche Bilder akquiriert

2.3 Auswertung zu Hyperpigmentierungen und kristallinen Ablagerungen

Bei allen Auswertungen, abgesehen von der Prävalenzbestimmung, wurde nach dem Prinzip vorgegangen, dass eine verblindete Auswertung von Reader1 (SG) und Reader2 (AG) unabhängig voneinander und zu zwei Zeitpunkten erfolgte. Bei Nicht-Übereinstimmen der Reader 1 und 2 bei der zweiten Auswertung erfolgte die Arbitrierung durch einen Senior-Reader (SSV). Die Intra- und Inter-Reader-Variabilität wurde anhand des Kappa-Wertes ermittelt. Die endgültige Analyse der Daten wurde mit den Daten durchgeführt, die sich nach der Auswertung durch den Senior-Reader ergaben. Die Auswertung der Daten erfolgte mit dem Statistik-Programm „IBM Statistics SPSS 22“. Es wurden die Augen bei Erstuntersuchung ausgewertet, die keine AMD-Spätform aufwiesen.

Zunächst werden an dieser Stelle allgemeine Schritte zur Auswahl und der Vorbereitung der Bilddaten erläutert, die der eigentlichen Auswertung vorangingen.

Export der Bilddateien

In einem ersten Schritt wurden alle Fundusfotos, FAF-Aufnahmen (sowohl die HRA-Aufnahmen als auch die Visucam-Aufnahmen) und die SD-OCT-Schnitte des Volumenscans, die mögliche Kandidaten für die weitere Auswertung darstellten, exportiert. Jede Aufnahme wurde als JPEG-Datei abgespeichert. Die Zuordnung erfolgte durch den Dateinamen, der wie folgt festgelegt wurde: „Patienten-ID-Nummer_Auge_Art der Läsion_Aufnahme-Modus“ (also z.B. „001-RA-01_FAF“ bzw. „001-RA-01_FAF_VC“ bzw. „001-RA-01_foto“ bzw. „001-RA-01_SD-OCT“, wobei bei „Art der Läsion“ 01=„Hyperpigmentierung“ und 02=„kristalline Ablagerung“ entsprach).

Alignierung

Bei der Auswertung der Bilddateien eines Patienten muss berücksichtigt werden, dass die Bilder nicht deckungsgleich sind (Göbel, 2010). Dies ist auf die Verwendung unterschiedlicher Geräte (Visucam 500 und HRA+SD-OCT) zurückzuführen sowie auf Unterschiede in der Fixation des Patienten, Ausrichten der Kamera (Kamerawin-

kel) und Distanz Kamera – Hornhaut. Hieraus können unterschiedliche Bildausschnitte, Vergrößerungsartefakte und Verzerrungen resultieren.

Zur Korrektur und Minimierung dieser Unterschiede wurden alle auswertbaren Folgeaufnahmen mit dem Programm Picture Window Pro 4.0.1.2 (Digital Light & Colour, Massachusetts, USA) jeweils auf die IR+SD-OCT-Aufnahme aligniert. Dafür wurde zunächst die IR-Aufnahme des SD-OCT-Schnittes durch die Funktion «Transformation - Crop - Square» isoliert und unter neuem Dateinamen abgespeichert, z.B. „001-RA-01_SD-OCT_crop“.

Die Alignierung erfolgte mit der Funktion «Transformation - Composite - Register - 3-point alignment ». Damit wurden die FAF-Aufnahmen sowie das Fundusfoto den Vorgaben der NIR-Aufnahme, die zusammen mit dem SD-OCT-Scan aufgenommen wurde, entsprechend verschoben, rotiert und skaliert.

Grundvoraussetzung für die Genauigkeit der Anpassung ist die exakte Positionierung der drei Kontrollpunkte. Es ist dabei auf Folgendes zu achten:

- Die 3 Punkte sollten möglichst gleichmäßig um die Fovea centralis herum verteilt sein, sodass am besten in jedem Bildquadranten ein Punkt gesetzt wird.
- Die Punkte sollten möglichst peripher in den Bildecken liegen.
- Die Punkte sollten an Gefäßkreuzungen gesetzt werden, da diese in den verschiedenen Bildaufnahmen konstant bleiben (in Ausnahmefällen konnten auch charakteristische Biegungen und Zacken im Gefäßverlauf gewählt werden).

Es folgte ein Schritt, mit denen der Erfolg der Alignierung kontrolliert wurde: Alle überlagerten Bilder eines Auges wurden mit Bildbetrachtungssoftware direkt hintereinander angeschaut („Flicker-Test“). Dabei fallen dem Betrachter auch subtile, eventuell bestehende Ungenauigkeiten auf.

Fielen Ungenauigkeiten auf, so wurde zunächst versucht, diese durch Wiederholung der Alignierung zu beseitigen, eventuell auch mit Veränderung der Position der Kontrollpunkte. Führte dies nicht zu einer Verbesserung, wurden ausnahmsweise noch zusätzliche Punkte (nicht mehr als 5 insgesamt) gesetzt.

Bei erfolgreicher Alignierung wurde das überlagerte Bild unter neuem Dateinamen abgespeichert, z.B. „001-RA-01_FAF_aligned“.

Weiterverarbeitung

Im nächsten Schritt wurde nach Auffälligkeiten im Fundusfoto (Hyperpigmentierung und/oder kristalline Ablagerung) gesucht. Falls ein B-Scan genau durch diese Läsion verfügbar war, wurde die Nummer des B-Scans aus dem Volumenscan in der für die Auswertung vorgesehenen Excel-Tabelle notiert. Es wurden maximal 5 Hyperpigmentierungen und/oder maximal 5 kristalline Ablagerungen pro Auge, d.h. höchstens 10 Läsionen pro Auge untersucht.

Anschließend wurde die horizontale Linie im NIR-Bild, die die topographische Position eines B-Scans anzeigt, mittels Adobe Photoshop CS4 in die entsprechende alignierte Fundusfotographie- sowie FAF-Aufnahme kopiert. Dies wurde für jeden einzelnen identifizierten B-scan durchgeführt. Diese Bilder wurden wiederum unter neuem Namen abgespeichert, z.B. „001-RA-01_FAF_aligned_line“.

Die so bearbeiteten Bilder wurden der Übersichtlichkeit halber in eine PowerPoint Präsentation kopiert. Für jede Läsion (Hyperpigmentierung oder kristalline Ablagerung) wurden drei Folien erstellt für die Korrelation von Fundusfoto, FAF HRA und FAF Visucam mit dem jeweiligen B-Scan. Die Position der Läsion entlang des B-Scans wurde sowohl in der jeweiligen topographischen Aufnahme als auch im B-Scan mittels einer vertikalen Linie markiert.

2.3.1 Prävalenz

Innerhalb der Baseline-Daten der MODIAMD-Datenbank wurden Augen mit Hyperpigmentierungen und/oder kristallinen Ablagerungen auf Basis der Feld 2 Farbfundusfotographien identifiziert. Hyperpigmentierungen im Bereich der Papille wurden nicht berücksichtigt, da in diesen Fällen nicht von einer AMD-typischen Läsion auszugehen ist. Die Augen wurden von Reader1 (SG) in enger Absprache und Gegenkontrolle mit und durch Reader2 (AG) ausgewählt.

2.3.2 Topographische Verteilung

Um einen Überblick über die Verteilung der auf den Fundusfotos detektierten Läsionen zu gewinnen, wurden die Läsionen zusätzlich mit Hilfe des ETDRS-Gitters in

ihrer Lokalisation bewertet. Hierzu wurden die nicht-alignierten 30 °-Aufnahmen verwendet, auf die ein in der Größe angepasstes ETDRS-Gitter gelegt wurde, die Durchmesser des Gitters wurden auf 1200 µm, 3600 µm und 7200 µm festgelegt (Abb. 7).

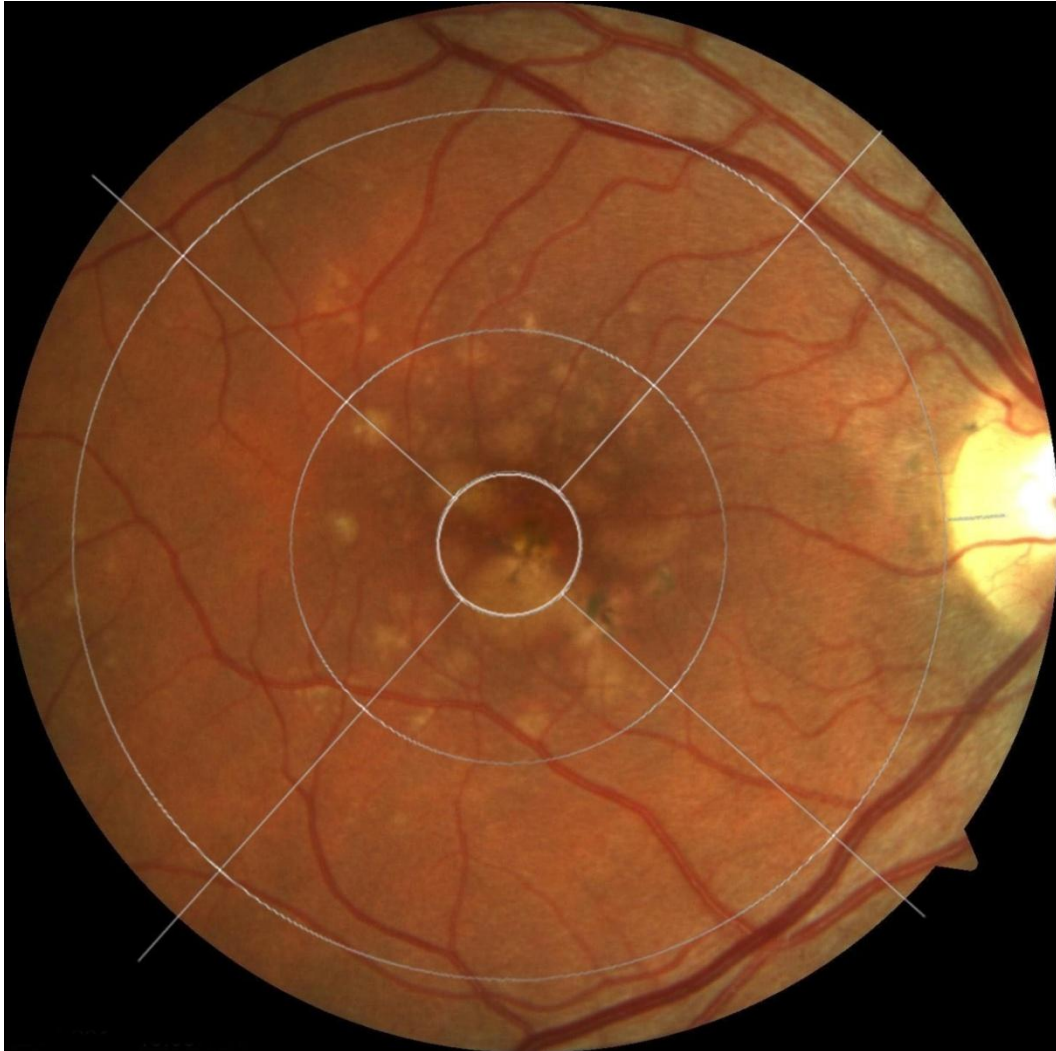


Abb. 7: ETDRS-Grid auf Fundusfoto. Bezeichnung der Felder: zentrales Feld, innerer und äußerer nasaler Quadrant, innerer und äußerer oberer Quadrant, innerer und äußerer nasaler Quadrant, innerer und äußerer unterer Quadrant. Die Durchmesser des Gitters wurden auf 1200 µm, 3600 µm und 7200 µm festgelegt.

Die 30 °-Aufnahmen waren in der Größe einheitlich mit 1444x1444 Pixel aufgenommen. Das ETDRS-Gitter wurde mit Adobe Photoshop CS4 auf diese Größe angepasst und sodann auf die 30 °-Aufnahmen gelegt. Hierbei wurde das zentrale Feld

auf die Fovea positioniert und dann das ETDRS-Gitter so gedreht, dass der horizontale Markierungsstrich am äußeren Kreis auf das Zentrum der Papille zeigte.

Für jedes Feld des ETDRS-Gitters wurde bewertet, ob mindestens eine Hyperpigmentierung bzw. kristalline Ablagerung vorhanden war. Die Ergebnisse wurden ebenfalls in einer dafür vorgesehenen Excel-Tabelle festgehalten. Peripapilläre Hyperpigmentierungen wurden auch hier nicht berücksichtigt. Für den Fall, dass eine Läsion in mehrere Felder des Gitters ragte, wurde die Läsion in allen betreffenden Feldern gewertet.

Bei der Bearbeitung der 30 °-Aufnahmen mit dem Gitter ergab sich in seltenen Fällen das Problem, dass das Gitter über den Bildausschnitt hinausragte. Um sicherzustellen, dass keine dort möglicherweise befindlichen Läsionen übersehen wurden, wurde in diesen Fällen die 45 °-Aufnahme verwendet. Falls keine 45 °-Aufnahme verfügbar war, wurde die temporale 30 °-Aufnahme (3M-Feld) zur Hilfe genommen.

Bei der statistischen Auswertung wurden zunächst die Häufigkeiten des Auftretens der Hyperpigmentierungen für jedes Feld bestimmt. Um herauszufinden, ob Hyperpigmentierungen in einem der Felder signifikant häufiger auftreten als in den anderen Feldern, wurde mit dem McNemar-Test jedes Feld gegen alle anderen Felder getestet. Es wurde für jedes Feld die Inter-Reader-Übereinstimmung mit Hilfe des Kappa-Wertes ermittelt (Grouven, 2007).

2.3.3 Merkmale in der Fundusautofluoreszenz-Bildgebung

Die PowerPoint Folien wurden in separate Präsentationen aufgeteilt, so dass jeder Reader immer nur eine Bildmodalität (FAF HRA bzw. FAF Visucam) präsentiert bekam. Der SD-OCT-Scan auf derselben Folie wurde ausgeblendet. Die jeweils zu beurteilende Läsion (Hyperpigmentierung oder kristalline Ablagerung) war innerhalb der FAF-Aufnahme mittels horizontaler und vertikaler Linie markiert.

Die Auswertung in der FAF-Bildgebung umfasste folgende Kriterien (sowohl HRA als auch Visucam) (Beispiele siehe Abb. 8):

- 1 = normales Signal („NFAF“) (im Bereich der Hintergrundfluoreszenz)
- 2 = erhöhtes Signal („IFAF“) (relativ zur Hintergrundfluoreszenz)
- 3 = erniedrigtes Signal („DFAF“) (relativ zur Hintergrundfluoreszenz)
- 9 = nicht beurteilbar

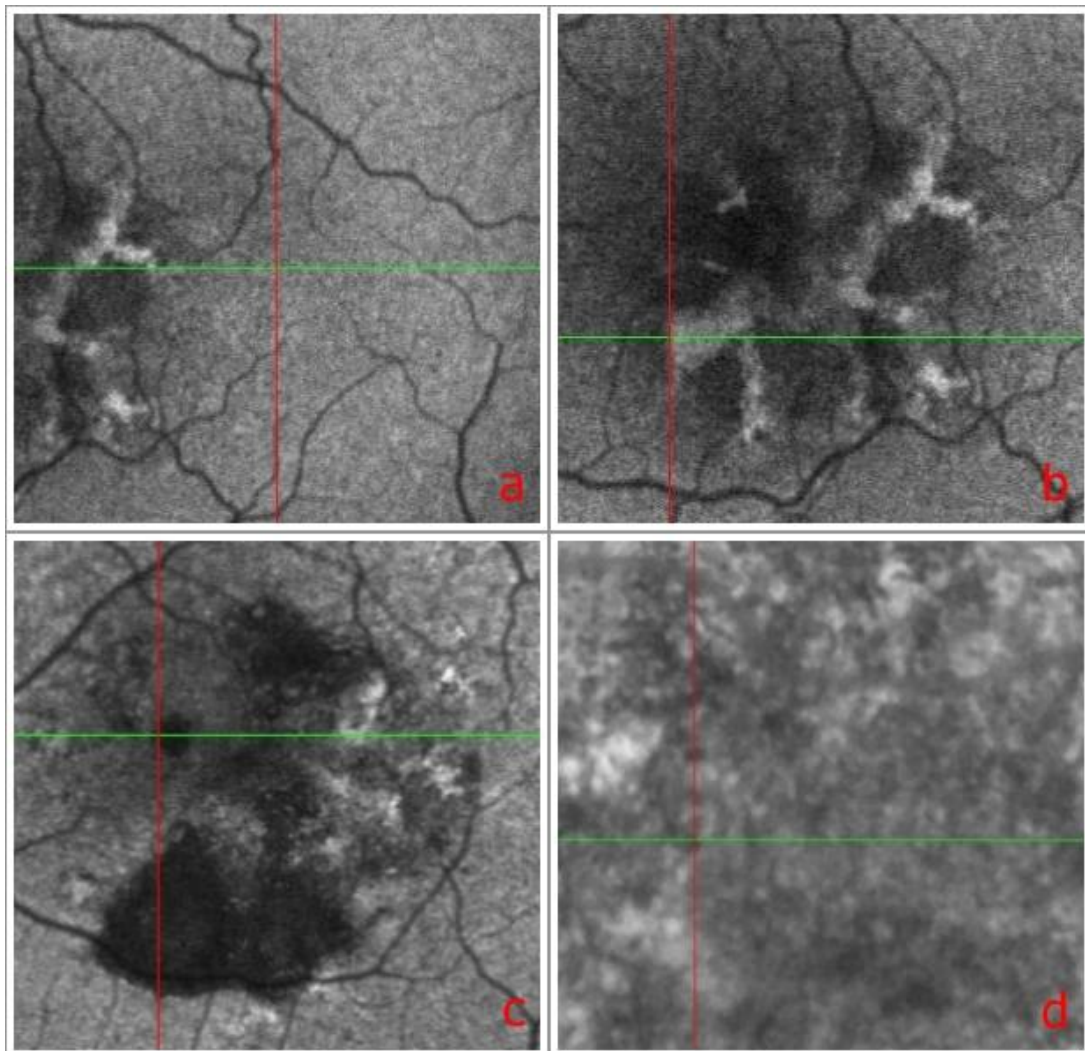


Abb. 8: Beispiele für die Kriterien der Auswertung in der Fundusautofluoreszenz: a=normales Signal in der Fundusautofluoreszenz („NFAF“), b=erhöhtes Signal in der Fundusautofluoreszenz („IFAF“), c=erniedrigtes Signal in der Fundusautofluoreszenz („DFAF“), d=„nicht beurteilbar“

Die Befunde wurden von den zwei Readern (Reader1 SG, Reader2 AG) in zwei getrennte Excel-Tabellen eingetragen. Es wurden zunächst die Häufigkeiten bestimmt. Im Folgenden wurden durch Kreuztabellen mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests bei Hyperpigmentierungen bzw. mit Hilfe des exakten Fisher-Tests bei kristallinen Ablagerungen Abhängigkeiten der Merkmale zueinander getestet. Im Falle der FAF-Aufnahmen war aufgrund der Annahme, dass beide Verfahren (HRA und Visucam) dasselbe darstellen, der Kappa-Wert der entscheidende Wert zur Analyse dieser beiden Datensätze.

Die statistisch relevanten Felder für die Abhängigkeit der Merkmale bei Hyperpigmentierungen wurden mittels Zellen-Chi-Quadrat-Test mit $p=0,01$ ermittelt. Der Richtwert als Konstante bei einem Konfidenzintervall von 90 % lag bei $KI=2,7$. Die Ergebnisse wurden mit Pfeilen kenntlich gemacht, u. z.:

↑ = Zell-Chi-Quadrat-Wert $>2,7$ mit tatsächlicher Anzahl $>$ als erwartete Anzahl

↓ = Zell-Chi-Quadrat-Wert $>2,7$ mit tatsächlicher Anzahl $<$ als erwartete Anzahl

Dieses Verfahren wurde aufgrund der geringen Fallzahl bei der Auswertung der kristallinen Ablagerungen nicht angewendet.

2.3.4 Merkmale in der SD-OCT-Bildgebung

Die PowerPoint Folien wurden in separate Präsentationen aufgeteilt, so dass jeder Reader immer nur eine Bildmodalität (SD-OCT-Scan) präsentiert bekam. Die topographische Aufnahme auf derselben Folie wurde ausgeblendet. Die jeweils zu beurteilende Läsion (Hyperpigmentierung oder kristalline Ablagerung) war innerhalb des SD-OCT-Scans mittels vertikaler Linie markiert. Bei den SD-OCT-Aufnahmen wurde zwischen dem Bild einer Hyperreflektivität und einem Drusenbefund unterschieden. Für die beiden Kategorien galten folgende Kriterien:

- Hyperreflektivität (Beispiele siehe Abb. 9):
 - 1 = auf Höhe der Bande4
 - 2 = (auch) oberhalb der Bande4
 - 3 = keine auffällige Hyperreflektivität
 - 9 = nicht beurteilbar

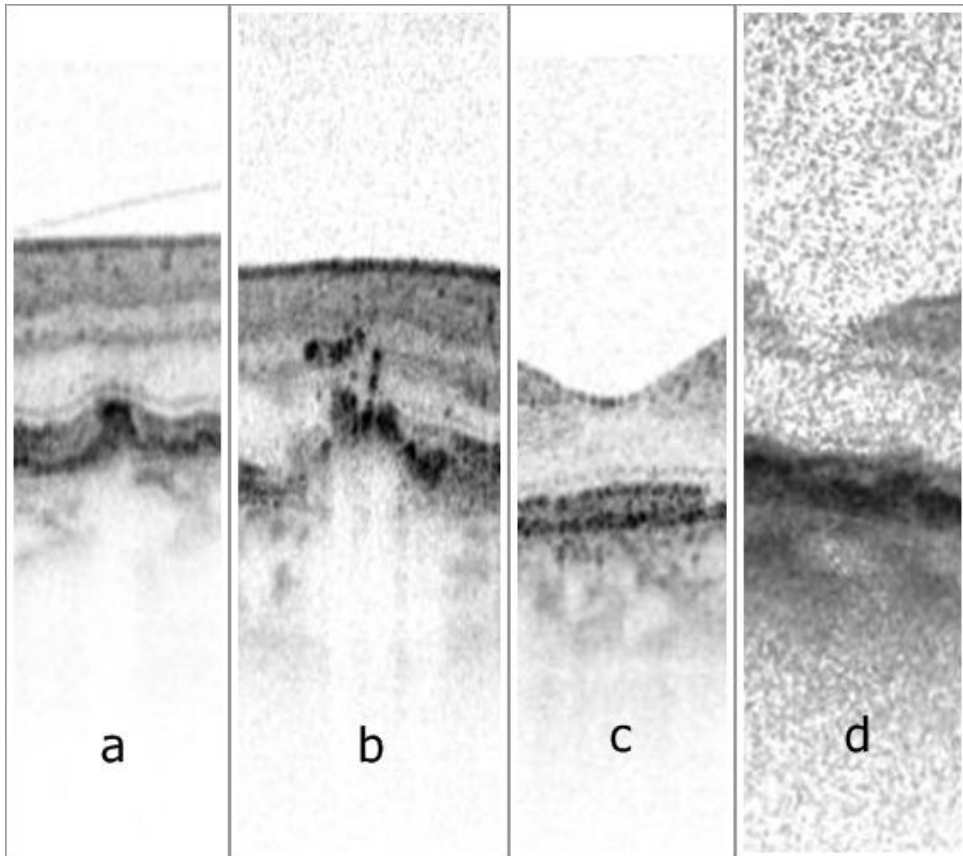


Abb. 9: Beispiele für die Merkmale im SD-OCT im Hinblick auf Hyperreflektivität: a=„Hyperreflektivität auf Höhe der Bande4“, hier findet sich meist eine leichte Verdickung mit einhergehender stärkerer Zeichnung der Bande4. b=„Hyperreflektivität (auch) oberhalb der Bande4“, in diesem Fall findet sich nicht nur eine Hyperreflektivität auf Höhe der Bande4, sondern auch oder nur in den SD-OCT-Banden oberhalb der Bande4. c=„keine auffällige Hyperreflektivität“ d=„nicht beurteilbar“

- Drusen (Beispiele siehe Abb. 10):
 - 1 = homogene Druse
 - 2 = inhomogene Druse
 - 3 = keine Druse
 - 4 = Druse, aber Homogenität nicht beurteilbar
 - 9 = nicht beurteilbar

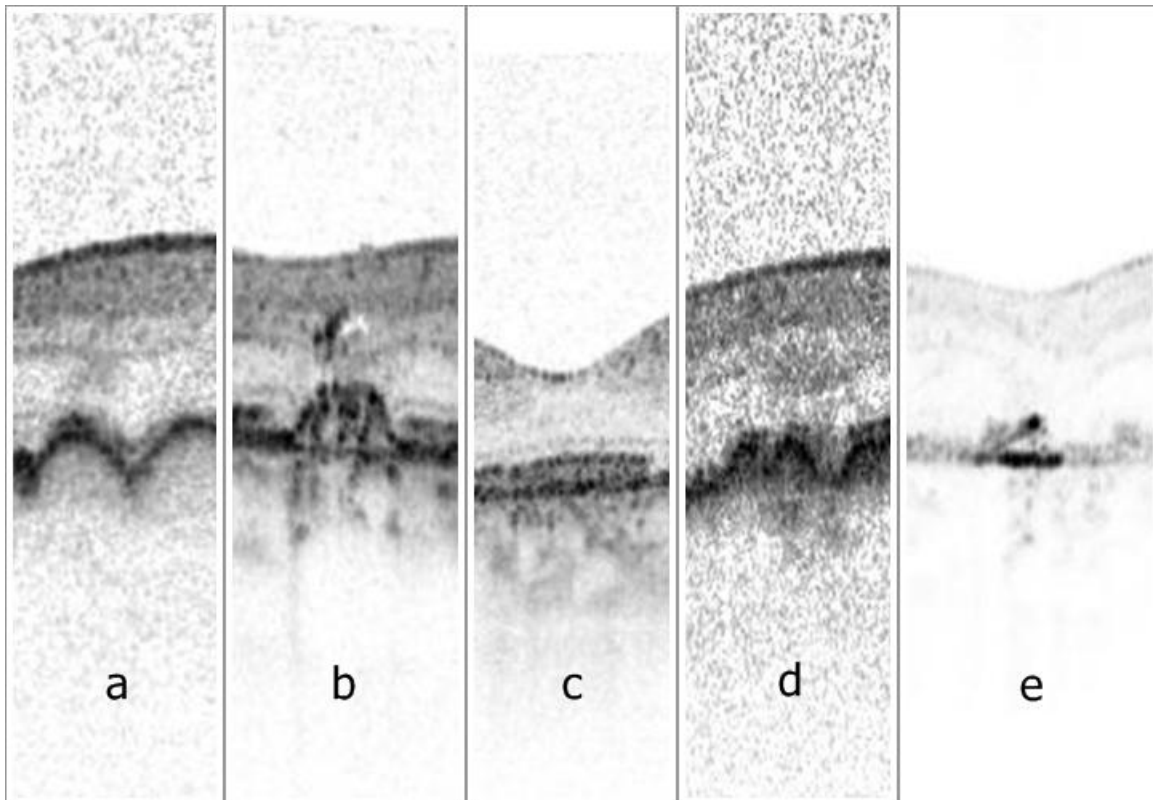


Abb. 10: Beispiele für die Merkmale der SD-OCT-Auswertung im Hinblick auf Drusen: a=„homogene Druse“, die Drusen zeigen eine einheitlich homogene Binnenreflektivität. b=„inhomogene Druse“, die Drusen zeigen eine inhomogene, teils gepunktete, teils schlierenartige Binnenreflektivität. c=„keine Druse“. d=„Druse, aber Homogenität nicht beurteilbar“. e=„nicht beurteilbar“.

Die Befunde wurden von den zwei Readern (Reader1 SG, Reader2 AG) in zwei getrennte Excel-Tabellen eingetragen. Es wurden zunächst die Häufigkeiten bestimmt. Im Folgenden wurden durch Kreuztabellen mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests bzw. exakten Fisher-Tests Abhängigkeiten der einzelnen Merkmale zueinander getestet. Auch hier wurden die statistisch relevanten Felder wie bereits in Kapitel 2.3.3 beschrieben herausgefiltert.

Durch Gruppierung einzelner Merkmale und erneute Durchführung des Chi-Quadrat-Tests wurden weitere Abhängigkeiten getestet.

2.3.5 Korrelation der Merkmale in den beiden Bildungsmodalitäten

Um zu prüfen, ob es eine statistische Abhängigkeit zwischen den Merkmalen in den unterschiedlichen Bildungsmodalitäten gibt, wurden auch in diesem Fall Kreuztabellen angefertigt und jeweils der Chi-Quadrat-Test bzw. der exakte Fisher-Test durchgeführt.

3. Ergebnisse

In die MODIAMD-Studie wurden 100 Patienten eingeschlossen, davon 69 Frauen und 31 Männer. Das mittlere Alter bei Einschluss in die Studie lag bei 74 Jahren (Min. 51, Max. 90). 23 Patienten wurden der AREDS-Kategorie III zugeordnet, 77 der AREDS-Kategorie IV. Bei der Prävalenzuntersuchung auf Hyperpigmentierungen und kristalline Ablagerungen wurden alle Augen im Studienkollektiv mit nicht später AMD zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung berücksichtigt.

3.1 Prävalenz

Es wurden 121 Augen mit nicht später AMD bei Baseline untersucht. In der Fundusfotographie zeigten sich in 53 (44 %) von diesen 121 Augen Hyperpigmentierungen. In der Altersgruppe von 51-60 Jahre (5,0 % der Studienpopulation) fanden sich in 60,0 % der Fälle Hyperpigmentierungen. In der Altersgruppe von 61-70 Jahre (23,0 % der Studienpopulation) fanden sich in 43,5 % der Fälle Hyperpigmentierungen. In der Altersgruppe 71-80 Jahre (54,0 % der Studienpopulation) fanden sich in 51,8 % der Fälle Hyperpigmentierungen. In der Altersgruppe 81-90 Jahre (18,0 % der Studienpopulation) fanden sich in 50,0 % der Fälle Hyperpigmentierungen. In 48 (91 %) dieser 53 Augen mit Hyperpigmentierungen waren SD-OCT-Schnitte durch mind. eine Hyperpigmentierung pro Auge verfügbar. Nur diese Augen gingen in die weitere Analyse (Kapitel 3.2 – 3.5) ein.

In 7 der 121 (5,7 %) Augen zeigten sich kristalline Ablagerungen. In allen 7 Augen lagen sowohl kristalline Ablagerungen als auch Hyperpigmentierungen vor.

3.2 Topographische Verteilung

Für die Untersuchung der topographischen Verteilung von Hyperpigmentierungen wurden die zentralen Fundusfotographien der 48 Augen mit Hyperpigmentierungen analysiert. Die Untersuchung der topographischen Verteilung wurde für kristalline Ablagerungen aufgrund der geringen Fallzahl nicht durchgeführt.

In den untenstehenden Abbildungen wird die topographische Verteilung der Hyperpigmentierungen deutlich (Abb. 12 und

Abb. 13).

Abb. 12 zeigt die prozentuale Verteilung von Hyperpigmentierungen in der MODIAMD-Studienpopulation. Dargestellt ist die Häufigkeit von Hyperpigmentierungen für jedes einzelne Feld, sowie für jedes Viertel und den inneren und äußeren Ring des ETDRS-Gitters. Es ergibt sich eine ähnliche Verteilung der Hyperpigmentierungen in den jeweiligen Vierteln (54 % - 58 %). Bei den Ringen des ETDRS-Gitters finden sich Hyperpigmentierungen am häufigsten im inneren Ring (92 %).

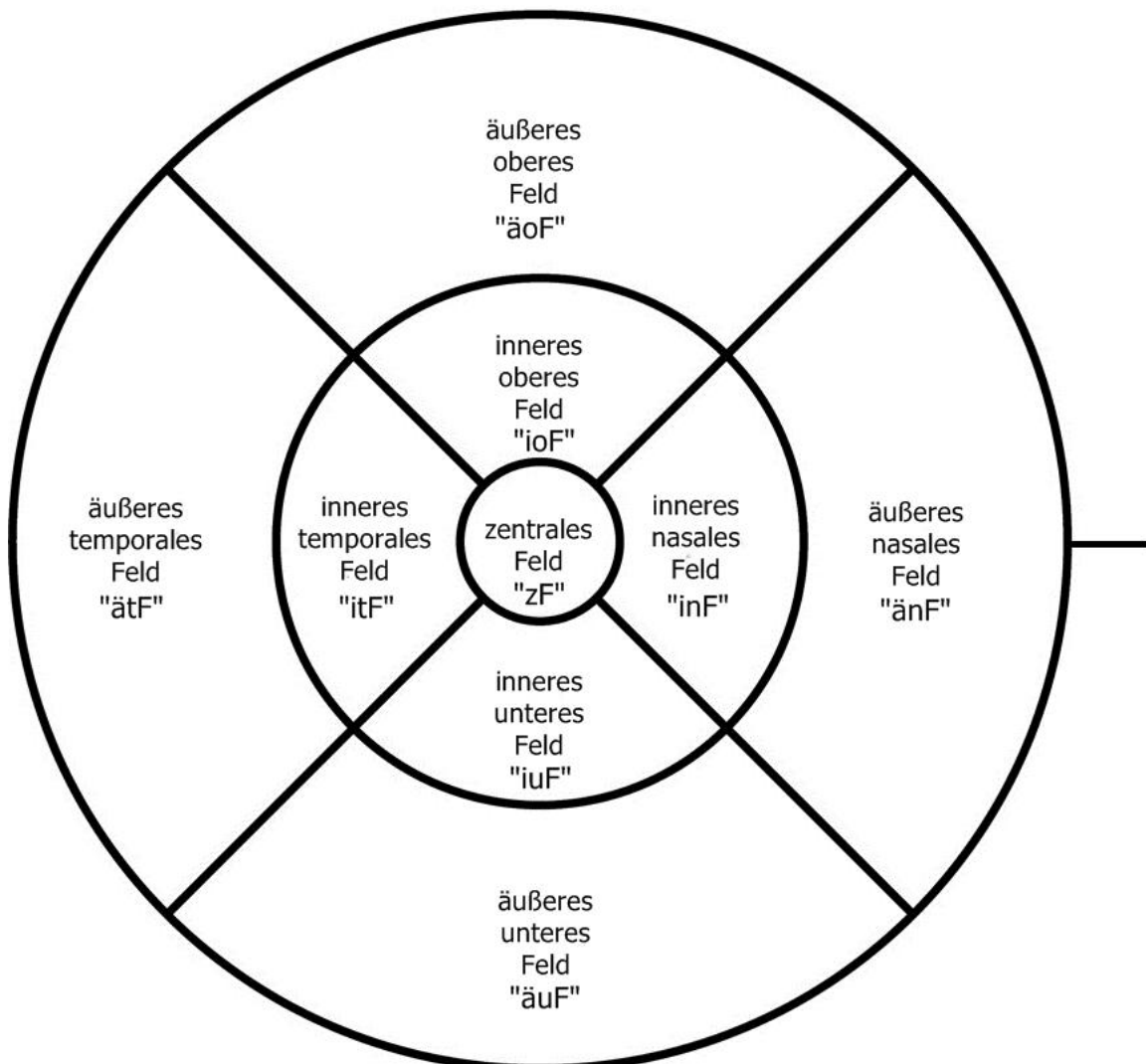


Abb. 11: Bezeichnung der einzelnen Felder im ETDRS-Grid (am Beispiel eines rechten Auges), das über den Fundus gelegt wird, und deren Abkürzungen. Das zentrale Feld liegt über der Fovea, der horizontale Strich zeigt in Richtung Papille

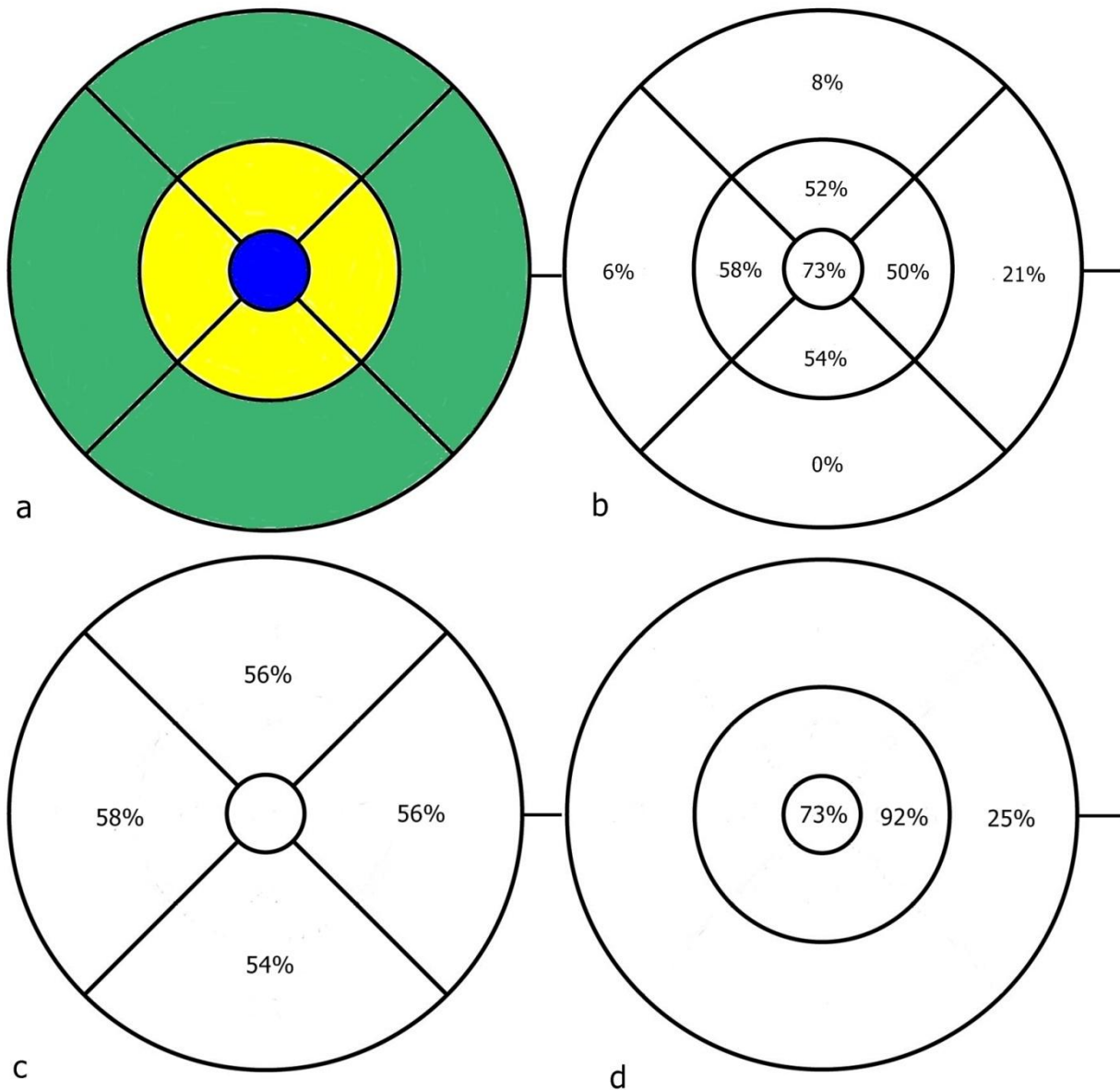


Abb. 12: Prozentuale Verteilung von Hyperpigmentierungen auf dem Augenhintergrund bei früher und intermediärer AMD anhand des ETDRS-Gitters. a: farbliche Aufgliederung in zentrales Feld, inneren Ring und äußeren Ring; b: prozentuale Verteilung von Hyperpigmentierungen in den einzelnen Feldern; c: prozentuale Verteilung in den jeweiligen Vierteln aus innerem und äußerem Ring zusammengesetzt; d: Vorkommen von Hyperpigmentierungen im inneren und äußeren Ring im ETDRS-Gitters

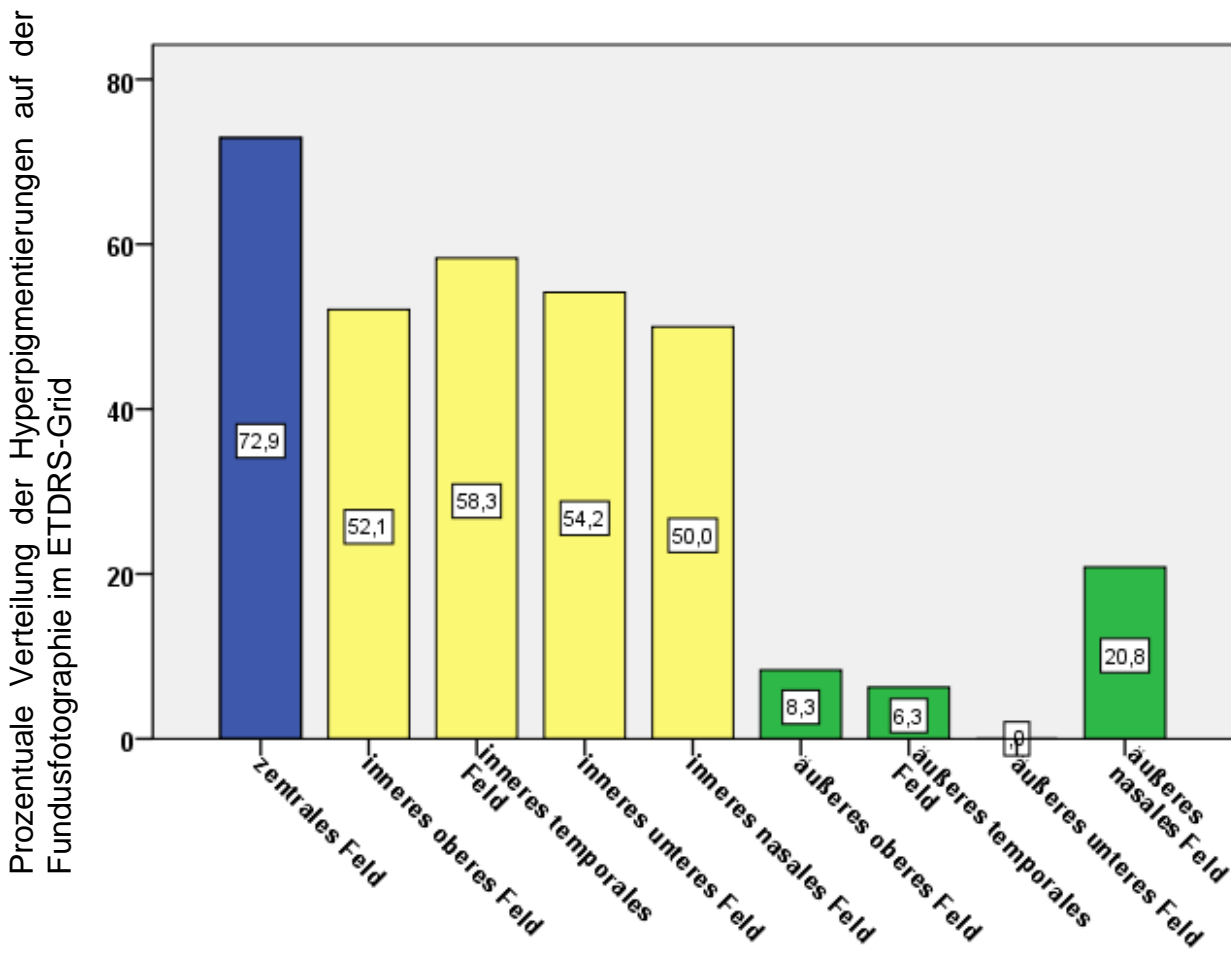


Abb. 13: Prozentuale Verteilung der Hyperpigmentierungen auf der Fundusfotographie bei früher und intermediärer AMD im ETDRS-Grid

Auf der x-Achse sind die einzelnen Felder des ETDRS-Grids aufgetragen, die y-Achse gibt an, bei welchem Anteil in Prozent der 48 Augen Hyperpigmentierungen in dem entsprechenden Feld vorhanden waren.

Der Graphik kann entnommen werden, dass Hyperpigmentierungen in den inneren Feldern häufiger als in den äußeren Feldern auftraten. Am häufigsten zeigten sich Hyperpigmentierungen im zentralen Feld, und zwar in 73 % der ausgewerteten Augen. Im äußeren unteren Quadranten lagen hingegen in keinem der 48 Augen Hyperpigmentierungen vor.

In der untenstehenden Tabelle ist das Ergebnis des McNemar-Tests dargestellt. Blau gekennzeichnet sind diejenigen p-Werte, die zeigen, dass in einem Feld signifikant mehr Hyperpigmentierungen auftraten als in dem Feld, gegen das im jeweiligen Fall der McNemar-Test durchgeführt wurde. Man kann also der Tabelle entnehmen, dass sich im zentralen Feld im Vergleich zu allen äußeren Feldern signifikant häufiger Hyperpigmentierungen fanden. Außerdem fanden sich im zentralen Feld im Vergleich zum inneren oberen Feld und zum inneren nasalen Feld signifikant mehr Hyperpigmentierungen. Auch im Vergleich von inneren zu äußerem Ring (vgl. Abb. 12) fanden sich signifikant mehr Hyperpigmentierungen ($p < 0,05$).

Tab. 3: Tabelle mit den Signifikanzniveaus der einzelnen Felder des ETDRS-Grid zueinander. Fett markiert sind die Felder mit $p \leq 0,05$. (zF=zentral Feld, ioF=inneres oberes Feld, itF=inneres temporales Feld, iuF=inneres unteres Feld, inF=inneres nasales Feld, äoF=äußeres oberes Feld, ätF=äußeres temporales Feld, äuF=äußeres unteres Feld, änF=äußeres nasales Feld)

| p | zF | ioF | itF | iuF | inF | äoF | ätF | äuF | änF |
|------------|--------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|------|-------------|-----|
| zF | | | | | | | | | |
| ioF | 0,041 | | | | | | | | |
| itF | 0,143 | 0,648 | | | | | | | |
| iuF | 0,093 | 1,00 | 0,824 | | | | | | |
| inF | 0,013 | 1,00 | 0,523 | 0,823 | | | | | |
| äoF | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | | | | |
| ätF | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 1,00 | | | |
| äuF | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,06 | 0,13 | | |
| änF | 0,00 | 0,04 | 0,01 | 0,02 | 0,03 | 0,70 | 0,39 | 0,00 | |

Die Tabelle zeigt die Signifikanzniveaus der einzelnen Felder zueinander. Es ergibt sich daraus, dass die inneren Felder untereinander (abgesehen vom zentralen Feld) keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf das Vorkommen von Hyperpigmentierungen aufweisen.

Die Kappa-Werte κ wurden als Maß für die Übereinstimmung von Reader 1 und Reader 2 ermittelt und sind für jedes einzelne Feld in Abb. 14 einzusehen. Die geringste Übereinstimmung zeigte sich mit $\kappa = 0,645$ für das äußeres nasales Feld und kann als „gut“ eingestuft werden. Vollständige Übereinstimmung zeigte sich für das äußere untere Feld.

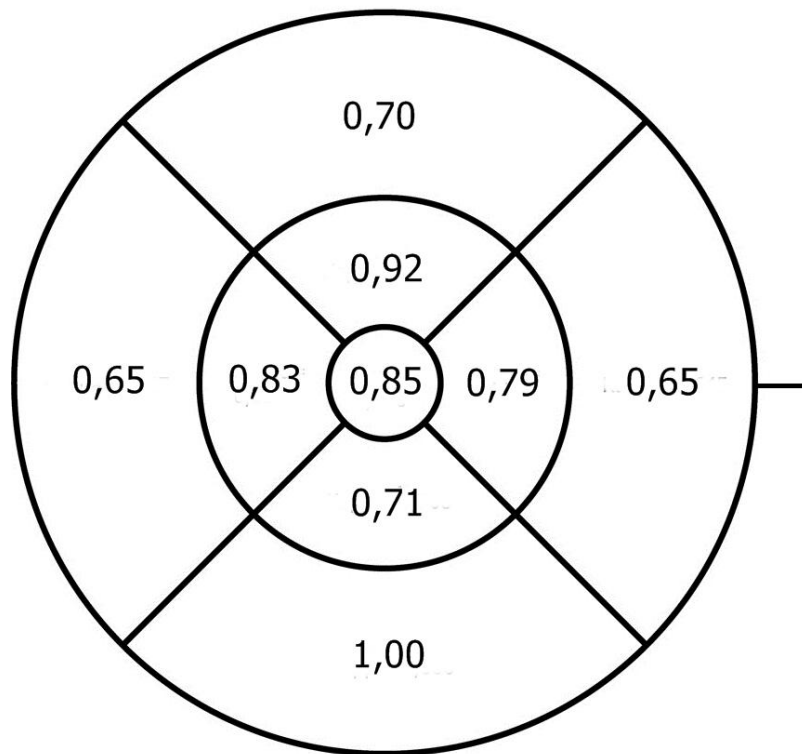


Abb. 14: Kappa-Werte κ als Maß der Inter-Reader-Übereinstimmung bei der Auswertung der topographischen Verteilung der Hyperpigmentierungen anhand des ETDRS-Grids. Gezeigt sind die Kappa-Werte für das jeweilige Feld.

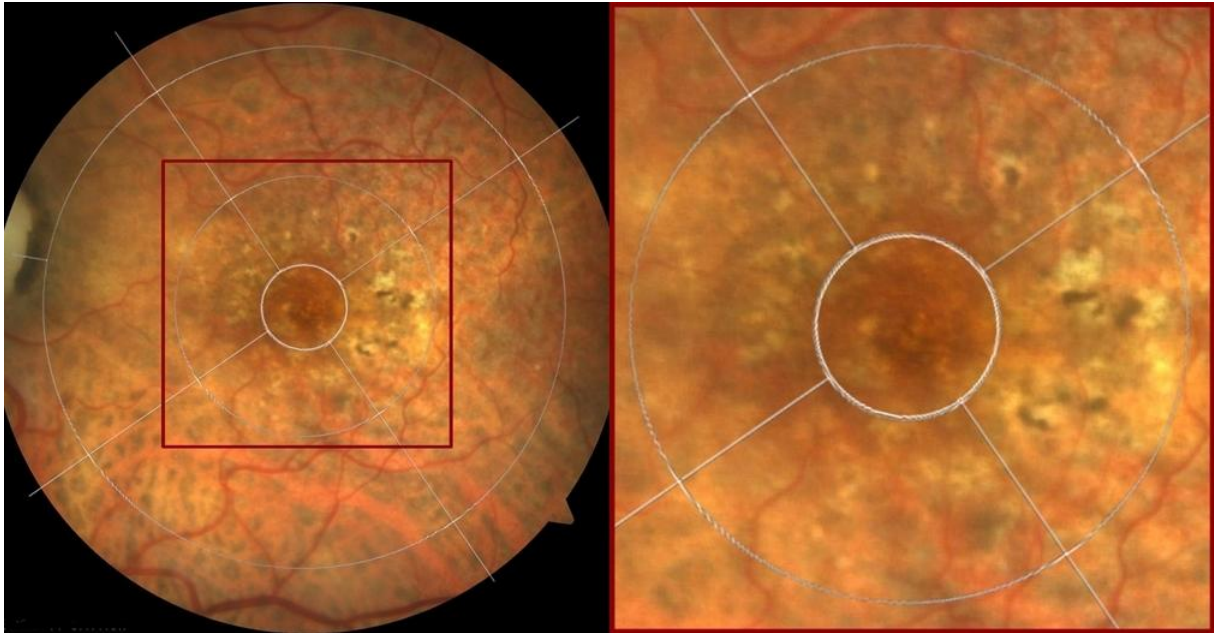


Abb. 15: Beispiel für fehlende Übereinstimmung der beiden Reader (R1 und R2) bei der Beurteilung der topographischen Verteilung von Hyperpigmentierungen bei früher und intermediärer AMD: Im zentralen Feld wurde von R1 eine Hyperpigmentierung gesehen, von R2 dagegen nicht.

3.3 Merkmale in der Fundusautofluoreszenz-Bildgebung

Wie bereits in Kapitel 2.3 beschrieben, wurden für die Betrachtung der Hyperpigmentierungen und kristallinen Ablagerungen jeweils maximal 5 Läsionen pro Auge ausgewählt. Für die weitere Analyse (wie in Kapitel 2.3. und 2.3.4 beschrieben) wurden insgesamt 184 einzelne Hyperpigmentierungen (maximal 5 pro Auge) und 31 einzelne Bereiche von kristallinen Ablagerungen berücksichtigt.

Hyperpigmentierungen

In den 48 Augen mit Hyperpigmentierungen wurden insgesamt 184 einzelne Hyperpigmentierungen hinsichtlich ihres fokalen FAF-Signals untersucht. Die Auswertung erfolgte separat für die Heidelberg Retina Angiograph- und Visucam-Aufnahmen. Die Ergebnisse der HRA-Aufnahmen sowie der VC-Aufnahmen können in der untenstehenden Graphik eingesehen werden (Abb. 16).

Mit 113 Fällen bei den HRA-Aufnahmen (61,4 %) zeigte sich im Bereich der meisten Hyperpigmentierungen ein fokales erhöhtes FAF-Signal. Die Anteile von normaler und reduzierter FAF lagen beide bei unter 20 %. In ca. 4 % der einzelnen Hyperpigmentierungen konnte das Fundusautofluoreszenzsignal nicht sicher beurteilt werden. Die

Intra-Reader-Übereinstimmung von Reader1 wurde mit $\kappa=1,0$ („sehr gut“) angegeben, die von Reader2 mit $\kappa=0,925$ („sehr gut“). Die Inter-Reader-Übereinstimmung betrug $\kappa=0,402$ („leicht“) bzw. $\kappa=0,425$ („leicht“) bei der ersten bzw. zweiten Auswertung.

Mit 102 Fällen (55,4 %) wurde auch bei der Visucam das Merkmal „erhöhtes FAF-Signal“ am häufigsten ausgewertet. Bei einem größeren Anteil als bei den Heidelberg Retina Angiograph-Aufnahmen, nämlich 21,7 %, konnte das Signal nicht sicher beurteilt werden. Die Intra-Reader-Übereinstimmung von Reader1 wurde mit $\kappa=0,388$ („leicht“) angegeben, die von Reader2 mit $\kappa=1,000$ („sehr gut“). Die Inter-Reader-Übereinstimmung betrug $\kappa=0,292$ („leicht“) bzw. $\kappa=0,739$ („gut“) bei der ersten bzw. bei der zweiten Auswertung.

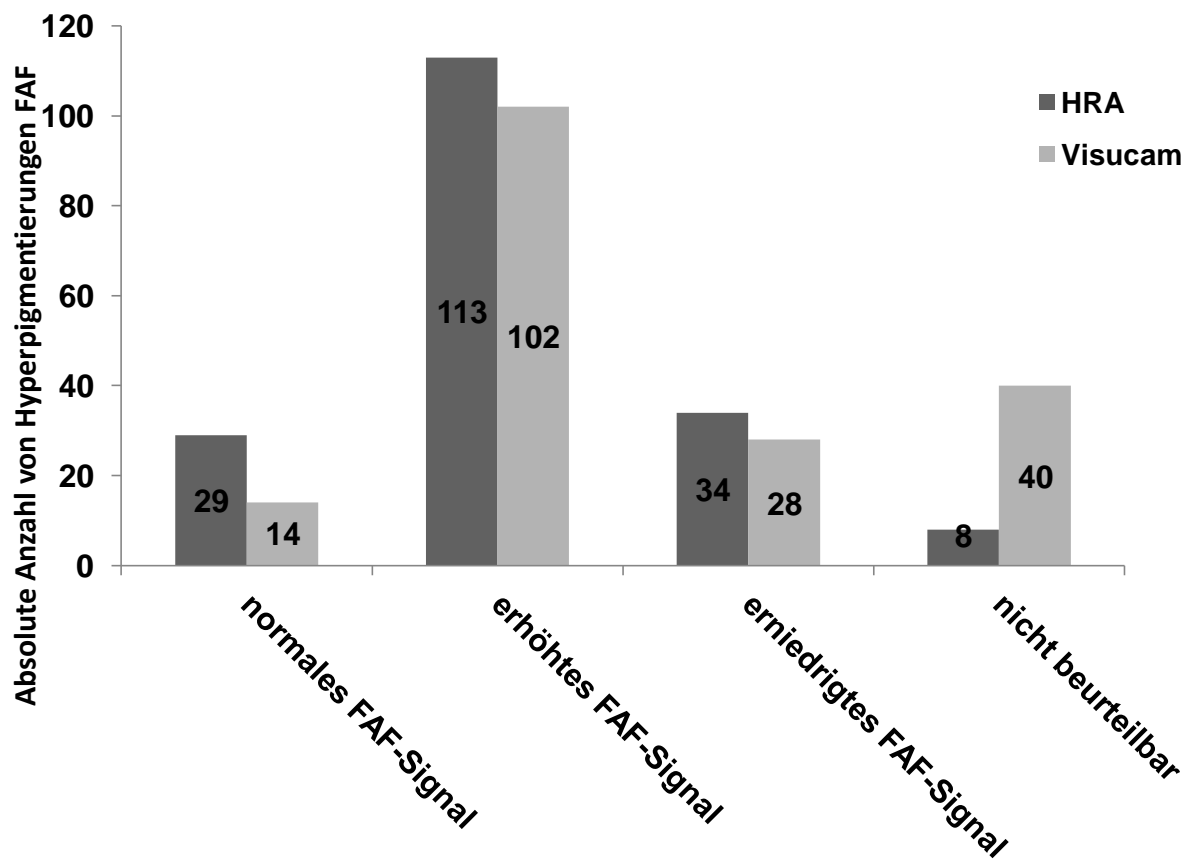


Abb. 16: Absolute Anzahl der Hyperpigmentierungen in den Fundusautofluoreszenz-Aufnahmen des Heidelberg Retina Angiographen sowie der Visucam-Aufnahmen: normales FAF-Signal; erhöhtes FAF-Signal; erniedrigtes FAF-Signal, FAF-Signal nicht beurteilbar

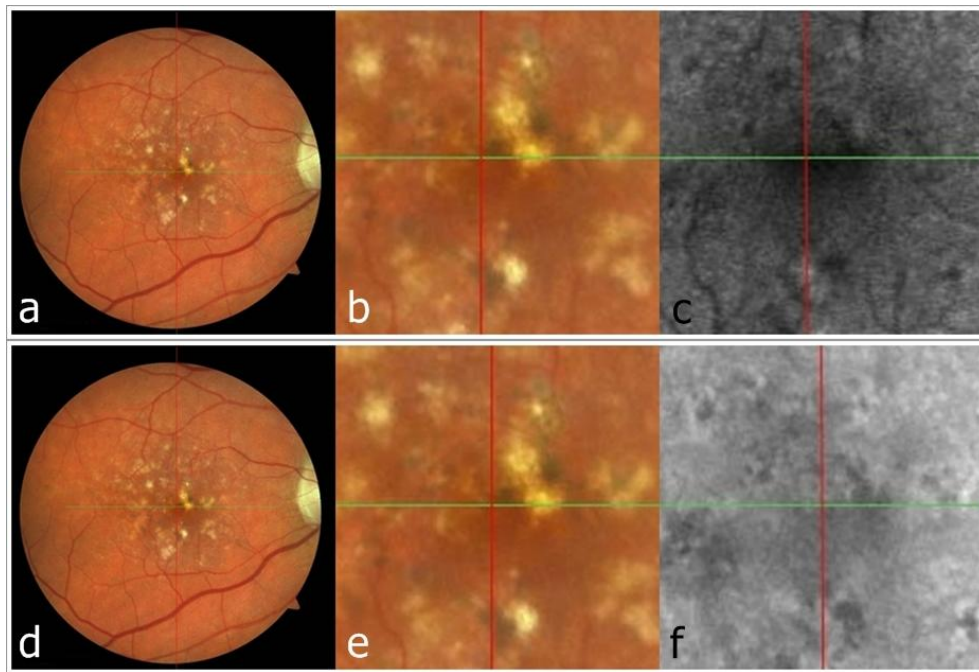


Abb. 17: Beispiel für ein *normales Fundusautofluoreszenz-Signal* im HRA (c) und in der Visucam (f) bei funduskopisch sichtbarer Hyperpigmentierung bei intermediärer AMD (a und b).

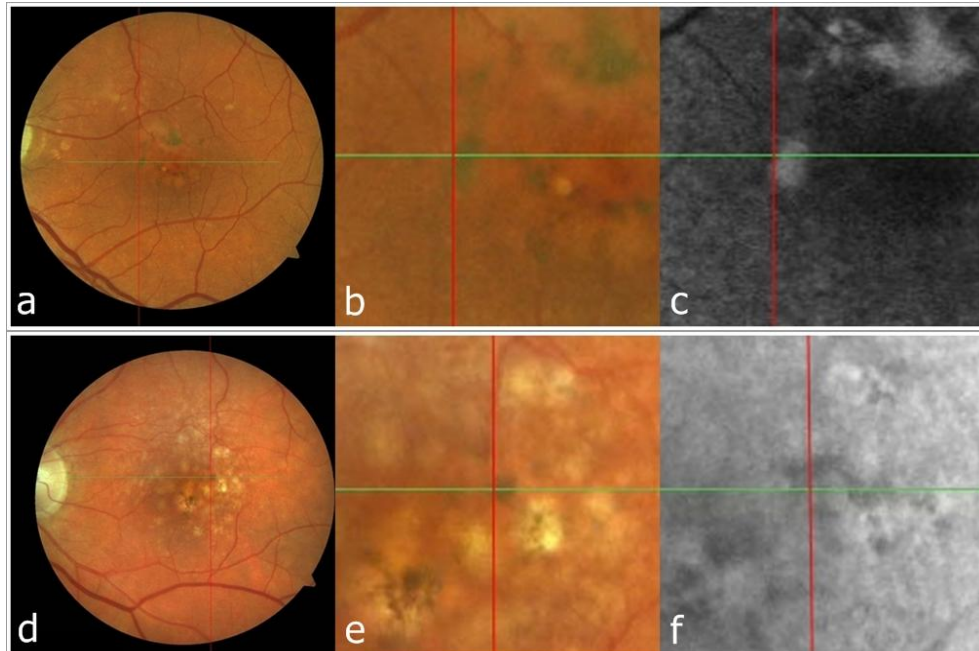


Abb. 18: Beispiel für ein *erhöhtes Fundusautofluoreszenz-Signal* im HRA (c) und in der Visucam (f) bei funduskopisch sichtbarer Hyperpigmentierung bei intermediärer AMD (a und b).

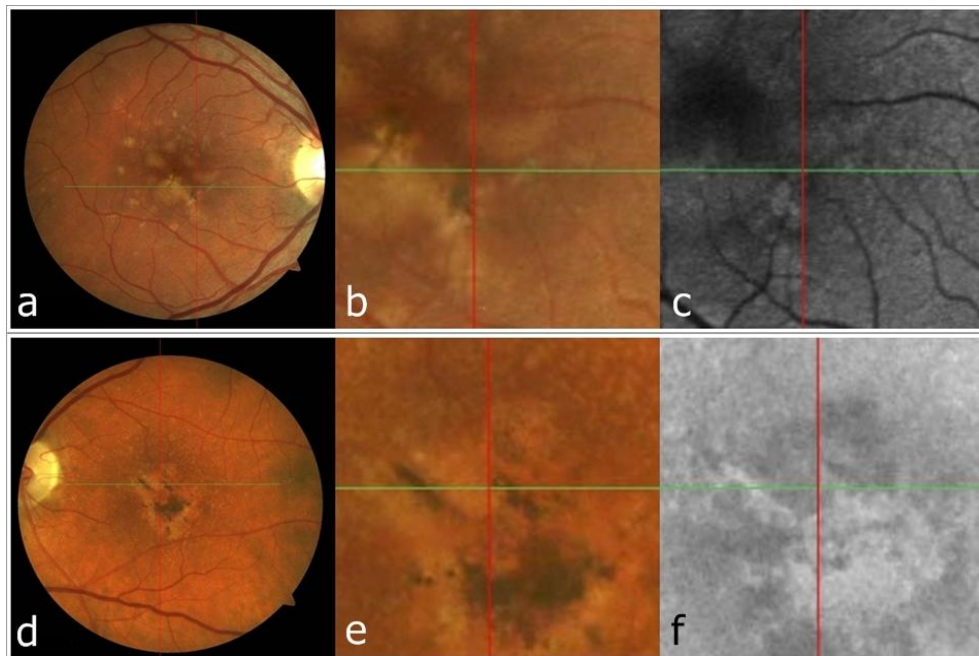


Abb. 19: Beispiel für ein *erniedrigtes Fundusautofluoreszenz-Signal* im HRA (c) und in der Visucam (f) bei funduskopisch sichtbarer Hyperpigmentierung bei intermediärer AMD (a und b).

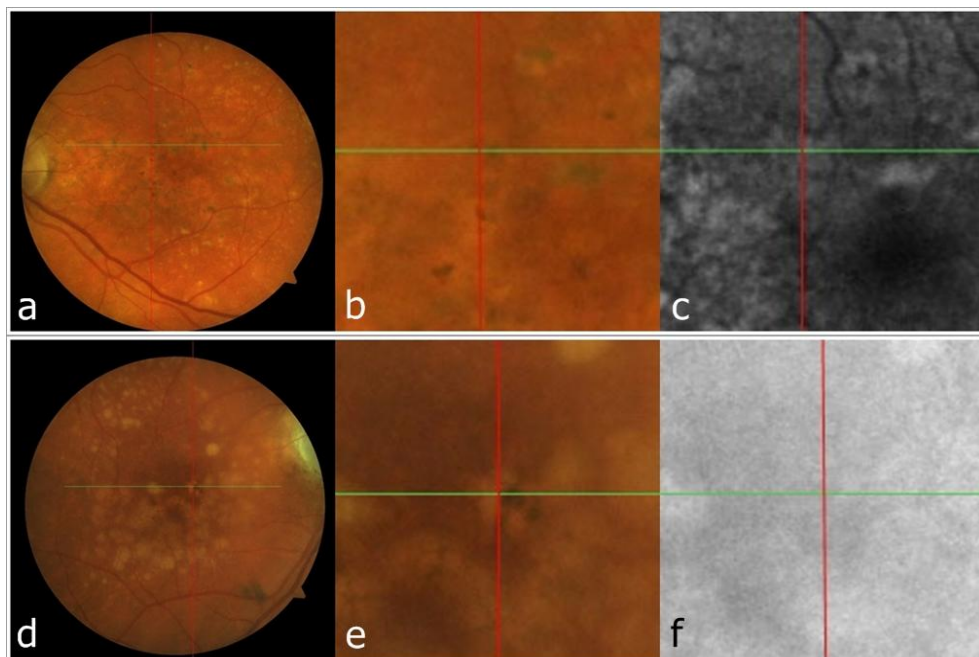


Abb. 20: Beispiel für ein *nicht beurteilbares Fundusautofluoreszenz-Signal* im HRA (c) und in der Visucam (f) bei funduskopisch sichtbarer Hyperpigmentierung (a und b) bei intermediärer AMD.

Zusammenhang zwischen beiden Verfahren

Für die weitere Auswertung wurden die Hyperpigmentierungen, bei denen das FAF-Signal als „nicht beurteilbar“ eingestuft wurde, nicht berücksichtigt.

Um die Übereinstimmung der beiden Verfahren zu messen, wurde der Kappa-Wert ermittelt. Der Kappa-Wert der beiden Verfahren lag bei $\kappa=0,35$ und somit bei „leichter“ Übereinstimmung. Die entsprechende Kreuztabelle (Tab. 4) kann untenstehend eingesehen werden.

Mittels Chi-Quadrat-Test wurde ein Zusammenhang zwischen FAF-Merkmalen der beiden Geräte (HRA und Visucam) festgestellt ($p<0,001$).

Das häufigste gemeinsame Merkmal war ein erhöhtes Signal in der Fundusautofluoreszenz mit insgesamt 81 gewerteten Fällen. Die Abhängigkeit begründet sich im Wesentlichen auf diejenigen Felder, die in der Tabelle mit Pfeilen markiert wurden: Mehr Fälle als erwartet ergaben sich aus der Kombination beider Verfahren für ein normales FAF-Signal und ein erniedrigtes FAF-Signal. Auch bei der Kombination aus einem normalen FAF-Signal im HRA und einem erniedrigten FAF-Signal in der Visucam fanden sich mehr Fälle als statistisch erwartet. Weniger Fälle als erwartet ergaben sich bei der Kombination aus einem normalen FAF-Signal beim HRA und einem erhöhten Signal bei der Visucam sowie bei einem erhöhten Signal beim HRA und einem gleichzeitig erniedrigten FAF-Signal bei der Visucam.

Tab. 4: Darstellung der Korrelation der FAF-HRA-Aufnahmen und der FAF-VC-Aufnahmen FAF-HRA sowie FAF-VC anhand einer Kreuztabelle nach Chi-Quadrat-Test. Die Pfeile repräsentieren das Signal in der Fundusautofluoreszenz: normales FAF-Signal, erhöhtes FAF-Signal, erniedrigtes FAF-Signal

Kreuztabelle

| | | FAF_VC | | | Gesamtsumme | |
|-------------|------------------|------------------|------|------|-------------|------|
| | | ↔ | ↑ | ↓ | | |
| FAF_HRA | ↔ | Anzahl | 5 | 5 | 6 | 16 |
| | | Erwartete Anzahl | 1,6 | 11,3 | 3,1 | 16,0 |
| | ↑ | Anzahl | 7 | 81 | 9 | 97 |
| | | Erwartete Anzahl | 9,7 | 68,6 | 18,7 | 97,0 |
| | ↓ | Anzahl | 2 | 13 | 12 | 27 |
| | | Erwartete Anzahl | 2,7 | 19,1 | 5,2 | 27,0 |
| Gesamtsumme | Anzahl | 14 | 99 | 27 | 140 | |
| | Erwartete Anzahl | 14,0 | 99,0 | 27,0 | 140,0 | |

Kristalline Ablagerungen

In den 7 Augen mit kristallinen Ablagerungen wurden insgesamt 31 einzelne kristalline Ablagerungen hinsichtlich ihres Fundusautofluoreszenzsignals untersucht. Die Auswertung erfolgte separat für die Heidelberg Retina Angiograph- und Visucam-Aufnahmen.

Die Verteilung der Merkmale kann der untenstehenden Graphik entnommen (

Abb. 21). Mit 19 Fällen (61,3 %) wurde am häufigsten ein erniedrigtes FAF-Signal bestimmt. Auch bei den Visucam-Aufnahmen wurde mit 16 Fällen (51,6 %) ein erniedrigtes FAF-Signal am häufigsten ausgewertet. Die Intra-Reader-Übereinstimmung bei der Auswertung der HRA-Bilder von Reader1 wurde mit $\kappa=0,312$ („leicht“) angegeben, die von Reader2 mit $\kappa=0,665$ („gut“). Die Inter-Reader-Übereinstimmung betrug $\kappa=0,312$ („leicht“) bzw. $\kappa=0,665$ („gut“) bei der ersten bzw. bei der zweiten Auswertung. Die Intra-Reader-Übereinstimmung bei der Auswertung der Visucam-Bilder von Reader1 wurde mit $\kappa=0,524$ („mittelmäßig“) angegeben, die

von Reader2 mit $\kappa=1,000$ („sehr gut“). Die Inter-Reader-Übereinstimmung betrug $\kappa=0,388$ („leicht“) bzw. $\kappa=0,691$ („gut“) bei der ersten bzw. bei der zweiten Auswertung.

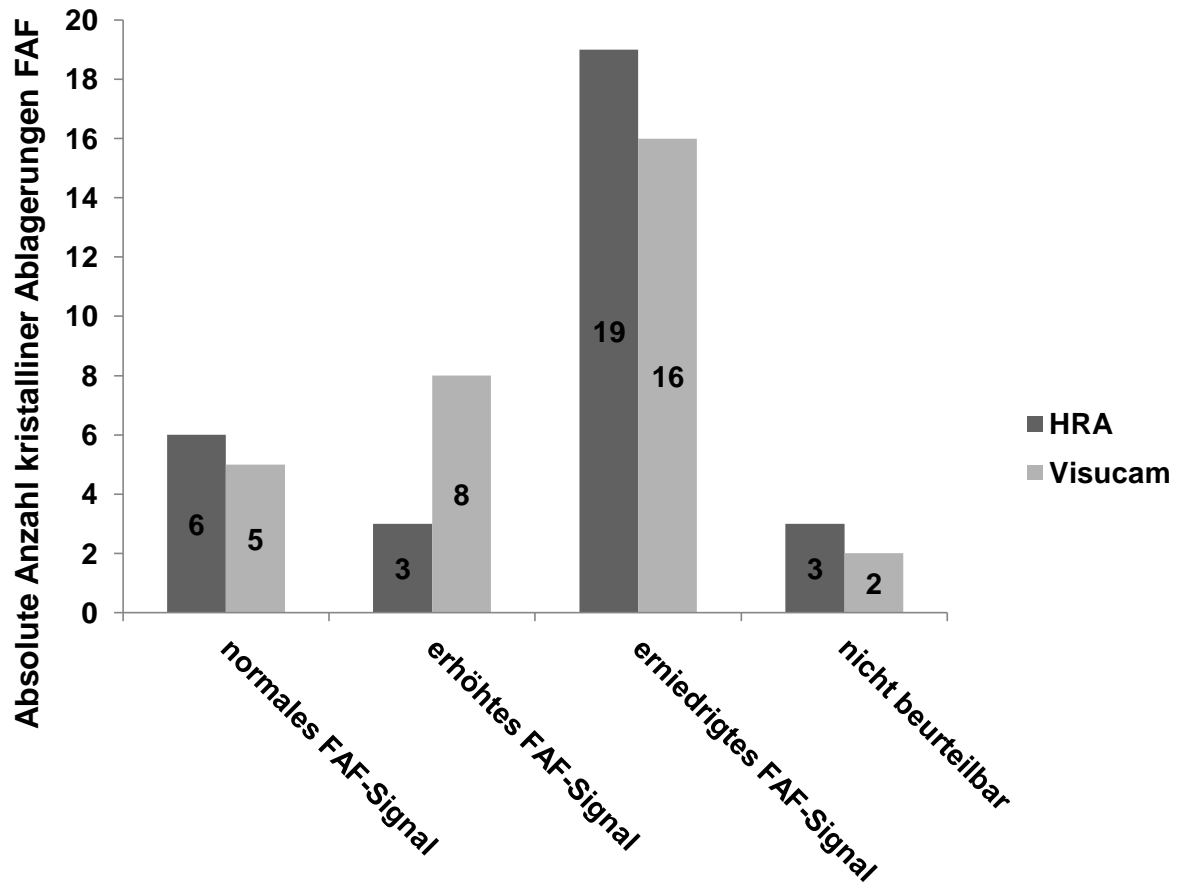


Abb. 21: Absolute Anzahl der kristallinen Ablagerungen in den Fundusautofluoreszenz-Aufnahmen des Heidelberg Retina Angiographen sowie der Visucam-Aufnahmen: normales FAF-Signal; erhöhtes FAF-Signal; erniedrigtes FAF-Signal, FAF-Signal nicht beurteilbar

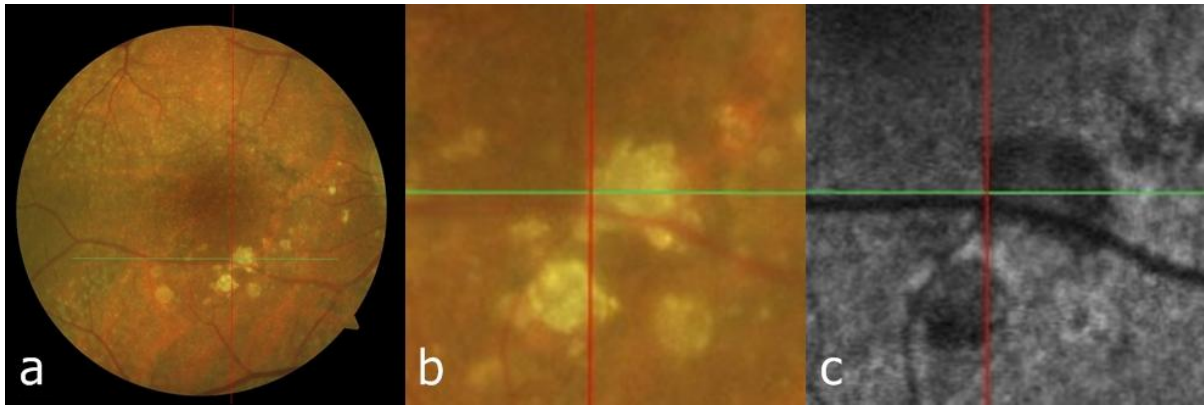


Abb. 22: Darstellung der kristallinen Ablagerungen im Fundusfoto des HRA (a und b) bei intermediärer AMD und der korrelierenden FAF-Aufnahme des HRA mit *erniedrigtem FAF-Signal* (c).

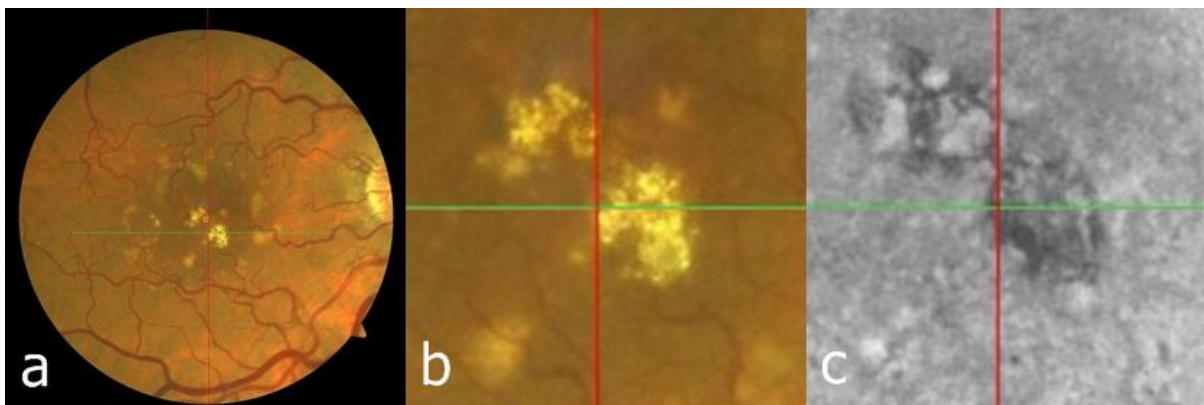


Abb. 23: Darstellung der kristallinen Ablagerungen im Fundusfoto der Visucam (a und b) bei intermediärer AMD und der korrelierenden FAF-Aufnahme der Visucam mit *erniedrigtem FAF-Signal* (c).

Zusammenhang zwischen beiden Verfahren

Für die weitere Auswertung wurden die kristallinen Ablagerungen, bei denen das FAF Signal als „nicht beurteilbar“ eingestuft wurde, nicht berücksichtigt.

Um die Übereinstimmung der beiden Verfahren zu messen, wurde der Kappa-Wert ermittelt. Der Kappa-Wert der beiden Verfahren lag bei $\kappa=0,654$ und somit bei „guter“ Übereinstimmung. Die entsprechende Kreuztabelle (Tab. 5) kann untenstehend eingesehen werden.

Mittels exaktem Fisher-Test wurde ein Zusammenhang zwischen FAF-Merkmalen der beiden Geräte (HRA und Visucam) festgestellt ($p < 0,001$).

Das häufigste gemeinsame Merkmal war „DFAF“ mit 14 gewerteten Fällen.

Tab. 5: Darstellung der Korrelation der FAF-HRA-Aufnahmen und der FAF-VC-Aufnahmen FAF-HRA sowie FAF-VC anhand einer Kreuztabelle nach Chi-Quadrat-Test. Die Pfeile repräsentieren das Signal in der Fundusautofluoreszenz: normales FAF-Signal, erhöhtes FAF-Signal, erniedrigtes FAF-Signal

Kreuztabelle

| | | FAF_VC | | | Gesamtsumme | |
|-------------|---|------------------|-----|-----|-------------|------|
| | | ↔ | ↑ | ↓ | | |
| FAF_HRA | ↔ | Anzahl | 4 | 1 | 1 | 6 |
| | | Erwartete Anzahl | 0,9 | 1,6 | 3,5 | 6,0 |
| | ↑ | Anzahl | 0 | 3 | 0 | 3 |
| | | Erwartete Anzahl | 0,5 | 0,8 | 1,7 | 3,0 |
| | ↓ | Anzahl | 0 | 3 | 14 | 17 |
| | | Erwartete Anzahl | 2,6 | 4,6 | 9,8 | 17,0 |
| Gesamtsumme | | Anzahl | 4 | 7 | 15 | 26 |
| | | Erwartete Anzahl | 4,0 | 7,0 | 15,0 | 26,0 |
| | | % in FAF_VC | | | | |

3.4 Merkmale in der SD-OCT-Bildgebung

Hyperpigmentierungen

Für jede der 184 Hyperpigmentierungen wurde die entsprechende Stelle des jeweiligen B-Scans zu den Merkmalen Drusen und Hyperreflektivität untersucht.

Drusen

Der Graphik sind die Ergebnisse der SD-OCT-Auswertung im Hinblick auf das Merkmal Druse zu entnehmen (Abb. 24). 97 Fälle (52,7 %) wurden mit „homogene Druse“ ausgewertet. Somit war dies das Merkmal, das am häufigsten von den Readern identifiziert wurde. Bei 20,1 % der untersuchten Hyperpigmentierungen konnte keine Kolokalisation mit einer Druse festgestellt werden. Die Intra-Reader-Übereinstimmung von Reader1 wurde mit $\kappa=0,690$ („gut“) angegeben, die von Reader2 mit $\kappa=0,718$ („gut“). Die Inter-Reader-Übereinstimmung betrug $\kappa=0,518$ („mittelmäßig“) bzw. $\kappa=0,739$ („gut“) bei der ersten bzw. bei der zweiten Auswertung.

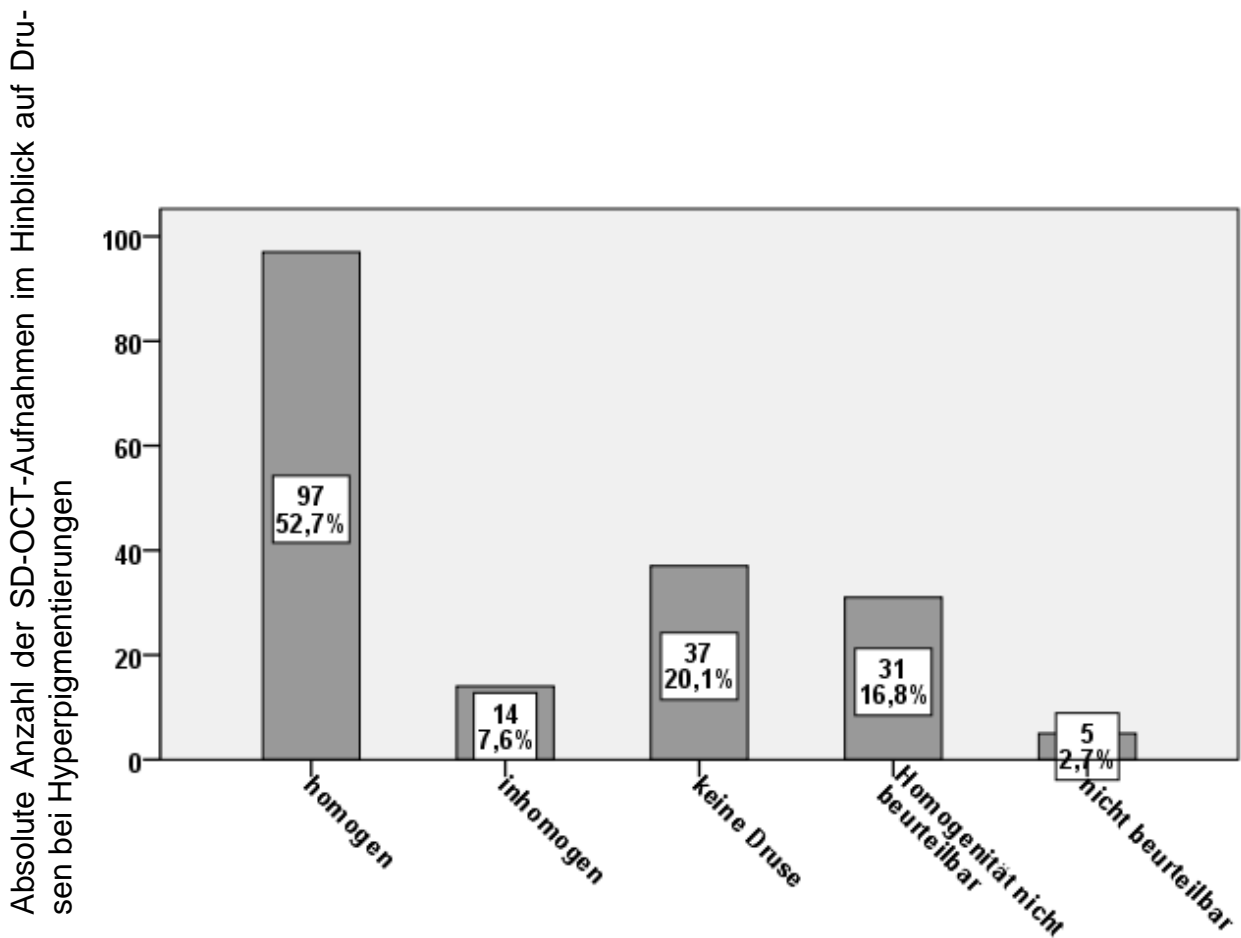


Abb. 24: Absolute Anzahl und prozentuale Verteilung der SD-OCT-Aufnahmen mit Betrachtung der Drusen im Bereich von Hyperpigmentierungen: homogene Druse; inhomogene Druse; keine Druse; Druse, aber Homogenität nicht beurteilbar; nicht beurteilbar.

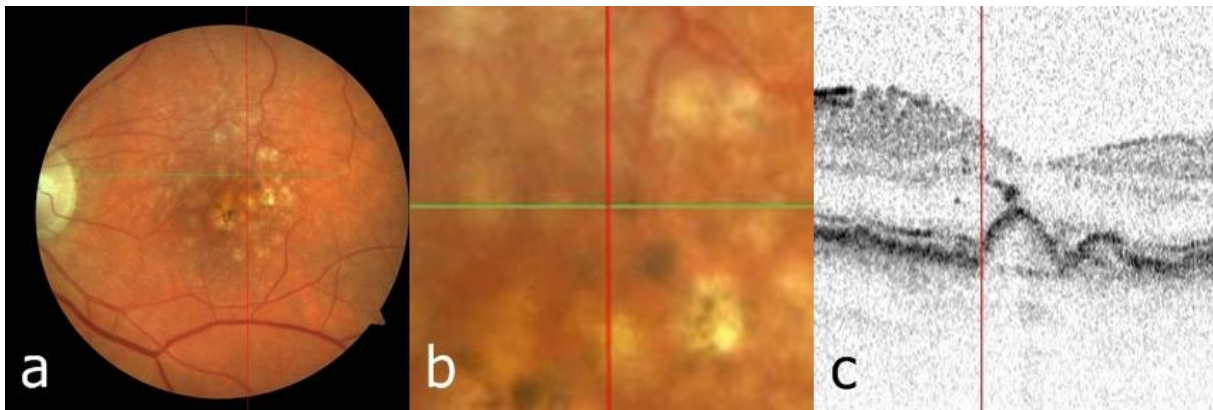


Abb. 25: Darstellung einer funduskopisch sichtbaren Hyperpigmentierung (a und b) bei intermediärer AMD und der korrelierenden *homogenen Druse* im SD-OCT-Schnitt (c).

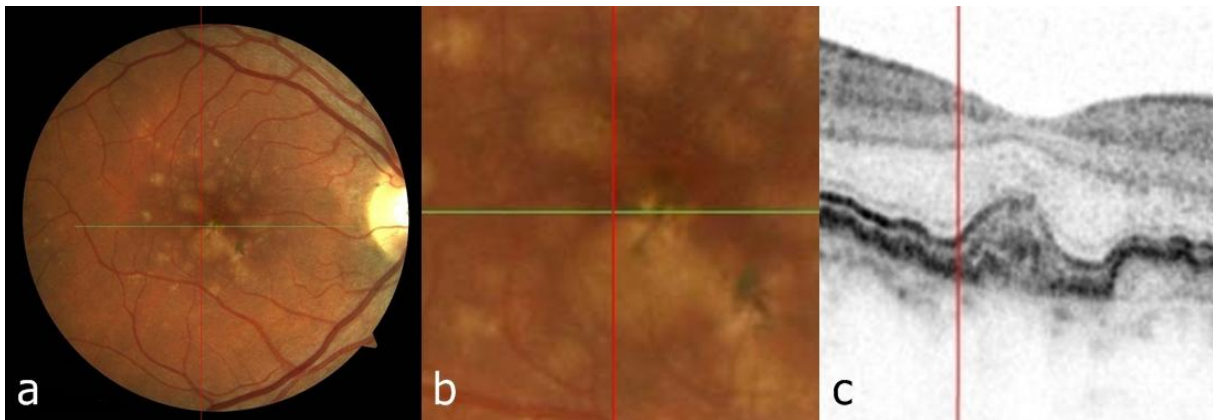


Abb. 26: Darstellung einer funduskopisch sichtbaren Hyperpigmentierung (a und b) bei intermediärer AMD und der korrelierenden *inhomogenen Druse* im SD-OCT-Schnitt (c).

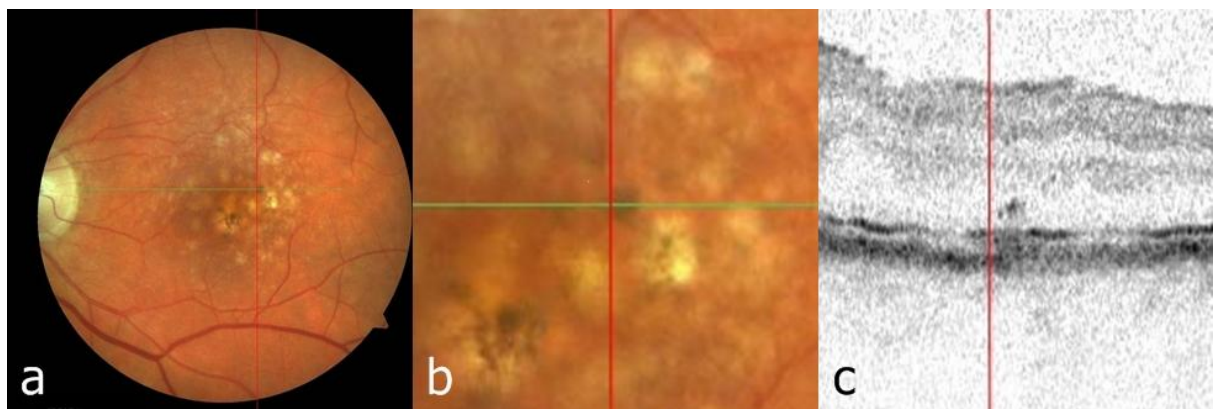


Abb. 27: Darstellung einer funduskopisch sichtbaren Hyperpigmentierung (a und b) bei intermediärer AMD und dem korrelierenden SD-OCT-Schnitt (c) *ohne erkennbare Druse*.

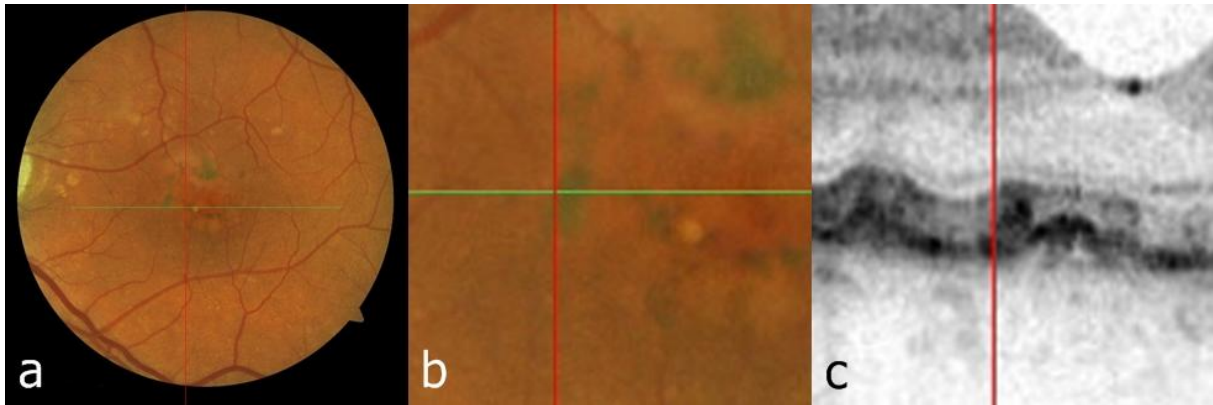


Abb. 28: Darstellung einer funduskopisch sichtbaren Hyperpigmentierung (a und b) bei intermediärer AMD und dem korrelierenden SD-OCT-Schnitt (c), wobei die erkennbare *Druse in Bezug auf ihre Homogenität nicht beurteilbar* ist.

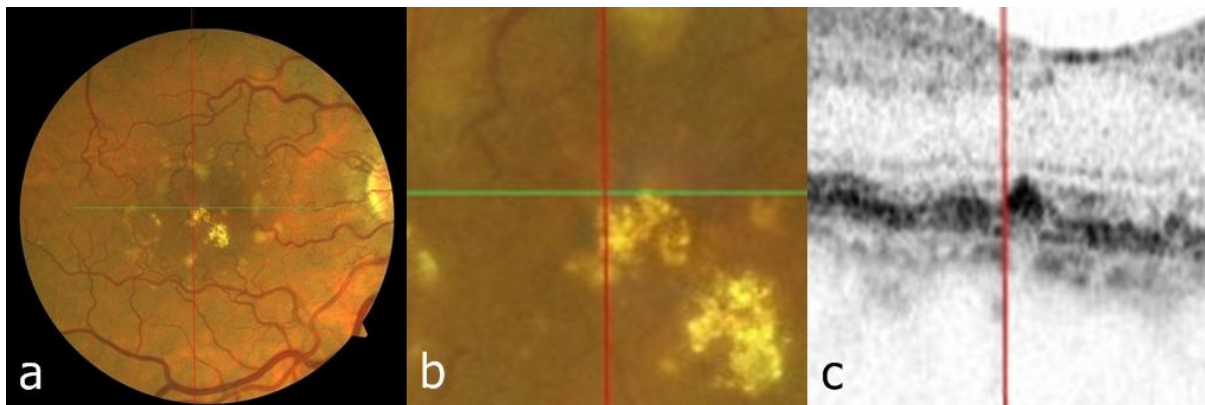


Abb. 29: Darstellung einer funduskopisch sichtbaren Hyperpigmentierung (a und b) bei intermediärer AMD und dem korrelierenden SD-OCT-Schnitt (c), wobei eine *Druse nicht eindeutig zu beurteilen* ist.

Hyperreflektivität

Die Ergebnisse der Auswertung der SD-OCT-Scans im Hinblick auf Hyperreflektivität sind der untenstehenden Graphik zu entnehmen (Abb. 30). Eine Hyperreflektivität im SD-OCT im Bereich von Hyperpigmentierungen zeigte sich in ca. 78 % der Fälle. Dabei war das hyperreflektive Signal in nur ca. 26 % der Fälle auf die Bande4 beschränkt und deutlich häufiger (52,2 %) auch oberhalb der Bande4 zu detektieren. Seltener (14,1 %) war eine Hyperpigmentierung gar nicht mit einer Hyperreflektivität

im SD-OCT assoziiert. Die Intra-Reader-Übereinstimmung von Reader1 wurde mit $\kappa=0,990$ („sehr gut“) angegeben, die von Reader2 mit $\kappa=0,865$ („sehr gut“). Die Inter-Reader-Übereinstimmung betrug $\kappa=0,449$ („mittelmäßig“) bzw. $\kappa=0,458$ („mittelmäßig“) bei der ersten bzw. bei der zweiten Auswertung.

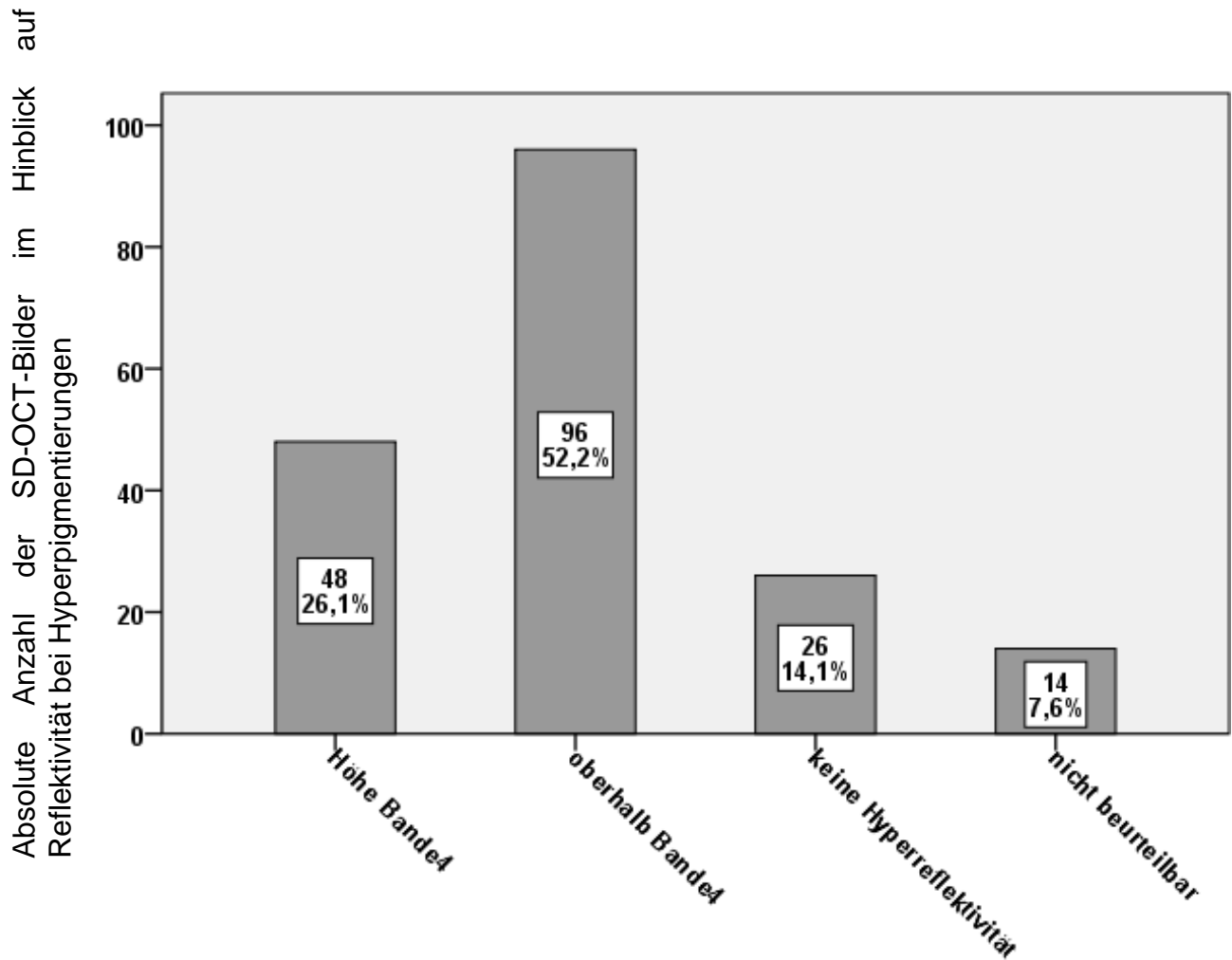


Abb. 30: Absolute Anzahl und prozentuale Verteilung der Merkmale bei der Auswertung der SD-OCT-Bilder im Hinblick auf die Reflektivität im Bereich von Hyperpigmentierungen: Hyperreflektivität nur auf Höhe der Bande4; Hyperreflektivität (auch) oberhalb der Bande4; keine Hyperreflektivität; Hyperreflektivität nicht beurteilbar

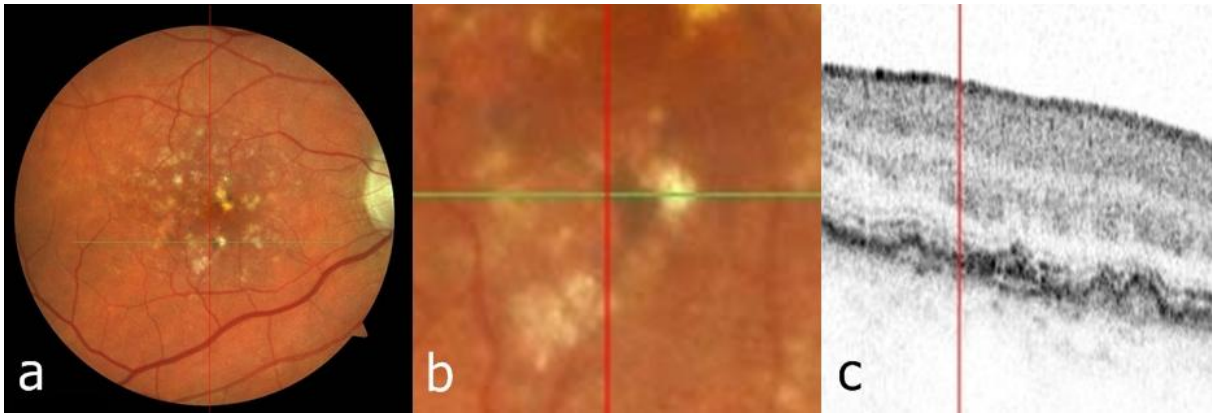


Abb. 31: Darstellung einer funduskopisch sichtbaren Hyperpigmentierung (a und b) bei intermediärer AMD und dem korrelierenden SD-OCT-Schnitt (c und d) mit Hyperreflektivität auf Höhe der Bande4.

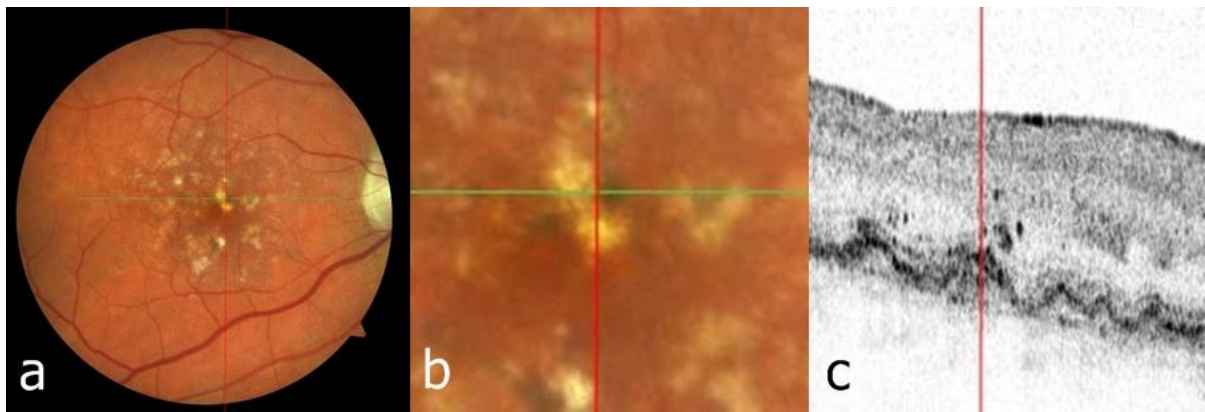


Abb. 32: Darstellung einer funduskopisch sichtbaren Hyperpigmentierung (a und b) bei intermediärer AMD und dem korrelierenden SD-OCT-Schnitt (c) mit Hyperreflektivität (auch) oberhalb der Bande4.

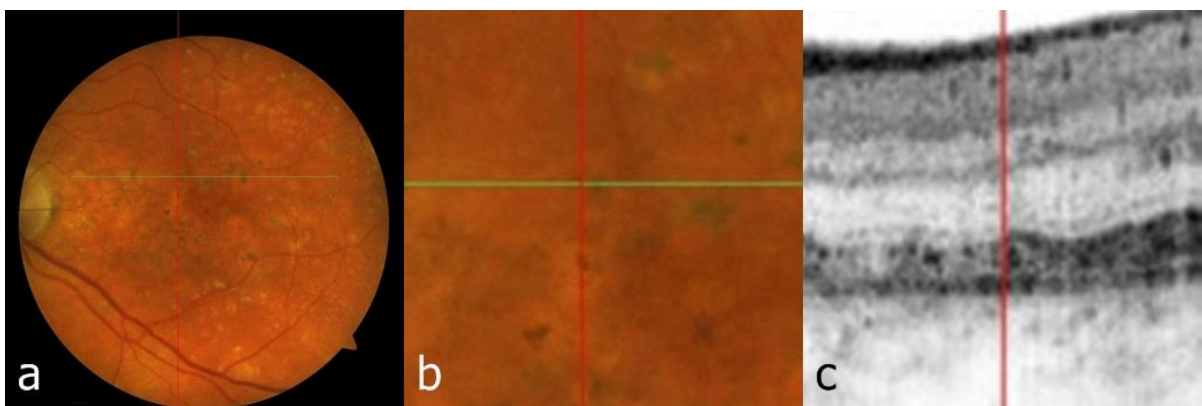


Abb. 33: Darstellung einer funduskopisch sichtbaren Hyperpigmentierung (a und b) bei intermediärer AMD und dem korrelierenden SD-OCT-Schnitt (c) ohne auffällige Hyperreflektivität.

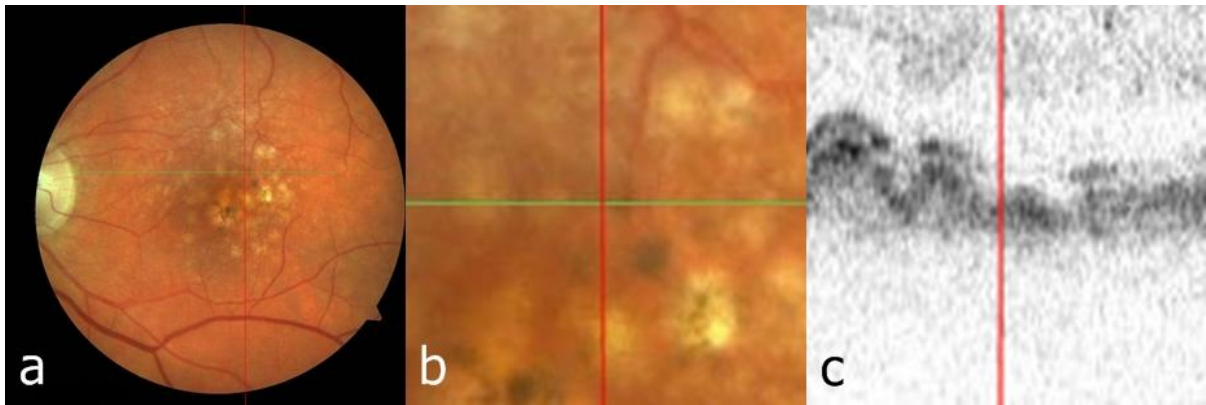


Abb. 34: Darstellung einer funduskopisch sichtbaren Hyperpigmentierung (a und b) bei intermediärer AMD und dem korrelierenden SD-OCT-Schnitt (c), der in Bezug auf die *Hyperreflektivität* an dieser Stelle *nicht beurteilbar* ist.

Zusammenhang zwischen beiden SD-OCT-Merkmalen

Für die weitere Auswertung wurden die Hyperpigmentierungen, bei denen die Merkmale Drusen und Hyperreflektivität jeweils als „nicht beurteilbar“ eingestuft wurden, nicht berücksichtigt.

In der unten dargestellten Kreuztabelle (Tab. 6) ergibt sich kein Hinweis auf einen statistischen Zusammenhang zwischen den beiden Größen SD-OCT-Merkmal „Druse“ und SD-OCT-Merkmal „Hyperreflektivität“ ($p=0,32$).

Tab. 6: Darstellung der Korrelation zwischen den SD-OCT-Merkmalen Drusen und Hyperreflektivität anhand einer Kreuztabelle nach Chi-Quadrat-Test: Drusen: homogene Druse, inhomogene Druse, keine Druse, Druse, aber Homogenität nicht beurteilbar; Hyperreflektivität: Hyperreflektivität auf Höhe der Bande4, Hyperreflektivität (auch) oberhalb der Bande4, keine auffällige Hyperreflektivität

Kreuztabelle

| | | | Hyperreflektivität | | | Gesamtsumme |
|--------------------|--------------------------------|------------------|--------------------|-----------------|--------------------------|-------------|
| | | | Höhe Bande4 | oberhalb Bande4 | keine Hyperreflektivität | |
| Drusen | homo-gene Druse | Anzahl | 19 | 64 | 11 | 94 |
| | | Erwartete Anzahl | 25,5 | 54,4 | 14,2 | 94,0 |
| | inhomo-gene Druse | Anzahl | 5 | 6 | 2 | 13 |
| | | Erwartete Anzahl | 3,5 | 7,5 | 2,0 | 13,0 |
| | Keine Druse | Anzahl | 9 | 14 | 9 | 32 |
| | | Erwartete Anzahl | 8,7 | 18,5 | 4,8 | 32,0 |
| | Druse, Homogenität n.b. | Anzahl | 12 | 12 | 3 | 27 |
| | | Erwartete Anzahl | 7,3 | 15,6 | 4,1 | 27,0 |
| Gesamtsumme | | Anzahl | 45 | 96 | 25 | 166 |
| | | Erwartete Anzahl | 45,0 | 96,0 | 25,0 | 166,0 |

Um zu überprüfen, ob im Bereich von Hyperpigmentierungen das Vorhandensein einer Druse – unabhängig von deren Binnenreflektivität – mit dem Merkmal „Hyperreflektivität“ zusammenhängt, wurden die Merkmale 1, 2 und 4 in der Auswertung der Drusen gruppiert. Nach dieser Gruppierung der SD-OCT-Drusen-Kriterien ergab sich folgende Kreuztabelle (Tab. 7):

Tab. 7: Darstellung der Korrelation der SD-OCT-Aufnahmen im Hinblick auf das Vorhandensein und die Konfiguration von Drusen sowie das Vorhandensein und die Lokalisation von Hyperreflektivität anhand einer Kreuztabelle nach Chi-Quadrat-Test: Drusen: keine Druse, Druse jeglicher Binnenreflektivität Hyperreflektivität: Hyperreflektivität nur auf Höhe Bande4, Hyperreflektivität (auch) oberhalb von Bande4, keine Hyperreflektivität.

Kreuztabelle

| | | | Hyperreflektivität | | | Gesamtsumme |
|------------------------|--------------|------------------|--------------------|--------------------|-------------------------------|-------------|
| | | | Höhe Bande4 | Oberhalb Bande4 | Keine Hyperref- lektivität | |
| Druse gruppiert | Keine | Anzahl | 9 | 14 | 9 | 32 |
| | Druse | Erwartete Anzahl | 8,7 | 18,5 | 4,8 | 32,0 |
| | Druse | Anzahl | 36 | 82 | 16 | 134 |
| | | Erwartete Anzahl | 36,3 | 77,5 | 20,2 | 134,0 |
| Gesamtsumme | | Anzahl | 45 | 96 | 25 | 166 |
| | | Erwartete Anzahl | 45,0 | 96,0 | 25,0 | 166,0 |

Mittels Chi-Quadrat-Test wurde ein Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen den beiden Größen SD-OCT-Merkmal „Druse jeglicher Binnenreflektivität“ und SD-OCT-Merkmal „Hyperreflektivität“ ermittelt ($p=0,053$). Am häufigsten zeigte sich eine Übereinstimmung zwischen den Merkmalen „Druse jeglicher Binnenreflektivität“ und dem Merkmal „Hyperreflektivität (auch) oberhalb der Bande4“: hier fanden sich 82 Fälle. Die Abhängigkeit begründet sich im Wesentlichen auf das mit einem Pfeil markierten Feld, in dem in dieser Tabelle der Bezug zwischen „keine Druse“ und „keine Hyperreflektivität“ zu finden ist.

Kristalline Ablagerungen

Für jede der 31 kristallinen Ablagerungen wurde die entsprechende Stelle des jeweiligen B-Scans zu den Merkmalen Drusen und Hyperreflektivität untersucht.

Drusen

Bei der Auswertung im Hinblick auf das Vorhandensein von Drusen und deren Binnenreflektivität wurden 24 Fälle (77 %) mit „inhomogene Druse“ ausgewertet. Das Merkmal „homogene Druse“ wurde von den Readern in dieser Auswertung in keinem der Fälle gesehen. Diese Ergebnisse können in

Abb. 35 eingesehen werden. Die Intra-Reader-Übereinstimmung von Reader1 wurde mit $\kappa=0,781$ („gut“) angegeben, die von Reader2 mit $\kappa=0,730$ („gut“). Die Inter-Reader-Übereinstimmung betrug $\kappa=0,563$ („mittelmäßig“) $\kappa=0,651$ („gut“) bei der ersten bzw. bei der zweiten Auswertung.

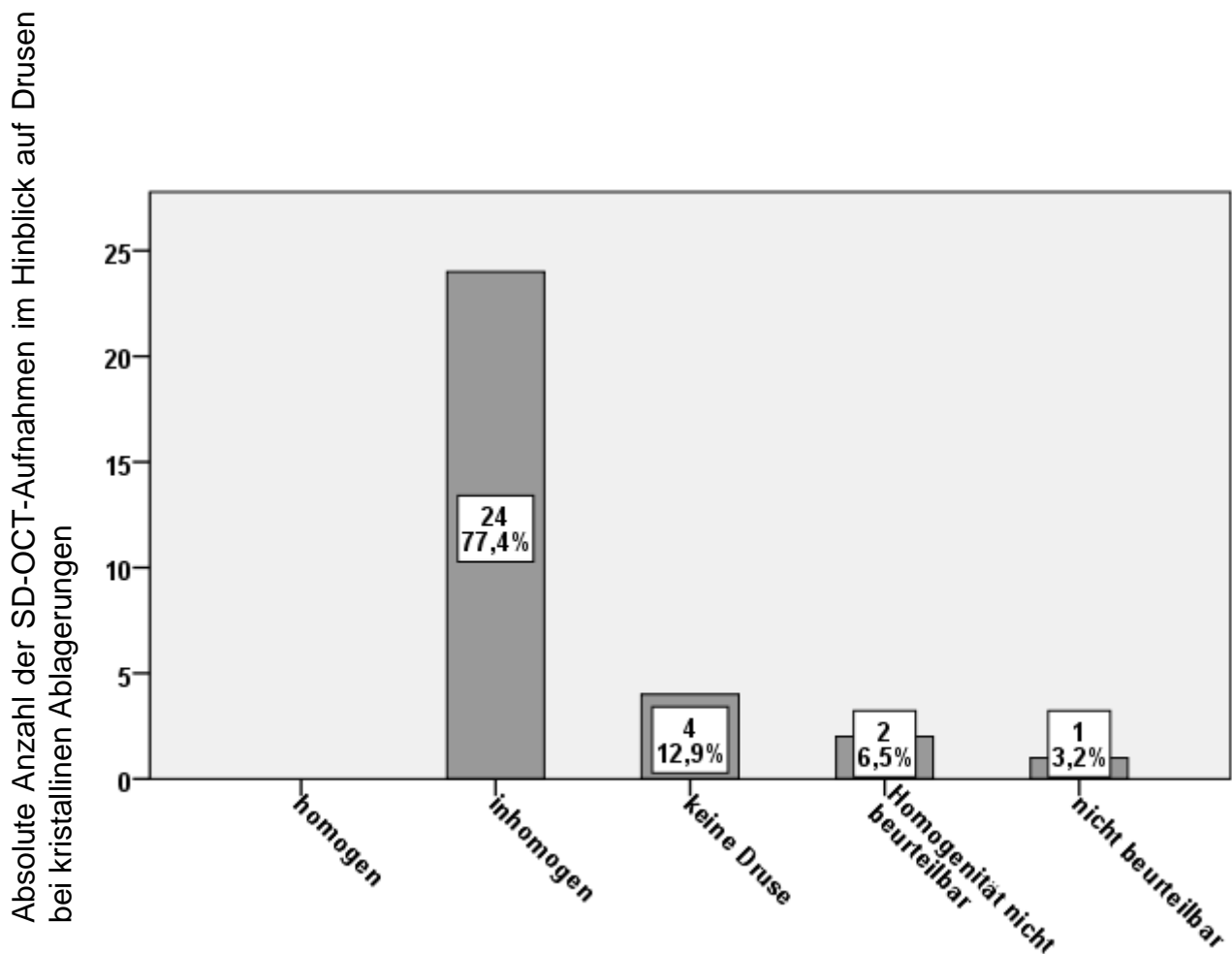


Abb. 35: Absolute Anzahl und prozentuale Verteilung der SD-OCT-Aufnahmen mit Betrachtung der Drusen in Bezug auf die kristallinen Ablagerungen: homogene Druse; inhomogene Druse; keine Druse; Druse, aber Homogenität nicht beurteilbar; nicht beurteilbar.

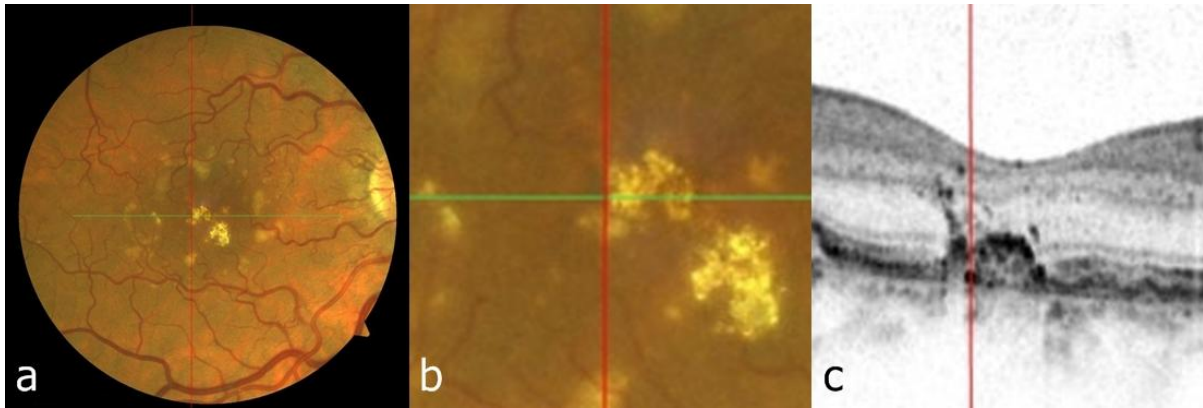


Abb. 36: Darstellung einer funduskopisch sichtbaren kristallinen Ablagerungen (a und b) bei intermediärer AMD und der korrelierenden *inhomogenen Druse* im SD-OCT-Schnitt (c).

Hyperreflektivität

Die Auswertung der Daten ergab folgende Ergebnisse: mit 14 Fällen (42,5 %) wurde das Merkmal „Hyperreflektivität (auch) oberhalb der Bande4“ am häufigsten ausgewertet. Die Ergebnisse können der untenstehenden Graphik entnommen werden (Abb. 37). Die Intra-Reader-Übereinstimmung von Reader1 wurde mit $\kappa=0,053$ („schwach“) angegeben, die von Reader2 mit $\kappa=0,156$ („schwach“). Die Inter-Reader-Übereinstimmung betrug $\kappa=0,189$ („schwach“) bzw. $\kappa=0,619$ („gut“) bei der ersten bzw. bei der zweiten Auswertung.

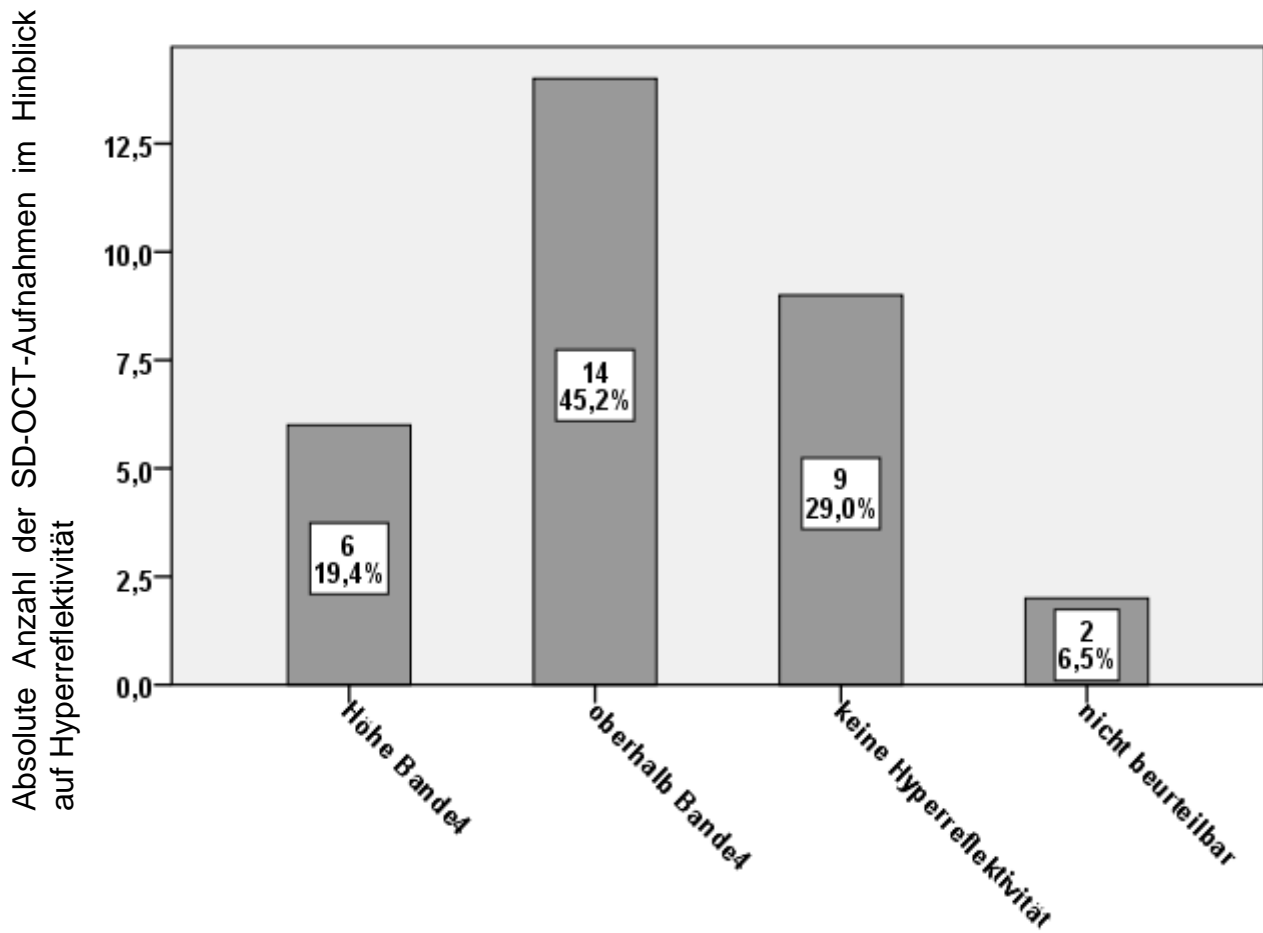


Abb. 37: Absolute Anzahl und prozentuale Verteilung der Merkmale bei der Auswertung der SD-OCT-Bilder im Hinblick auf die Hyperreflektivität: Hyperreflektivität nur auf Höhe der Bande4; Hyperreflektivität (auch) oberhalb der Bande4; keine Hyperreflektivität; nicht beurteilbar

Der Zusammenhang der beiden SD-OCT-Merkmale wurde aufgrund der geringen Fallzahl an kristallinen Ablagerungen nicht geprüft.

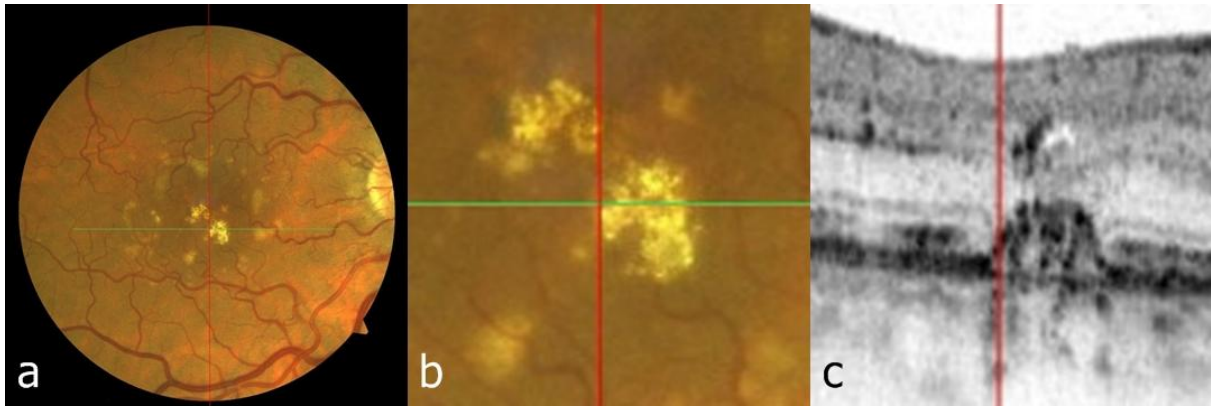


Abb. 38: Darstellung einer funduskopisch sichtbaren kristallinen Ablagerung (a und b) bei intermediärer AMD und dem korrelierenden SD-OCT-Schnitt (c) mit *Hyperreflektivität* (auch) oberhalb der *Bande4*.

Zusammenhang zwischen beiden SD-OCT-Merkmalen

Für die weitere Auswertung wurden die kristallinen Ablagerungen, bei denen die Merkmale Drusen und Hyperreflektivität jeweils als „nicht beurteilbar“ eingestuft wurden, nicht berücksichtigt.

In der unten dargestellten Kreuztabelle (Tab. 8) ergibt sich kein Hinweis auf einen statistischen Zusammenhang zwischen den beiden Größen SD-OCT-Merkmal „Druse“ und SD-OCT-Merkmal „Hyperreflektivität“ ($p=0,362$).

Tab. 8: Darstellung der Korrelation zwischen den SD-OCT-Merkmalen Drusen und Hyperreflektivität bei kristallinen Ablagerungen: Drusen: homogene Druse, inhomogene Druse, keine Druse, Druse, aber Homogenität nicht beurteilbar Hyperreflektivität: Hyperreflektivität auf Höhe der Bande4, Hyperreflektivität (auch) oberhalb der Bande4, keine auffällige Hyperreflektivität.

Kreuztabelle

| | | | Hyperreflektivität | | | Gesamtsumme |
|--------------------|--------------------------------|------------------|--------------------|-----------------|--------------------------|-------------|
| | | | Auf Bande4 | Oberhalb Bande4 | Keine Hyperreflektivität | |
| Drusen | Inhomogene Druse | Anzahl | 5 | 11 | 6 | 22 |
| | | Erwartete Anzahl | 4,7 | 10,2 | 7,1 | 22,0 |
| | Keine Druse | Anzahl | 0 | 1 | 3 | 4 |
| | | Erwartete Anzahl | 0,9 | 1,9 | 1,3 | 4,0 |
| | Druse, Homogenität n.b. | Anzahl | 1 | 1 | 0 | 2 |
| | | Erwartete Anzahl | 0,4 | 0,9 | 0,6 | 2,0 |
| Gesamtsumme | | Anzahl | 6 | 13 | 9 | 28 |
| | | Erwartete Anzahl | 6,0 | 13,0 | 9,0 | 28,0 |

Um zu überprüfen, ob im Bereich von Hyperpigmentierungen das Vorhandensein einer Druse – unabhängig von deren Binnenreflektivität – mit dem Merkmal „Hyperreflektivität“ zusammenhängt, wurden auch hier die Merkmale 1, 2 und 4 in der Auswertung der Drusen gruppiert. Nach dieser Gruppierung der SD-OCT-Drusen-Kriterien ergab sich folgende Kreuztabelle (Tab. 9)

Tab. 9: Darstellung der Korrelation der SD-OCT-Aufnahmen im Hinblick auf das Vorhandensein und die Konfiguration von Drusen sowie das Vorhandensein und die Lokalisation von Hyperreflektivität; Drusen: keine Druse, Druse jeglicher Binnenreflektivität; Hyperreflektivität: Hyperreflektivität nur auf Höhe Bande4, Hyperreflektivität (auch) oberhalb von Bande4, keine Hyperreflektivität

| | | | Hyperreflektivität | | | Gesamtsumme |
|--------------------|--------------------|------------------|--------------------|--------------------|----------------------------------|-------------|
| | | | Höhe Bande4 | Oberhalb Bande4 | Keine Hyperre- flektivität | |
| Druse | Keine Druse | Anzahl | 0 | 1 | 3 | 4 |
| | | Erwartete Anzahl | 0,9 | 1,9 | 1,3 | 4,0 |
| | Druse | Anzahl | 6 | 12 | 6 | 24 |
| | | Erwartete Anzahl | 5,1 | 11,1 | 7,7 | 24,0 |
| Gesamtsumme | | Anzahl | 6 | 13 | 9 | 28 |
| | | Erwartete Anzahl | 6,0 | 13,0 | 9,0 | 28,0 |

Es wurde auch in diesem Fall kein Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen den beiden Größen SD-OCT-Merkmal „Druse jeglicher Binnenreflektivität“ und SD-OCT-Merkmal „Hyperreflektivität“ ermittelt ($p=0,168$).

3.5 Korrelation der Merkmale in den beiden Bildgebungsmodalitäten

Hyperpigmentierungen

Drusen

In diesem Teil der Auswertung wurden die Merkmale der FAF-Bildgebung mit denen der SD-OCT-Bildgebung verknüpft. Für diese Auswertungen wurden nur die FAF-HRA-Aufnahmen verwendet und nicht die Visucam-Aufnahmen. Die nachstehende Kreuztabelle zeigt die Ergebnisse der Auswertung der Korrelation der FAF-HRA-Aufnahmen mit dem SD-OCT-Merkmal Drusen (Tab. 10):

Tab. 10: Darstellung der Korrelation der FAF-HRA-Aufnahmen und der SD-OCT-Aufnahmen im Hinblick auf das Vorhandensein und die Konfiguration von Drusen. FAF-HRA: normales FAF-Signal, erhöhtes FAF-Signal, erniedrigtes FAF-Signal; SD-OCT-Drusen: homogene Druse, inhomogene Druse, keine Druse, Druse, aber Homogenität nicht beurteilbar

Kreuztabelle

| | | Drusen | | | | Gesamtsumme |
|-------------|--------------------|----------------|------------------|-------------|-------------------------|-------------|
| | | Homogene Druse | Inhomogene Druse | Keine Druse | Druse, Homogenität n.b. | |
| FAF_HRA | ↔ Anzahl | 9 | 1 | 12 | 6 | 28 |
| | ↔ Erwartete Anzahl | 15,6 | 2,1 | 5,4 | 4,9 | 28,0 |
| | ↑ Anzahl | 71 | 5 | 13 | 21 | 110 |
| | ↑ Erwartete Anzahl | 61,1 | 8,4 | 21,2 | 19,3 | 110,0 |
| | ↓ Anzahl | 15 | 7 | 8 | 3 | 33 |
| | ↓ Erwartete Anzahl | 18,3 | 2,5 | 6,4 | 5,8 | 33,0 |
| Gesamtsumme | Anzahl | 95 | 13 | 33 | 30 | 171 |
| | Erwartete Anzahl | 95,0 | 13,0 | 33,0 | 30,0 | 171,0 |

Mittels Chi-Quadrat-Test konnte ein statistischer Zusammenhang der beiden Merkmale FAF-HRA und Drusen im SD-OCT nachgewiesen werden ($p < 0,001$). Der Tabelle kann entnommen werden, dass am häufigsten ein erhöhtes FAF-Signal mit dem Merkmal „homogene Druse“ korreliert: dies trat in 71 Fällen auf. Die statistisch relevanten Felder in Bezug auf die Abhängigkeit der beiden Merkmale wurden mit Pfeilen kenntlich gemacht. So fanden sich in der Kombination aus normalem Signal in der Fundusautofluoreszenz und „keine Druse“ mehr Fälle als erwartet. Ebenso in der Kombination aus erniedrigtem FAF-Signal und „inhomogene Druse“. Zur Abhängigkeit der beiden Merkmale trägt ebenfalls die Kombination aus erhöhtem FAF-Signal mit „keine Druse“ bei, in der weniger Fälle als erwartet gezählt wurden. Auch die Kombination aus normalem FAF-Signal und „homogene Druse“ trägt zur Abhängigkeit bei, da hier weniger Fälle als statistisch erwartet ausgewertet wurden.

Hyperreflektivität

Tab. 11: Darstellung der Korrelation der FAF-HRA-Aufnahmen und der SD-OCT-Aufnahmen im Hinblick auf das Vorhandensein und die Lokalisation von Hyperreflektivität. FAF-HRA: normales FAF-Signal, erhöhtes FAF-Signal, erniedrigtes FAF-Signal; SD-OCT-Hyperreflektivität: Hyperreflektivität nur auf Höhe Bande4, Hyperreflektivität (auch) oberhalb von Bande4, keine Hyperreflektivität

Kreuztabelle

| | | Hyperreflektivität | | | Gesamtsumme |
|-------------|------------------|--------------------|--------------------|----------------------------------|-------------|
| | | Höhe Ban- de4 | Oberhalb Bande4 | Keine Hyperre- flektivität | |
| FAF_HRA ↔ | Anzahl | 10 | 7 ↓ | 7 ↑ | 24 |
| | Erwartete Anzahl | 6,3 | 14,0 | 3,7 | 24,0 |
| ↑ | Anzahl | 24 | 70 | 13 | 107 |
| | Erwartete Anzahl | 28,2 | 62,4 | 16,4 | 107,0 |
| ↓ | Anzahl | 9 | 18 | 5 | 32 |
| | Erwartete Anzahl | 8,4 | 18,7 | 4,9 | 32,0 |
| Gesamtsumme | Anzahl | 43 | 95 | 25 | 163 |
| | Erwartete Anzahl | 43,0 | 95,0 | 25,0 | 163,0 |

In der obenstehenden Tabelle (Tab. 11) sind die Zusammenhänge der FAF-HRA-Aufnahmen mit den SD-OCT-Merkmalen Hyperreflektivität dargestellt. Mittels Chi-Quadrat-Test konnte ein Zusammenhang zwischen FAF-Merkmalen und dem Hyperreflektivitäts-Kriterium in der SD-OCT festgestellt werden ($p=0,027$). Der Tabelle kann entnommen werden, dass am häufigsten die Kombination aus erhöhtem FAF-Signal mit dem Merkmal „Hyperreflektivität (auch) oberhalb der Bande4“ ausgewertet wurde. Die Abhängigkeit begründet sich im Wesentlichen darauf, dass sich in der Kombination aus normalem Signal in der Fundusautofluoreszenz und „keine Hyperreflektivität“ deutlich mehr Fälle fanden, als statistisch erwartet war, und in der Kombination aus normalem FAF-Signal und „Hyperreflektivität (auch) oberhalb der Bande4“ weniger Fälle ausgewertet wurden, als statistisch erwartet war.

Kristalline Ablagerungen

Drusen

Für die kristallinen Ablagerungen wurden ebenfalls die FAF-Aufnahmen mit den SD-OCT-Bildern korreliert. In diesem Fall wurden sowohl die FAF-HRA als auch die FAF-Visucam-Aufnahmen verwendet.

Tab. 12: Darstellung der Korrelation der FAF-HRA-Aufnahmen und der SD-OCT-Aufnahmen im Hinblick auf das Vorhandensein und die Konfiguration von Drusen. FAF-HRA: normales FAF-Signal, erhöhtes FAF-Signal, erniedrigtes FAF-Signal; SD-OCT-Drusen: homogene Druse, inhomogene Druse, keine Druse, Druse, aber Homogenität nicht beurteilbar

Kreuztabelle

| | | Drusen | | | Gesamtsumme |
|-------------|------------------|------------------|-------------|-------------------------|-------------|
| | | Inhomogene Druse | Keine Druse | Druse, Homogenität n.b. | |
| FAF_HRA ↔ | Anzahl | 3 | 3 | 0 | 6 |
| | Erwartete Anzahl | 4,7 | 0,9 | 0,4 | 6,0 |
| ↑ | Anzahl | 1 | 0 | 1 | 2 |
| | Erwartete Anzahl | 1,6 | 0,3 | 0,1 | 2,0 |
| ↓ | Anzahl | 17 | 1 | 1 | 19 |
| | Erwartete Anzahl | 14,8 | 2,8 | 1,4 | 19,0 |
| Gesamtsumme | Anzahl | 21 | 4 | 2 | 27 |
| | Erwartete Anzahl | 21,0 | 4,0 | 2,0 | 27,0 |

Im Falle der Korrelation zwischen den FAF-HRA-Aufnahmen und dem SD-OCT-Merkmal „Druse“ (Tab. 12) ergab sich ein Hinweis auf eine statistische Abhängigkeit ($p=0,022$). Am häufigsten wurden die Merkmale „inhomogene Druse“ und erniedrigtes FAF-Signal gemeinsam ausgewertet (17 Fälle).

Tab. 13: Darstellung der Korrelation der FAF-HRA-Aufnahmen und der SD-OCT-Aufnahmen im Hinblick auf das Vorhandensein und die Konfiguration von Drusen. FAF-HRA: normales FAF-Signal, erhöhtes FAF-Signal, erniedrigtes FAF-Signal; SD-OCT-Drusen: homogene Druse, inhomogene Druse, keine Druse, Druse, aber Homogenität nicht beurteilbar

| | | Drusen | | | Gesamtsumme |
|--------------------|------------------|------------------|-------------|-------------------------|-------------|
| | | Inhomogene Druse | Keine Druse | Druse, Homogenität n.b. | |
| FAF_VC ↔ | Anzahl | 2 | 3 | 0 | 5 |
| | Erwartete Anzahl | 3,9 | 0,7 | 0,4 | 5,0 |
| ↑ | Anzahl | 5 | 0 | 2 | 7 |
| | Erwartete Anzahl | 5,5 | 1,0 | 0,5 | 7,0 |
| ↓ | Anzahl | 15 | 1 | 0 | 16 |
| | Erwartete Anzahl | 12,6 | 2,3 | 1,1 | 16,0 |
| Gesamtsumme | Anzahl | 22 | 4 | 2 | 28 |
| | Erwartete Anzahl | 22,0 | 4,0 | 2,0 | 28,0 |

Auch für die Korrelation zwischen den FAF-Visucam-Aufnahmen und dem SD-OCT-Merkmal „Druse“ (Tab. 13) ergab sich ein Hinweis auf eine statistische Abhängigkeit ($p=0,006$).

Hyperreflektivität

Im Folgenden sind die Kreuztabellen zu jeweils FAF-HRA und FAF-VC in Kombination mit dem SD-OCT-Merkmal „Hyperreflektivität“ (Tab. 14 und Tab. 15) dargestellt.

Tab. 14: Darstellung der Korrelation der FAF-HRA-Aufnahmen und der SD-OCT-Aufnahmen im Hinblick auf das Vorhandensein und die Lokalisation von Hyperreflektivität. FAF-HRA: normales FAF-Signal, erhöhtes FAF-Signal, erniedrigtes FAF-Signal; SD-OCT-Hyperreflektivität: Hyperreflektivität nur auf Höhe Bande4, Hyperreflektivität (auch) oberhalb von Bande4, keine Hyperreflektivität

Kreuztabelle

| | | Hyperreflektivität | | | Gesamtsumme |
|--------------------|------------------|--------------------|-------------------|-------------------------------|-------------|
| | | Höhe Bande4 | Oberhalb Bade4 | Keine Hyperref- lektivität | |
| FAF_HRA ↔ | Anzahl | 0 | 3 | 3 | 6 |
| | Erwartete Anzahl | 0,9 | 3,0 | 2,1 | 6,0 |
| ↑ | Anzahl | 1 | 1 | 1 | 3 |
| | Erwartete Anzahl | ,5 | 1,5 | 1,0 | 3,0 |
| ↓ | Anzahl | 3 | 9 | 5 | 17 |
| | Erwartete Anzahl | 2,6 | 8,5 | 5,9 | 17,0 |
| Gesamtsumme | Anzahl | 4 | 13 | 9 | 26 |
| | Erwartete Anzahl | 4,0 | 13,0 | 9,0 | 26,0 |

Im Falle der Korrelation zwischen den FAF-HRA-Aufnahmen und dem SD-OCT-Merkmal „Hyperreflektivität“ ergab sich kein Hinweis auf eine statistische Abhängigkeit ($p=0,700$).

Tab. 15: Darstellung der Korrelation der FAF-Visucam-Aufnahmen und der SD-OCT-Aufnahmen im Hinblick auf das Vorhandensein und die Lokalisation von Hyperreflektivität. FAF-HRA: normales FAF-Signal, erhöhtes FAF-Signal, erniedrigtes FAF-Signal; SD-OCT-Hyperreflektivität: Hyperreflektivität nur auf Höhe Bande4, Hyperreflektivität (auch) oberhalb von Bande4, keine Hyperreflektivität.

Kreuztabelle

| | | Hyperreflektivität | | | Gesamtsumme |
|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|-------------------------------|-------------|
| | | Höhe Bande4 | Oberhalb Bande4 | Keine Hyperref- lektivität | |
| FAF_VC | ↔ Anzahl | 0 | 2 | 3 | 5 |
| | ↔ Erwartete Anzahl | 0,9 | 2,6 | 1,5 | 5,0 |
| | ↑ Anzahl | 2 | 4 | 2 | 8 |
| | ↑ Erwartete Anzahl | 1,5 | 4,1 | 2,4 | 8,0 |
| | ↓ Anzahl | 3 | 8 | 3 | 14 |
| | ↓ Erwartete Anzahl | 2,6 | 7,3 | 4,1 | 14,0 |
| Gesamtsumme | Anzahl | 5 | 14 | 8 | 27 |
| | Erwartete Anzahl | 5,0 | 14,0 | 8,0 | 27,0 |

Im Falle der Korrelation zwischen FAF-Visucam und dem Merkmal „Hyperreflektivität“ ergab sich kein Hinweis auf eine statistische Abhängigkeit ($p=0,645$).

4. Diskussion

4.1 Prävalenz

Hyperpigmentierungen zeigten sich in 53 von 121 Augen (43,8 %) mit nicht später AMD innerhalb der MODIAMD-Datenbank bei Erstuntersuchung. Eine Arbeit von Cachulo et al. mit vergleichbarem Studiendesign zeigte eine Prävalenz von insgesamt 46 % Hyperpigmentierungen (Cachulo et al., 2011). In der jüngsten Altersgruppe der MODIAMD-Studie von 51-60 Jahren fanden sich in 60 % der Fälle Hyperpigmentierungen. In Anbetracht der geringen Fallzahl bei dieser jungen Patientengruppe (n=5) ist die Aussagekraft dieses Ergebnisses allerdings reduziert. In den weiteren Altersgruppen fand sich mit 43,5 % in der Altersgruppe von 61-70 Jahren, 51,8 % in der Altersgruppe von 71-80 Jahren und 50,0 % in der Altersgruppe von 81-90 Jahren eine relative Gleichverteilung. Es scheint also in der Studienpopulation der MODIAMD-Studie eine ähnliche Prävalenz von Hyperpigmentierungen in allen Altersgruppen zu geben. Anders verhält es sich beispielsweise bei der GA: Während die Inzidenz der exsudativen AMD bei jungen Personen höher als die der geographischen Atrophie war, zeigte sich bei über 85-Jährigen eine viermal so hohe Inzidenz der geographischen Atrophie im Vergleich zur exsudativen AMD (Klein et al., 2007). In einer Studie von Björnsson et al. zu Hyperpigmentierungen ergab sich dagegen folgendes Ergebnis: dort fanden die Untersucher 2006 in 31,9 % der 51-60-jährigen Patienten Hyperpigmentierungen (n=51) und bis zu 63,8 % in der ältesten Gruppe der Patienten (n=30) (Björnsson et al., 2006). Die Ergebnisse der MODIAMD-Studie liegen also in der jüngsten Altersgruppe über dem Ergebnis der Studie von Björnsson et al., was, wie oben bereits erwähnt, aber aufgrund der geringen Fallzahl (n=5) in der MODIAMD-Studie nur eingeschränkte Aussagekraft besitzt. Bei Björnsson et al. stieg die Prävalenz jedoch mit zunehmendem Alter an und war nicht in etwa gleich verteilt, wie in unserer Untersuchung. Dies könnte durch unterschiedliche Fallzahlen und auch durch Unterschiede in der Studienpopulation erklärt werden. In der norwegischen Studie wurden, ebenso wie in der MODIAMD-Studie, digitale Aufnahmen des Fundus für die Auswertung verwendet. Die Autoren führten die hohen Fallzahlen unter anderem darauf zurück, dass Untersucher durch die bessere Bildqualität dazu verleitet wird, Bilder eher als pathologisch einzustufen. Bei der Auswertung der

MODIAMD-Bilder könnte dieses Phänomen ebenfalls eine Rolle gespielt haben und zu einer höheren Prävalenz in der Untersuchung der MODIAMD-Population geführt haben. In weiteren Studien zur Prävalenz von Hyperpigmentierungen fanden die Untersucher 7,5 % in der jüngsten Altersgruppe und 38,9 % in der ältesten Altersgruppe (Mitchell et al., 1995), sowie 7,3 % und 26,6 % (Klein et al., 1992). Zu beachten ist allerdings, dass es sich bei den Untersuchungen von Mitchell et al. und Klein et al. um Prävalenzerhebungen in der Gesamtpopulation handelt mit Einschluss von Patienten auch in den AREDS-Kategorien I und II. Dagegen wurden in der MODIAMD-Studie ausschließlich Hochrisikopatienten aus den AREDS-Kategorien III und IV untersucht. Daher ist es nicht verwunderlich, dass in der MODIAMD-Studie Hyperpigmentierungen häufiger auftreten als in Populationen mit teilweise noch sehr frühen Stadien der AMD. Außerdem geht aus diesen Prävalenzerhebungen nicht hervor, um welche Hyperpigmentierungen es sich gehandelt hat. So kommen auch bei gesunden Patienten Pigmentveränderungen ohne Krankheitswert vor (z.B. peripapilläre Hyperpigmentierungen). Des Weiteren gibt es eine Reihe weiterer Erkrankungen, die ebenfalls mit Hyperpigmentierungen einhergehen können (z.B. Retinitis pigmentosa). Weitere Gründe für die unterschiedlichen Ergebnisse könnten, wie oben bereits erwähnt, die andere Technik in der Bildgebung und die unterschiedliche Probandenzahl sein.

In 5,7 % der untersuchten Augen fanden sich kristalline Ablagerungen. Diese traten ausschließlich in Augen auf, in denen auch gleichzeitig Hyperpigmentierungen vorlagen. In einer histopathologischen Untersuchung von Green et al. wurden in 12,2 % der Fälle Kalzifizierungen identifiziert (Green und Enger, 1993). Hierbei handelte es sich um eine post-mortem-Untersuchung der Augen, sodass Veränderungen in verschiedenen Schichten der Netzhaut betrachtet werden konnten. Es wird in der Studie nicht erwähnt, ob die von den Untersuchern gefundenen kristallinen Ablagerungen ein funduskopisches Korrelat hatten. Daher kann nicht eindeutig beurteilt werden, ob es sich bei den Kalzifizierungen, die bei Green et al. beschrieben werden, um dieselben Läsionen handelt, die in dieser Arbeit betrachtet wurden. Die Fallzahl in dieser post-mortem-Untersuchung lag mit $n=760$ deutlich höher als in der hier vorliegenden Untersuchung und es wurden Präparate aus allen Stadien der AMD untersucht, was ebenfalls zu abweichenden Ergebnissen von denen aus der MODIAMD-Population erhobenen geführt haben könnte.

4.2 Topographische Verteilung

Bei der Auswertung der topographischen Verteilung wurde das ETDRS-Gitter zu Hilfe genommen.

Die topographische Lokalisation von Hyperpigmentierungen ist deutlich fokussiert auf die zentralen Netzhautbereiche: in den zentralen 5 Feldern des ETDRS-Gitters zeigten sich in 50-73 % der Augen Hyperpigmentierungen, während in den äußeren Feldern nur bis zu maximal 21 % der Augen Hyperpigmentierungen auftraten. Hierbei ist zu beachten, dass die Größe der Hyperpigmentierung dabei keine Rolle gespielt hat. Auch wurden Läsionen, die die Sektorgrenzen überschritten, in jedem Sektor, den sie erreichten, gezählt. Das heißt, dass eine einzige Läsion in mehreren Feldern gezählt werden konnte. Das Ergebnis aus den Auswertungen der MODIAMD-Studie zeigt, dass am häufigsten Hyperpigmentierungen im zentralen Feld des ETDRS-Gitters auftreten (73 % der Augen zeigten Hyperpigmentierungen in diesem Feld). Im zentralen Feld finden sich gegenüber allen Feldern bis auf den inneren nasalen Quadranten und inneren unteren Quadranten statistisch signifikant mehr Hyperpigmentierungen. Die inneren 4 Felder weisen untereinander keinen signifikanten Unterschied auf. Die inneren Felder als Ring zusammengefasst zeigten in 92 % der Augen Hyperpigmentierungen, im äußeren Ring dagegen nur in 25 %. Betrachtet man das Gitter wie Stücke eines Kuchens, ergeben sich vergleichbare Ergebnisse für jedes Viertel des Kuchens (54-58 %). Es wird also eindeutig eine Konzentrierung der Hyperpigmentierungen auf die zentralen Anteile der Netzhaut deutlich. Dass sich im zentralen Feld und in den inneren Feldern mehr Hyperpigmentierungen zeigten als in den äußeren Feldern, war grundsätzlich zu erwarten, da Krankheitsprozesse der AMD in erster Linie den Makulabereich und hier oft zentrale Anteile betreffen. Eine foveale Aussparung, wie häufig bei der trockenen Spätform der AMD beobachtet werden kann, scheint es für Hyperpigmentierungen nicht zu geben (Schmitz-Valckenberg et al., 2009). Auch bei der topographischen Verteilung der geographischen Atrophie und dem Auftreten von neuen Atrophiearealen zeigt sich ein deutlich höherer Anteil in den zentralen Feldern des ETDRS-Gitters (Mauschitz et al., 2012; Wu et al., 2014). Es konnte bereits gezeigt werden, dass das Vorhandensein von Hyperpigmentierungen das Risiko für die Entstehung einer geographischen Atrophie wesentlich erhöht (Joachim et al., 2013). Daher ist die ähnliche Verteilung von Hyperpigmentierungen auf dem Fundus und in weiter fortgeschrittenen Krankheits-

stadien von geographischer Atrophie nicht verwunderlich, stehen diese doch pathogenetisch in engem Bezug zueinander. Bemerkenswert ist, dass es im äußeren nasalen Feld statistisch signifikant mehr Hyperpigmentierungen als in den restlichen äußeren Feldern gibt. Eine mögliche Erklärung ist die räumliche Nähe zu peripapillären Hyperpigmentierungen, welche häufig bei Probanden aller Altersgruppen und auch Netzhaut-Gesunden auftreten. Hier wird eine andere Pathogenese als bei Hyperpigmentierungen bei AMD vermutet. Eine klare Grenze zwischen dem „parapapillären“ Bereich und der Makula existiert nicht. Bei dieser Auswertung wurden die parapapillären i. S. von direkt an die Papille angrenzenden Hyperpigmentierungen nicht für die Auswertung berücksichtigt.

Die Kappa-Werte befanden sich in Bereichen von „guter“ bis „sehr guter“ Übereinstimmung. Unterschiede in der Bewertung von Hyperpigmentierungen sind sicherlich zu erwarten gewesen, da Hyperpigmentierungen bisher nicht klar definiert sind und sich Verfärbungen des Augenhintergrundes nicht immer eindeutig einer Entität zuordnen lassen. Auch können einige Anteile der Netzhaut auch physiologisch dunkler erschienen, wie beispielsweise die Fovea (vgl. Abb. 15).

4.3 Fundusautofluoreszenz-Bildgebung

Hyperpigmentierungen

In der Auswertung der HRA-Aufnahmen zeigt sich mit 61,4 % (n=113) der Fälle, die mit einem erhöhten Signal in der Fundusautofluoreszenz gewertet wurden, ein eindeutiger Trend zu diesem Merkmal. In den Fundusautofluoreszenzaufnahmen mit der Visucam zeigt sich eine ähnliche Verteilung: auch hier wurde in 55,4 % (n=102) der Fälle ein erhöhtes Signal in der Fundusautofluoreszenz gewertet. Erklären ließe sich das mit der Annahme, dass es sich bei Hyperpigmentierungen um Migration von RPE-Zellen handelt, die aufgrund ihres Lipofuszin-Gehaltes ein erhöhtes Signal in der Autofluoreszenz erzeugen. Spaide et al. fanden bereits 2003 eine hohe Übereinstimmung zwischen Hyperpigmentierungen und einem erhöhten Signal in der Fundusautofluoreszenz (Spaide, 2003). Bei den Aufnahmen mit dem HRA konnten nur 4,3 % (n=8) der Fälle nicht sicher beurteilt werden, was für eine gute Qualität der Aufnahmen spricht. Bei der Visucam zeigt sich allerdings mit 21,7 % (n=40) eine

deutlich höhere Zahl bei den Aufnahmen, die nicht eindeutig zu beurteilen waren. Im Vergleich zum HRA kann von einer etwas schlechteren Bildqualität ausgegangen werden. Unter anderem könnten die unterschiedlichen Signal-Rausch-Verhältnisse der beiden Geräte, verschiedene Bild-Bearbeitung der beiden Geräte und unterschiedliche Aufnahme-Technik (Scannen beim Heidelberg-Retina-Angiographen und Blitzlicht bei der Visucam) Gründe für die unterschiedliche Bildqualität sein (Schmitz-Valckenberg et al., 2008).

Der Intra-Reader-Vergleich für die Auswertung der HRA-Bilder ergab für beide Reader „sehr gute“ Kappa-Werte zwischen der ersten und der zweiten Auswertung, daher kann von einer guten Reproduzierbarkeit der Ergebnisse ausgegangen werden. Der Kappa-Wert für die Inter-Reader-Übereinstimmung lag bei der ersten Auswertung bei $\kappa=0,402$, bei der zweiten Auswertung bei $\kappa=0,425$ („mittelmäßige“ Übereinstimmung). Der Intra-Reader-Vergleich bei der Auswertung der Visucam-Bilder ergab für Reader1 nur eine „leichte“ Übereinstimmung. Dies könnte durch einen Lerneffekt bei der zweiten Auswertung erklärt sein. Die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse ist daher allerdings nur bedingt gegeben. Bei Reader2 war der Intra-Reader-Vergleich im „sehr guten“ Bereich. Der Vergleich der Kappa-Werte zwischen der ersten und der zweiten Auswertung zeigt einen Sprung von „leichter“ Übereinstimmung zu „guter“ Übereinstimmung, was durch die zweite Auswertung von Reader1 zu erklären ist.

Korrelation beider Verfahren

Bei der Korrelation beider Verfahren ergab sich ein Hinweis auf eine statistische Abhängigkeit, die mittels des Chi-Quadrat-Tests ausgedrückt wurde ($p=0,001$). Dies war allerdings zu erwarten, da beide Verfahren dasselbe messen. Auffällig ist der relativ niedrige Kappa-Wert, der als Ausdruck für die Übereinstimmung beider Verfahren dient. Dieser liegt bei $\kappa=0,35$ und somit bei „leichter“ Übereinstimmung. Erstaunlicherweise ist die Verteilung der Merkmale in den beiden Verfahren dennoch ähnlich, so dass davon auszugehen war, dass jeweils an der Stelle der Läsion in den beiden Verfahren ein nicht übereinstimmendes Ergebnis bei der Auswertung bestimmt wurde. Bei der Durchsicht der beiden Tabellen im Vergleich zeigte sich tatsächlich, dass in vielen Fällen bei einer Läsion unterschiedliche Merkmale in den beiden Verfahren von den Readern gesehen wurden. Aufgrund der deutlich höheren Anzahl von Läs-

sionen in den Aufnahmen mit der Visucam, die als nicht eindeutig beurteilbar gewertet wurden, scheint die subjektiv eingeschätzte Bildqualität bei dem Unterschied eine Rolle zu spielen. Andererseits kann aber auch die Verwendung unterschiedlicher Wellenlängenbereiche und somit die Anregung möglicherweise unterschiedlicher Fluorophore in der Netzhaut für den Unterschied verantwortlich sein.

Kristalline Ablagerungen

Zu beachten bei der Bewertung der kristallinen Ablagerungen ist die geringe Fallzahl (n=31) und die dadurch bedingte eingeschränkte Aussagekraft und Repräsentativität der Ergebnisse.

In der Auswertung der FAF-HRA-Bilder zeigte sich mit 61,3 % (n=19) am häufigsten ein reduziertes Signal in der Fundusautofluoreszenz. Auch bei der Auswertung der Visucam-Bilder wurde mit 51,6 % (n=16) am häufigsten ein erniedrigtes Fundusautofluoreszenz-Signal gefunden. Ein erniedrigtes Signal ist häufig mit einem Verlust retinaler Zellen zu erklären und stellt daher ein typisches Merkmal einer Spätform der AMD im Sinne einer geographischen Atrophie dar (von Rückmann et al., 1997). Bei näherer Betrachtung sieht man in den SD-OCT-Aufnahmen der entsprechenden Läsionen, dass eine Verdünnung der äußeren Körnerschicht auftritt, ähnlich dem Beginn einer geographischen Atrophie (Schmitz-Valckenberg et al., 2011). Dies ist aber weder ausgemessen noch ausgewertet worden und wurde nur im Nachhinein bei Betrachtung der entsprechenden Ausschnitte festgestellt. Eine beginnende Atrophie in diesen Arealen könnte allerdings eine Erklärung für das Phänomen des erniedrigten Autofluoreszenzsignals bei kristallinen Ablagerungen sein. Diese Hypothese kann durch den Vergleich mit einer Arbeit von Bonnet et al. unterstützt werden, die Bereiche fortgeschrittener GA untersuchten und dort sehr ähnliche Befunde im SD-OCT-Schnitt herausgearbeitet haben (Bonnet et al., 2014). Auch dort wurden Drusen mit darüber einbrechenden retinalen Schichten beschrieben. Da in dieser Studie die GA schon fortgeschritten war, konnte allerdings das FAF-Signal an einer einzelnen Stelle im Areal der Atrophie nicht beurteilt werden und kann somit nicht mit der hier vorliegenden Auswertung verglichen werden. Möglich ist auch, dass Kalzifizierungen Lichtwellen absorbieren und so zu einem erniedrigten Signal führen oder dass die Lichtwellen durch die kristallinen Ablagerungen gebrochen und gestreut werden und so ein erniedrigtes Signal in der FAF-Aufnahme entsteht. Ähnliche Überlegungen werden in einer Veröffentlichung zu kristallinen Dystrophie Bietti an-

gestellt. Auch hier finden sich bei kristallinen Ablagerungen erniedrigte Signale in der Fundusautofluoreszenz, die von den Autoren ebenfalls ähnlich wie hier diskutiert werden (Ayata et al., 2008). Auch wenn die Pathogenese bei der Bietti-Dystrophie eine andere ist als bei der AMD, ist ein Vergleich der kristallinen Ablagerungen wohl möglich, zumindest im Hinblick auf das Erscheinungsbild in der Fundusautofluoreszenz und kann somit mit den FAF-Aufnahmen bei der AMD verglichen werden.

Die Inter-Reader-Übereinstimmung bei der Auswertung der HRA-Bilder lag in „gutem“ Bereich, bei der ersten Auswertung lag der Kappa-Wert beider Reader im Bereich „leichter“ Übereinstimmung. Beim Vergleich der ersten und der zweiten Auswertung ergab sich für Reader1 eine „leichte“ Übereinstimmung und für Reader2 eine „gute“ Übereinstimmung. Die Ergebnisse sind also bei Reader1 nur bedingt als reproduzierbar anzusehen. Die Inter-Reader-Übereinstimmung lag bei der Auswertung in „gutem“ Bereich, bei der ersten Auswertung lag die Übereinstimmung beider Reader im Bereich „leichter“ Übereinstimmung. Beim Vergleich der ersten und der zweiten Auswertung ergab sich für Reader1 eine „mittelmäßige“ Übereinstimmung und für Reader2 eine „sehr gute“ Übereinstimmung. Die Ergebnisse sind also bei Reader1 nur bedingt als reproduzierbar anzusehen.

Korrelation beider Verfahren

In diesem Fall wurde wiederum eine Kreuztabelle erstellt. Mit Hilfe des exakten Fisher-Tests wurde auch hier eine statistische Abhängigkeit festgestellt ($p > 0,05$). Dies war zu erwarten, da beide Verfahren dasselbe messen sollten. Um eine Aussage über die Übereinstimmung der beiden Verfahren zu erhalten, wurde der Kappa-Wert bestimmt, der bei $\kappa = 0,654$ liegt und somit eine „gute“ Übereinstimmung der Verfahren festgestellt werden konnte. Das Ergebnis ist allerdings in Anbetracht der niedrigen Fallzahl in dieser Auswertung nur eingeschränkt verwertbar.

4.4 SD-OCT-Bildgebung

Bei den Patienten 001-048 ergab sich die Problematik durch den weniger hochauflösenden SD-OCT-Scan, dass Läsionen zwar von den SD-OCT-Schnitten getroffen waren, aber nicht genau die Mitte bzw. die Stelle der größten Ausdehnung der Läsion geschnitten wurde. Dadurch wurden teilweise eher die Randbereiche der Hyperpigmentierungen erfasst. Bei der Analyse der Ergebnisse sollte dies beachtet werden.

Hyperpigmentierungen

Drusen

In 52,7 % wurde hier das Merkmal „homogene Druse“ bestimmt. In bisherigen Veröffentlichungen wurden Hyperpigmentierungen in der Funduskopie meistens mit weichen Drusen assoziiert (Jain et al., 2010). Diese stellen sich in der SD-OCT-Bildgebung häufig als homogene Druse dar (Bonnet et al., 2014). In unserer Auswertung fanden sich darüber hinaus in 7,6 % inhomogene Drusen und in 16,8 % Drusen, deren Homogenität nicht eindeutig beurteilbar war. Insgesamt gab es also in 77,1 % eine Assoziation von Hyperpigmentierungen im Fundus und Drusen im SD-OCT-Schnitt. In einer Arbeit von Ho et al. wurde ein Erklärungsansatz zu der Assoziation von Hyperpigmentierungen und darunter liegenden Drusen gegeben: die Autoren vermuten einen Zusammenhang von Drusen und der Fähigkeit von RPE-Zellen, in Anwesenheit von Entzündungsmediatoren zu migrieren. In einer Reihe von Studien wurde gezeigt, dass Entzündungsmediatoren in Drusen vorhanden sind. Diese könnten dazu führen, dass RPE-Zellen in der Nähe von Drusen beginnen, in die darüber liegenden Netzhautschichten zu migrieren (Ho et al., 2011). In 20,1 % der Hyperpigmentierungen zeigte sich an der korrespondierenden Stelle im SD-OCT-Scan keine Druse. Dass dieser Anteil auch falsch-negative Befunde beinhalten könnte, wäre dadurch erklärbar, dass bei den ersten 51 MODIAMD-Patienten lediglich ein 19 B-Scans umfassender SD-OCT-Volumenscan durchgeführt wurde, oder auch ein Versatz aufgrund der manuellen Alignierung aufgetreten sein könnte. Daher wurden alle Hyperpigmentierungen ohne korrespondierende Druse in den Augen mit verfügbarem dichten SD-OCT-Volumenscan erneut analysiert: es wurde das Signal der be-

nachbarten SD-OCT-Scans im Bereich der funduskopisch sichtbaren Hyperpigmentierungen auf ein Auftreten von Drusenmaterial untersucht. Hierbei zeigte sich in lediglich 2 Hyperpigmentierungen ein Auftreten von Drusenmaterial, welches durch den bei der Auswertung verwendeten OCT-Scan nicht angeschnitten worden war.

Der Interreader-Vergleich ergab einen „guten“ Kappa-Wert. Bei der Betrachtung der Intra-Reader-Variabilität zeigt sich bei beiden Readern im Vergleich der ersten zur zweiten Auswertung eine „gute“ Übereinstimmung. Bei der ersten Auswertung ergab der Interreader-Vergleich einen „mittelmäßigen“ Kappa-Wert. Hier kann man also von einer guten Reproduzierbarkeit der Ergebnisse der beiden Reader ausgehen.

Hyperreflektivität

In insgesamt 78,3 % der Fälle wurde eine Hyperreflektivität im SD-OCT-Schnitt der jeweiligen Hyperpigmentierung gesehen. Davon war in 26,1 % die Hyperreflektivität auf die Bande4, also das Korrelat des RPE-/Bruch'schen Membran-Komplexes in der SD-OCT-Bildgebung, beschränkt. In 52,2 % der Fälle fand sich eine Hyperreflektivität auch oberhalb der Bande4, also auch weiter innen liegende Netzhautschichten betreffend. Folgar et al. veröffentlichten 2012 eine ähnlich aufgebaute Studie. Dort fanden die Autoren in 71,8 % der Fälle eine Korrelation von funduskopischen Hyperpigmentierungen und Hyperreflektivität im SD-OCT-Scan (Folgar et al., 2012). Dabei ergab sich, dass in 51,3 % Hyperreflektivität an der Spitze der Druse gefunden wurde und in 38,5 % intraretinal. In unserer Auswertung wurde zwischen „Hyperreflektivität auf Höhe der Bande4“ und „Hyperreflektivität (auch) oberhalb der Bande4“ unterschieden. Die Auswertung der MODIAMD-Studie ergibt somit, dass Hyperpigmentierungen mit Kontakt zur Druse in 26,1 % im Gegensatz zu 51,3 % bei Folgar et al. detektiert wurden. Diese Diskrepanz kann mit der unterschiedlichen Herangehensweise in der Auswertung erklärt werden. Bei Folgar et al. wurden die SD-OCT-Schnitte auf mehrere Merkmale hin untersucht, in unserer Auswertung wurde unterschieden, ob sich die Hyperreflektivität nur auf die Bande4 beschränkt oder es auch in den weiter innen liegenden Netzhautschichten Hyperreflektivität gab. Daher ist ein direkter Vergleich der Ergebnisse beider Studien nicht möglich. Bei Folgar et al. wurden bereits Gründe dafür diskutiert, dass nicht in allen Fällen von funduskopisch sichtbaren Hyperpigmentierungen eine Hyperreflektivität im SD-OCT-Scan zu finden

war. Demnach könnte eine zu geringe Auflösung des SD-OCT-Scans dazu führen, dass insbesondere kleine hyperreflektive Läsionen nicht detektiert werden und so nicht in der Auswertung auftauchen. Außerdem fanden die Autoren in der retrospektiven Durchsicht der Fälle, in denen keine Hyperreflektivität auftauchte, SD-OCT-Veränderungen, die ebenfalls eine funduskopische Hyperpigmentierung verursacht haben könnten. In einer Studie von Ho et al. wurden SD-OCT-Scans nach Hyperreflektivität durchsucht und dann das entsprechende Korrelat im Fundusfoto untersucht (Ho et al., 2011). Ho et al. fanden in 97,3 % aller SD-OCT-Scans, die eine Hyperreflektivität aufwiesen, eine funduskopisch sichtbare Hyperpigmentierung. Somit liegt der Anteil in der Auswertung dieser Arbeit mit 78,3 % darunter. Der Unterschied der Ergebnisse lässt sich am ehesten auf die Unterschiede in Studiendesign und Herangehensweise zurückführen. In einer weiteren Arbeit von Christenbury et al. wurde ebenfalls auffällige Hyperreflektivität in SD-OCT-Scans untersucht. Auch dort wurden Patienten im AREDS III-Stadium untersucht. In dieser Studie wurden keine Aufnahmen des Fundus berücksichtigt. Es wurden lediglich die Veränderungen im SD-OCT-Scan beurteilt, die über einen Zeitraum von zwei Jahren verfolgt und verglichen wurden (Christenbury et al., 2013). Dort ergab sich bei der Baseline-Untersuchung, dass in 19,4 % der Fälle die Hyperreflektivität auf das RPE bzw. die Drusenspitze begrenzt war. Unsere Auswertung liegt mit 26,1 % zwar etwas höher, lässt sich aber dennoch gut mit diesem Ergebnis vergleichen. Christenbury et al. haben die Verteilung der Hyperreflektivität über die retinalen Schichten genauer beschrieben als in unserer Auswertung, daher lassen sich beide Arbeiten nur grob vergleichen. In ihrer Auswertung fanden die Autoren einen signifikanten Zusammenhang zwischen Hyperreflektivität bei der Baseline-Untersuchung und der Entstehung einer geographischen Atrophie nach zwei Jahren. Sie postulieren, dass Proliferation und Migration von Hyperreflektivität zukünftig als Biomarker für die Progression der AMD dienen könnten.

Die Übereinstimmung von Reader1 und Reader2 lag bei beiden Auswertungen im „mittelmäßigen“ Bereich. Bei beiden Readern ergab der Vergleich der beiden Auswertungen eine „sehr gute“ Übereinstimmung. Dies spricht für eine gute Reproduzierbarkeit der Ergebnisse.

Korrelation beider Merkmale

Um zu untersuchen, ob die beiden SD-OCT-Merkmale „Druse“ und „Hyperreflektivität“ in einem statistischen Zusammenhang stehen, wurde anhand einer Kreuztabelle der Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Bei der Betrachtung aller Merkmale ergab sich kein statistischer Zusammenhang zwischen Drusen und Hyperreflektivität (Tab. 6). Diese Tabelle wurde nicht weiter statistisch untersucht. Es wurde eine weitere Tabelle angefertigt, in der alle Drusen-Merkmale gruppiert wurden zu einem Merkmal „Druse jeglicher Binnenreflektivität“ (Tab. 7). In dieser gruppierten Tabelle ergab sich ein statistischer Hinweis auf Abhängigkeit zwischen Drusen und Hyperreflektivität ($p=0,053$). Die Abhängigkeit dieser beiden Merkmale gründet sich im Wesentlichen auf die Kombination aus „keine Druse“ und „keine auffällige Hyperreflektivität“. Aufgrund der geringen Fallzahl ($n=9$) ist der Zusammenhang nur bedingt aussagekräftig und als eher unsicher zu werten. Klinisch macht es durchaus Sinn, dass an einer Stelle, an der sich keine Druse findet, auch keine Hyperreflektivität auftaucht. Am häufigsten wurde das Merkmal „Druse jeglicher Binnenreflektivität“ zusammen mit dem Merkmal „Hyperreflektivität (auch) oberhalb der Bande4“ korreliert ($n=82$). Auch dies ist vom klinischen Standpunkt her nachzuvollziehen, da Hyperpigmentierungen im Fundusfoto häufig mit weichen Drusen assoziiert sind (Ferris et al., 2013) und hier die Hypothese, dass Hyperpigmentierungen im SD-OCT-Schnitt mit Hyperreflektivität einhergehen, zutreffen würde. Es gibt Vermutungen, dass bei der Bildung von Drusen Zelltrümmer entstehen, die eine Entzündungsreaktion auslösen, auf deren Boden wiederum RPE-Zellen in die Netzhaut migrieren (Anderson et al., 2002). Ho et al. haben eine ähnliche Vermutung angestellt, wie oben bereits erwähnt. Auch dort gehen die Autoren davon aus, dass durch die Anwesenheit von Entzündungsmediatoren in Drusen RPE-Zellen zur Migration angeregt werden (Ho et al., 2011). So ließe sich der Zusammenhang zwischen Drusen und Hyperpigmentierungen erklären. Christenbury et al. fanden in ihrer Arbeit eine Korrelation von Drusen und Hyperreflektivität von 98 % (Christenbury et al., 2013). In der hier vorliegenden Arbeit beläuft sich die Korrelation von Drusen und Hyperreflektivität auf 88,1 %, liegt also unterhalb des Ergebnisses von Christenbury et al. ist aber durchaus noch mit diesem vergleichbar. Die unterschiedlichen Ergebnisse könnten durch das unterschiedliche Studiendesign oder auch die höhere Fallzahl bei Christenbury et al. ($n=184$ vs. $n=299$) erklärt werden.

Kristalline Ablagerungen

Drusen

In 77,4 % der Fälle (n=24) wurde das Merkmal „inhomogene Druse“ im Bereich von kristallinen Ablagerungen gefunden. Das Merkmal „homogene Druse“ wurde kein Mal bestimmt. Inhomogene Drusen wurden bereits von Rudolf et al. untersucht (Rudolf et al., 2008). Dort wurde die Hypothese geäußert, dass inhomogene Drusen ihre Konfiguration ebenfalls durch Migration des Pigmentepithels erhalten, insofern, dass sich Zellen des RPE im Drusenmaterial finden. Bei der Durchsicht der entsprechenden Fälle ergab sich, dass in einigen Fällen tatsächlich ebenfalls eine Hyperreflektivität in der SD-OCT-Bildgebung vorhanden war. Dies könnte für die Theorie sprechen, dass inhomogene Drusen durch RPE-Zellmigration entstehen. Allerdings würden in diesem Fall RPE-Zellen nicht in die innenliegenden Netzhautschichten migrieren, sondern in die andere Richtung, also unterhalb des RPE. Eine andere Möglichkeit ist, dass es sich bei dem inhomogenen Material um Makrophagen handelt. Ähnliche Ergebnisse zeigt eine Untersuchung von Bonnet et al., die in Fällen von klinisch bereits manifester GA ähnliche Konfigurationen in der SD-OCT-Bildgebung fanden wie in der vorliegenden Arbeit. Sie werden dort als „Hyperreflective Pyramidal Structures“ bezeichnet und ähneln in ihrem Aussehen vielen unserer Befunde (Bonnet et al., 2014). Die Autoren schlagen für diese Drusenform die Bezeichnung „Ghost Drusen“ vor, da sie in bereits atrophischen Arealen auftraten. In ihrer Studie beschreiben Bonnet et al. die Läsionen als pyramiden- oder domförmig aussehende spitz zulaufende Drusen, die häufig eine inhomogene Binnenreflektivität zeigen. Auch sie beobachteten teilweise Hyperreflektivität an der Drusenspitze oder knapp oberhalb der Drusen. Sie postulieren, dass diese Art von Drusen evtl. mit weichen Drusen übereinstimmen, die sich gerade in der Regression befinden. Bei der Korrelation mit Multicolor-Aufnahmen fanden die Autoren meist grünlich erscheinende Ablagerungen. Eine echte Fundusfotographie war nicht verfügbar. Diese Aufnahmetechnik könnte evtl. dazu geführt haben, dass kristalline Ablagerungen nicht als helle glitzernde Ablagerungen wahrgenommen werden. In unserer Arbeit wurde die Visucam verwendet, die mit Blitzlicht arbeitet. Der HRA arbeitet dagegen mit einem Laser. Durch die fehlende Helligkeit des Blitzlichtes könnten kristalline Ablagerungen so also ggf. als nicht so hell wahrgenommen werden wie in der Fundusfotographie mit der Visucam. In unserem Studiendesign wurden zwar Patienten mit zentraler GA (500 µm um die

Fovea) ausgeschlossen, nicht zentrale Atrophie war aber kein Ausschlusskriterium, da in der AREDS-Klassifikation eine nicht-zentrale Atrophie nicht als GA im Sinne einer späten AMD gilt. Daher ist es möglich, dass auch bei unseren Patienten atrophische Areale vorliegen. In der neuen Klassifikation nach Ferris et al. wird mittlerweile das Vorliegen jeglicher GA als Spätform gewertet. Auch wir fanden ähnlich konfigurierte Drusen. Daher kann nicht sicher ausgeschlossen werden, ob es sich bei den grünlich erscheinenden Ablagerungen nicht evtl. auch um kristalline Ablagerungen handelt. Die Ergebnisse ähneln im Vergleich denen, die von Bonnet et al. bei später AMD gefunden wurden. Man kann daher vermuten, dass es sich bei den bei uns untersuchten Arealen ggf. um nicht zentrale GA handelt.

Die Übereinstimmung der beiden Reader lag bei der ersten Auswertung im „mittelmäßigen“ Bereich, bei der zweiten Auswertung lag die Übereinstimmung im „guten“ Bereich. Die Übereinstimmung zwischen der ersten und der zweiten Auswertung lag bei beiden Readern im Bereich „guter“ Übereinstimmung, so dass man in diesem Fall von guter Reproduzierbarkeit der Ergebnisse ausgehen kann.

Hyperreflektivität

In insgesamt 64,6 % der Fälle wurde auch bei den kristallinen Ablagerungen eine auffällige Hyperreflektivität in der SD-OCT-Bildgebung gefunden. Dies spricht dafür, dass kristalline Drusen ebenfalls mit RPE-Zellmigration assoziiert sein könnten. Wie oben bereits erwähnt, gibt es vermutlich auch einen Zusammenhang zwischen der Entstehung inhomogener Drusen und RPE-Zellen; inhomogene Drusen fanden sich häufig im Zusammenhang mit kristallinen Ablagerungen.

Die Übereinstimmung von Reader1 und Reader2 lag bei der zweiten Auswertung mit einem Kappa-Wert von $\kappa=0,619$ in einem Bereich „guter“ Übereinstimmung. Die Intra-Reader-Übereinstimmung der Reader beim Vergleich der ersten und der zweiten Auswertung lag bei beiden Readern im Bereich einer „schwachen“ Übereinstimmung. In der ersten Auswertung lag die Übereinstimmung von Reader1 und Reader2 ebenfalls im Bereich „schwacher“ Übereinstimmung. Die Ergebnisse sind in diesem Fall bei beiden Readern als nur bedingt reproduzierbar einzustufen. Hier liegt offenbar ein Lerneffekt bei beiden Readern vor.

Korrelation beider Merkmale

Bei der Korrelation der beiden Merkmale ergibt sich weder vor noch nach der Gruppierung ein statistischer Hinweis auf Abhängigkeit. Dies könnte auf die geringe Fallzahl zurückzuführen sein, die die Aussagekraft dieser Auswertung einschränkt und keine repräsentative Aussage zulässt. In Betracht zu ziehen ist allerdings auch, dass tatsächlich kein statistischer Zusammenhang zwischen Drusen und Hyperreflektivität bei kristallinen Ablagerungen besteht.

4.5 Korrelation beider Bildmodalitäten

Hyperpigmentierungen

Für diese Auswertungen wurden nur die FAF-HRA-Aufnahmen verwendet und nicht die Visucam-Aufnahmen aufgrund der eindeutig niedrigeren Anzahl der Kategorie „nicht beurteilbar“ im Vergleich zu den FAF-VC-Aufnahmen (8 bei den FAF-HRA-Aufnahmen vs. 40 bei den FAF-VC-Aufnahmen). Gründe hierfür sind in Kapitel 4.3 zu finden. Bei der Korrelation der beiden Verfahren wurde jeweils auch eine Kreuztabelle angefertigt und ein Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Für die kristallinen Ablagerungen wurde eine Korrelation beider Bildmodalitäten aufgrund der geringen Fallzahl nicht durchgeführt.

FAF und Drusen

Bei dieser Kreuztabelle (Tab. 10) konnte eine statistische Abhängigkeit beider Merkmale nachgewiesen werden ($p < 0,001$). Am häufigsten fand sich die Kombination aus erhöhtem FAF-Signal und „homogene Druse“ (71 Fälle). Dies lässt sich erklären mit der Hypothese, dass Hyperpigmentierungen häufig mit homogenen Drusen assoziiert sind und außerdem mit einem erhöhten Signal in der Fundusautofluoreszenz einhergehen. Die Abhängigkeit der beiden Merkmale gründet sich im Wesentlichen auf die Kombinationen aus normalem Fundusautofluoreszenz-Signal und „homogener Druse“. Bei der Auswertung ergaben sich weniger Fälle als statistisch zu erwarten war (9 Fälle vs. 15,6 Fälle). Dies ist aus klinischer Sicht nachvollziehbar, denn die Annahme, dass Hyperpigmentierungen mit Drusen assoziiert sind und gleichzeitig in der

Fundusautofluoreszenz ein erhöhtes Signal hervorrufen, spricht dafür, dass bei einem normalen Signal in der Autofluoreszenz auch weniger wahrscheinlich eine Druse im SD-OCT vorhanden ist. Wie die Auswertung aber bis hierher gezeigt hat, gibt es auch Fälle, in denen eine Hyperpigmentierung nicht mit einer Druse einhergeht. Möglich ist hier, dass eine Druse bestanden hat und diese im Verlauf der Erkrankung wieder verschwunden ist. Das zweite Feld, das für die statistische Abhängigkeit bei dieser Tabelle verantwortlich ist, ist die Kombination aus normalem Fundusautofluoreszenz-Signal und „keiner Druse“ (12 Fälle vs. 5,4 Fälle). Hier wurde die Kombination also öfter detektiert als statistisch erwartet war. Dieser Zusammenhang ist aus klinischer Sicht ebenfalls nachvollziehbar. Bei einem normalen Signal in der Fundusautofluoreszenz ist zunächst davon auszugehen, dass an dieser Stelle keine Druse vorhanden ist. Das nächste Feld, das für die statistische Abhängigkeit zuständig ist, ist die Kombination aus erhöhtem FAF-Signal und „keine Druse“: hier gab es weniger Fälle als statistisch erwartet (13 Fälle vs. 21,2). Auch dieser Zusammenhang ist klinisch nachvollziehbar, da im Falle eines erhöhten Signals in der Autofluoreszenz von einer Hyperpigmentierung auszugehen ist, die wiederum oftmals mit einer Druse vergesellschaftet ist. Das letzte Feld, das in dieser Tabelle zur statistischen Abhängigkeit der beiden Merkmale beiträgt, ist die Kombination von erniedrigtem FAF-Signal und „inhomogene Druse“. Hier fanden sich mehr Fälle als statistisch zu erwarten (7 Fälle vs. 2,5 Fälle). Vergleicht man dieses Ergebnis mit der Auswertung der kristallinen Ablagerungen, ergibt sich ein ähnliches Schema: auch dort wurde häufig ein erniedrigtes FAF-Signal und das Merkmal „inhomogene Druse“ gemeinsam gefunden. Es scheint daher einen Zusammenhang zwischen dem erniedrigten Signal in der Autofluoreszenz und der Binnenreflektivität der Druse zu geben, die sich an dieser Stelle im SD-OCT-Schnitt findet. Insgesamt muss auch hier kritisch betrachtet werden, dass die Fallzahlen in den statistisch relevanten Feldern relativ gering sind. Daher ist die Aussagekraft hier nur bedingt gegeben.

FAF und Hyperreflektivität

Wie oben bereits beschrieben, wurde auch hier eine Kreuztabelle angefertigt und der Chi-Quadrat-Test durchgeführt (Tab. 11). Dabei ergab sich eine statistische Abhängigkeit der beiden Merkmale ($p=0,027$). Am häufigsten ergab sich die Kombination aus erhöhtem FAF-Signal und „Hyperreflektivität (auch) oberhalb der Bande4“. Dies

lässt sich erklären durch die Annahme, dass eine Hyperreflektivität durch eine Migration von RPE-Zellen entsteht, die wiederum ein Korrelat in der SD-OCT-Bildgebung in Form von Hyperreflektivität haben. Das erhöhte Signal in der Autofluoreszenz kommt ebenfalls durch die RPE-Zellen zustande. Die statistische Abhängigkeit in dieser Tabelle gründet sich im Wesentlichen auf zwei Felder: zum einen auf die Kombination aus normalem Fundusautofluoreszenz-Signal und „Hyperreflektivität (auch) oberhalb der Bande4“. Hier gab es in der Auswertung weniger Fälle, als statistisch erwartet war (7 Fälle vs. 14,0 Fälle). Eine Erklärung wäre, dass Hyperpigmentierungen, wie oben bereits erwähnt, durch Migration von RPE-Zellen entstehen. Daher ist es nicht verwunderlich, dass bei einem normalen Signal in der Autofluoreszenz weniger Hyperreflektivität beobachtet wird. Das zweite Feld, das für die statistische Abhängigkeit in dieser Kreuztabelle sorgt, ist die Kombination von „normalem FAF-Signal und „keiner auffälligen Hyperreflektivität“. Hier fanden sich mehr Fälle, als statistisch erwartet war (7 Fälle vs. 3,7 Fälle). Auch das lässt sich mit der obigen Ausführung erklären. Bei einem normalen Signal in der Autofluoreszenz ist es nicht verwunderlich, dass mehr Fälle von „keiner Hyperreflektivität“ auftreten. Auch in diesem Fall sind die Fallzahlen in den Feldern, die statistisch relevant sind, relativ klein. Daher ist auch hier die Aussagekraft der Tabelle eingeschränkt.

Kristalline Ablagerungen

FAF und Drusen

Bei dieser Auswertung wurden sowohl für die Korrelation für Drusen mit den FAF-HRA- als auch für die FAF-Visucam-Aufnahmen erarbeitet. Hier wurden sowohl die Ergebnisse des HRA als auch der Visucam untersucht, da bei der Auswertung der kristallinen Ablagerungen bei beiden Verfahren nur wenige Fälle als „nicht beurteilbar“ gewertet wurden und daher keine eindeutige Tendenz zu einem der beiden Verfahren gegeben war, im Gegensatz zu der Auswertung der Hyperpigmentierungen, wo der Unterschied von 8 Fällen beim HRA zu 40 Fällen bei der Visucam gegeben war. Es ergab sich in beiden Fällen ein Hinweis auf Abhängigkeit zwischen den beiden Merkmalen ($p=0,022$ bei FAF-HRA und $p=0,006$ bei FAF-Visucam). Bei beiden Auswertungen war die Kombination aus erniedrigtem FAF-Signal und „inhomogene Druse“ am häufigsten ($n=17$ bei FAF-HRA und $n=15$ bei FAF-Visucam). Da-

durch lassen sich auch die bisherigen Ausführungen weiter bestätigen, die die Vermutung eines frühen Stadiums der geographischen Atrophie hinter den kristallinen Ablagerungen aufkommen ließen (siehe Kapitel 4.3 und 4.4). Allerdings bleibt die Aussagekraft bei der geringen Fallzahl eingeschränkt.

FAF und Hyperreflektivität

Auch hier wurden sowohl für die FAF-HRA- als auch für die FAF-Visucam-Aufnahmen Kreuztabellen angefertigt und der exakte Fisher-Test durchgeführt. In beiden Fällen ergab sich kein Hinweis auf eine statistische Abhängigkeit der beiden Merkmale ($p=0,700$ bei FAF-HRA und $p=0,645$ bei FAF-Visucam). Dieses Ergebnis könnte natürlich dadurch zustande kommen, dass tatsächlich keine Abhängigkeit zwischen den beiden Merkmalen besteht. Man sollte allerdings bedenken, dass die Fallzahlen sehr klein und daher wenig aussagekräftig sind.

4.6 Klinische Relevanz

Die klinische Relevanz dieser Arbeit besteht darin, genauere Einblicke in die Prävalenz, topographische Verteilung, Morphologie und Darstellung von Hyperpigmentierungen und kristallinen Ablagerungen zu gewährleisten. Wie in dieser Arbeit bereits beschrieben, sind Hyperpigmentierungen ein Hochrisikomerkmale für die Entstehung einer Spätform der AMD und daher von großer klinischer Relevanz für die engmaschigere Kontrolle von Patienten, die dieses Merkmal tragen. Die Untersuchung der topographischen Verteilung zeigt eine eindeutige Konzentrierung der Hyperpigmentierungen auf die zentralen Anteile der Netzhaut, also die Fovea und die direkt benachbarten Areale. Bei der klinischen Untersuchung von AMD-Patienten sollte daher ein verstärktes Augenmerk auf diese Anteile gelegt werden, um Veränderungen frühzeitig zu erkennen. Durch die engmaschigere Kontrolle kann ggf. eine früher einsetzende Behandlung der AMD gewährleistet werden. Kristalline Ablagerungen und ihre Bedeutung für die AMD sind bis heute nicht ausreichend untersucht und es gibt kaum wissenschaftliche Arbeiten über diese Läsionen. In dieser Arbeit ergeben sich Hinweise darauf, dass kristalline Ablagerungen in der Genese der geographischen

Atrophie eine Rolle spielen. Dies müsste durch weitere Untersuchungen weiter belegt werden und könnte so bei der früheren Detektion einer GA eine Rolle spielen.

4.7 Schlussfolgerungen

Hyperpigmentierungen gelten heutzutage als Hochrisiko-Faktor für die Konversion einer intermediären Form der AMD in eine Spätform. Wie genau Hyperpigmentierungen entstehen, ist nicht ausreichend geklärt. Die Untersuchungen dieser Arbeit sind vereinbar mit bereits in der Vergangenheit entwickelten Hypothesen zur Pathogenese von Hyperpigmentierungen, nämlich der Migration von RPE-Zellen, der Migration von Zellen, die zuvor Melanin phagozytiert haben oder der Migration von Mikrogliazellen. Diese Arbeit zeigte, dass im Fundusfoto sichtbare Hyperpigmentierungen vor allem mit einem erhöhten Signal in der FAF-Bildgebung einhergehen. Die Korrelate von Hyperpigmentierungen in der SD-OCT-Bildgebung sind bisher ebenfalls nur in wenigen Arbeiten untersucht worden. Die Ergebnisse decken sich teilweise mit den Ergebnissen in dieser Arbeit. In einer Vielzahl der Fälle wurde eine Korrelation zwischen Hyperpigmentierungen und Drusen im SD-OCT-Schnitt gefunden, was die Annahme unterstützt, dass Hyperpigmentierungen oftmals mit weichen Drusen einhergehen. Des Weiteren zeigt sich eine Korrelation zwischen Hyperpigmentierungen und Hyperreflektivität im SD-OCT-Schnitt, die dafür spricht, dass Hyperpigmentierungen durch Migration von RPE-Zellen entstehen.

Kristalline Ablagerungen sind bisher nur wenig untersuchte Entitäten im Rahmen der AMD. Die Ergebnisse dieser Arbeit deuten darauf hin, dass kristalline Ablagerungen bei der Regression von Drusen und der Entstehung von geographischer Atrophie eine Rolle spielen. Durch die geringe Fallzahl in dieser Arbeit ist die Aussagekraft im Hinblick auf kristalline Ablagerungen nur bedingt aussagekräftig.

4.8 Ausblick

Mit Hilfe hochauflösender neuer Bildgebungsmodalitäten wird es in Zukunft einfacher sein, frühe Läsionen der AMD besser detektieren zu können und so ein genaueres Screening von Patienten zu ermöglichen, die für eine engmaschigere Kontrolle im Rahmen ihrer AMD-Erkrankung in Frage kommen sollten. Außerdem wird momentan im MODIAMD-Verbund ein Software-Tool entwickelt, mit dessen Hilfe die automati-

sche Registrierung (multimodal und longitudinal) sowie Detektion von Biomarkern wie Hyperpigmentierungen und Drusen – basierend auf den Ergebnissen der manuellen Auswertung - erreicht werden soll.

Die MODIAMD-Studie war als prospektive Studie angelegt und hat im Herbst 2014 ihren Drei-Jahres-Abschluss gefunden. Anhand dieser Studie hoffen wir, neue Erkenntnisse über die Veränderungen und Entwicklungen am Augenhintergrund der Patienten zu erkennen und ggf. mit Hilfe unserer Analysen gefährdete Patienten in Zukunft besser und schneller detektieren zu können und diese enghemmer zu überwachen, um eine Konversion in eine der Spätformen frühzeitig zu erkennen. Die Auswertung der longitudinalen Daten hat bereits begonnen. Mittels des anhand der MODIAMD-Studie entwickelten Software-Tools zur Auswertung der erfassten Bilder und Verläufe können sehr große Anzahlen an Augen verarbeitet werden. Zur weiteren Einschätzung der untersuchten Risikofaktoren werden in Zukunft größere Patientenzahlen erforderlich sein. Bisher werden Patienten mit früher AMD nur bei bestimmten erfüllten Kriterien mit AREDS-Vitaminen behandelt, ansonsten gibt es derzeit keine etablierte Therapie für die frühen Stadien der AMD. Es gibt allerdings Studien zur Verwendung von Eculizumab, das laut erster Ergebnisse in der Lage war, die Drusenfläche um bis zu 50 % zu reduzieren (Garcia Filho et al., 2014). Aufgrund des demographischen Wandels und den daraus resultierenden steigenden Patientenzahlen wird aller Voraussicht nach in Zukunft verstärkt an Therapieansätzen geforscht werden.

5. Zusammenfassung

Hyperpigmentierungen gelten mittlerweile als Hochrisiko-Merkmal für die Entstehung einer Spätform der altersabhängigen Makuladegeneration (AMD). Dennoch sind Hyperpigmentierungen bis heute unzureichend untersucht und verstanden. Es gibt in früheren Arbeiten Hinweise darauf, dass es sich hierbei um Zellen des retinalen Pigmentepithels (RPE) handelt, die in die äußeren Netzhautschichten migrieren. Histologische Belege für diese Hypothese gibt es derzeit noch nicht. Hinweise, die für diese Hypothese sprechen, sind Fundusautofluoreszenz-Aufnahmen, die ein erhöhtes Signal zeigen, das mit den Hyperpigmentierungen korreliert, sowie Befunde der optischen Kohärenztomographie (OCT), in denen eine fokale Hyperreflektivität mit funduskopischen Hyperpigmentierungen korreliert werden konnten. Kristalline Ablagerungen treten im Rahmen der AMD auf, sind bisher aber in diesem Zusammenhang nur wenig untersucht und verstanden. Es gibt Vermutungen, dass es sich um kalzifizierte Drusen handelt und dass sie in der Genese der geographischen Atrophie eine Rolle spielen.

In dieser Arbeit wurden Daten aus der MODIAMD-Studie (*Molekulare Diagnostik der AMD*) untersucht. In der MODIAMD-Studie wurden 100 Patienten mit frühem bzw. intermediärem Krankheitsbild der AMD an mindestens einem Auge erfasst. Es wurden Aufnahmen mit verschiedenen Bildmodalitäten durchgeführt (u.a. Fundusfotographie, Fundusautofluoreszenz und Spectral Domain-OCT-Aufnahmen (SD-OCT) mit der Carl-Zeiss-Visucam und dem Heidelberg-Retina-Angiographen). In dieser Auswertung wurden die Bilder der Baseline-Untersuchung überlagert und die Korrelation von funduskopischen Hyperpigmentierungen und kristallinen Ablagerungen in anderen Bildgebungen untersucht.

Bei der Betrachtung der Studienpopulation der MODIAMD-Studie ergab sich, dass Hyperpigmentierungen in 50 % der Augen mit intermediärer AMD bei Erstuntersuchung vorlagen. Die Prävalenz von Hyperpigmentierungen in Augen mit nicht später AMD scheint unabhängig vom Alter zu sein. Kristalline Ablagerungen fanden sich in lediglich 6 % der Fälle.

Bei der topographischen Verteilung der Hyperpigmentierungen fiel eine deutliche Fokussierung auf den zentralen Netzhautbereich auf: In den zentralen Feldern des

ETDRS-Gitters zeigten sich in 73-92 % der untersuchten Augen Hyperpigmentierungen, während in den äußeren Feldern nur in 25 % der untersuchten Augen Hyperpigmentierungen auftraten.

In dieser Arbeit wurde des Weiteren nach Korrelaten von Hyperpigmentierungen und kristallinen Ablagerungen in weiteren Bildgebungsmodalitäten gesucht. Hierzu wurden Fundusfotos mit Fundusautofluoreszenz-Aufnahmen und SD-OCT-Schnitten korreliert, um die Zusammenhänge zu untersuchen.

Hier fand sich in 61 % der Fälle eine Korrelation zwischen Hyperpigmentierungen im Fundusfoto und einem erhöhten Signal in der Fundusautofluoreszenz. Außerdem fand sich in den SD-OCT-Schnitten in 78 % eine auffällige Hyperreflektivität, sowie eine Korrelation zwischen Hyperpigmentierungen und Drusen in 77 % der Fälle. Die Ergebnisse deuten also auf einen Zusammenhang zwischen Drusen und der Entstehung von Hyperpigmentierungen hin und bestärken Untersuchungen, die ein erhöhtes FAF-Signal als Korrelat von Hyperpigmentierungen gefunden haben.

Bei der Betrachtung der kristallinen Ablagerungen ergab sich in 61 % der Fälle eine Korrelation mit einem erniedrigten Fundusautofluoreszenz-Signal sowie eine Korrelation zwischen kristallinen Ablagerungen und inhomogenen Drusen in 77 % der Fälle. Die Zusammenschau der Ergebnisse und der Vergleich mit anderen Arbeiten lässt die Vermutung zu, dass kristalline Ablagerungen eine Rolle bei der Regression von Drusen und in der Entstehung der geographischen Atrophie spielen.

Beide Entitäten sind, wie oben bereits erwähnt, bisher nur unzureichend untersucht und verstanden. Daher sind weitere Untersuchungen erforderlich, um eine genaue Aussage über die Bedeutung für die Progression der AMD tätigen zu können. Mit den hier beschriebenen Ergebnissen konnten bereits bestehende Hypothesen unterstützt werden und das Auftreten von Hyperpigmentierungen vor allem auf dem zentralen Bereich der Netzhaut darlegen. Letztendlich erhoffen wir uns, klinisch relevante Schlüsse aus den Untersuchungen ziehen zu können, um Untersuchungstechniken zu optimieren und Hochrisiko-Patienten früher zu erkennen und besser behandeln zu können.

6. Literaturverzeichnis

Age-Related Eye Disease Study Research G. The age-related eye disease study system for classifying age-related macular degeneration from stereoscopic color fundus photographs: the age-related eye disease study report number 6. *Am J Ophthalmol* 2001a; 132: 668-681

Age-Related Eye Disease Study Research G. 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* 2001b; 119: 1417-1436

Age-Related Eye Disease Study Research G. The age-related eye disease study severity scale for age-related macular degeneration: Areds report no. 17. *Arch Ophthalmol* 2005a; 123: 1484-1498

Age-Related Eye Disease Study Research G. A simplified severity scale for age-related macular degeneration: Areds report no. 18. *Arch Ophthalmol* 2005b; 123: 1570-1574

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

American National Standards Institute. American national standard for the safe use of lasers: ANSI Z136.1. Laser Institute of America, Orlando, Florida. 2000

Anderson DH, Mullins RF, Hageman GS, Johnson LV. A role for local inflammation in the formation of drusen in the aging eye. *Am J Ophthalmol* 2002; 134: 411-431

Augood CA, Vingerling JR, de Jong PT, 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

Ayata A, Tatlipinar S, Unal M, Ersanli D, Bilge AH. Autofluorescence and OCT features of Bietti's crystalline dystrophy. *Br J Ophthalmol* 2008; 92: 718-720

Baumüller S, Charbel Issa P, Scholl HP, Schmitz-Valckenberg S, Holz FG. Outer retinal hyperreflective spots on spectral-domain optical coherence tomography in macular telangiectasia type 2. *Ophthalmology* 2010; 117: 2162-2168

Bearely S, Cousins SW. Fundus autofluorescence imaging in age-related macular degeneration and geographic atrophy. *Adv Exp Med Biol* 2010; 664: 395-402

Bhutto I, Luty G. Understanding age-related macular degeneration (AMD): relationships between the photoreceptor/retinal pigment epithelium/Bruch's membrane/choriocapillaris complex. *Mol Aspects Med* 2012; 33: 295-317

Bindewald A, Jorzik JJ, Loesch A, Schutt F, Holz FG. Visualization of retinal pigment epithelial cells in vivo using digital high-resolution confocal scanning laser ophthalmoscopy. *Am J Ophthalmol* 2004; 137: 556-558

Bindewald A, Jorzik JJ, Roth F, Holz FG. cSLO digital fundus autofluorescence imaging. *Ophthalmologie* 2005; 102: 259-264

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

Björnsson OM, Syrdalen P, Bird AC, Peto T, Kinge B. The prevalence of age-related maculopathy (ARM) in an urban Norwegian population: the Oslo Macular study. *Acta Ophthalmol Scand* 2006; 84: 636-641

Bonnet C, Querques G, Zerbib J, Oubraham H, Garavito RB, Puche N, Souied EH. Hyperreflective Pyramidal Structures on Optical Coherence Tomography in Geographic Atrophy Areas. *Retina* 2014; 34: 1524-1530

Bressler NM, Bressler SB, Seddon JM, Gragoudas ES, Jacobson LP. Drusen characteristics in patients with exudative versus non-exudative age-related macular degeneration. *Retina* 1988; 8: 109-114

Bressler NM, Silva JC, Bressler SB, Fine SL, Green WR. Clinicopathologic correlation of drusen and retinal pigment epithelial abnormalities in age-related macular degeneration. 1994. *Retina* 2005; 25: 130-142

Bressler SB, Maguire MG, Bressler NM, Fine SL. Relationship of drusen and abnormalities of the retinal pigment epithelium to the prognosis of neovascular macular degeneration. The Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol* 1990; 108: 1442-1447

Burk R. *Bildgebung: Vergleich der Messprinzipien. Glaukom 2007 - Die Papille beim Glaukom*; Krieglstein G, Hrsg. Springer. 2007; 29–36

Cachulo L, Silva R, Fonseca P, Pires I, Carvajal-Gonzalez S, Bernardes R, Cunha-Vaz JG. Early Markers of Choroidal Neovascularization in the Fellow Eye of Patients with Unilateral Exudative Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmologica* 2011; 225: 144-149

Cao S, Ko A, Partanen M, Pakzad-Vaezi K, Merkur AB, Albani DA, Kirker AW, Wang A, Cui JZ, Forooghian F, Matsubara JA. Relationship between systemic cytokines and complement factor H Y402H polymorphism in patients with dry age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2013; 156: 1176-1183

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

- Charbel Issa P, Gillies MC, Chew EY, Bird AC, Heeren TF, Peto T, Holz FG, Scholl HP. Macular telangiectasia type 2. *Prog Retin Eye Res* 2013; 34: 49-77
- Christenbury JG, Folgar FA, O'Connell RV, Chiu SJ, Farsiu S, Toth CA. Progression of intermediate age-related macular degeneration with proliferation and inner retinal migration of hyperreflective foci. *Ophthalmology* 2013; 120: 1038-1045
- Cohen SY, Dubois L, Tadayoni R, Delahaye-Mazza C, Debibie C, Quentel G. Prevalence of reticular pseudodrusen in age-related macular degeneration with newly diagnosed choroidal neovascularisation. *Br J Ophthalmol* 2007; 91: 354-359
- Curcio CA, Johnson M, Huang JD, Rudolf M. Aging, age-related macular degeneration, and the response-to-retention of apolipoprotein B-containing lipoproteins. *Prog Retin Eye Res* 2009; 28: 393-422
- 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
- Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft. Supplements in age-related macular degeneration : Recommendations by the German Ophthalmological Society, the German Retina Society and the German Professional Association of Ophthalmologists - October 2014. *Ophthalmologe* 2015; 112: 35-40
- Donders FC. Beiträge zur pathologischen Anatomie des Auges. *Archiv für Ophthalmologie* 1855; 1:: 106-118
- Drenser K, Sarraf D, Jain A, Small KW. Crystalline retinopathies. *Surv Ophthalmol* 2006; 51: 535-549
- Drexler W, Morgner U, Kartner FX, Pitris C, Boppart SA, Li XD, Ippen EP, Fujimoto JG. In vivo ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Opt Lett* 1999; 24: 1221-1223
- Drexler W. Ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *J Biomed Opt* 2004; 9: 47-74
- Edwards AO, Ritter R, 3rd, Abel KJ, Manning A, Panhuysen C, Farrer LA. Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration. *Science* 2005; 308: 421-424
- Ferris FL, Davis MD, Clemons TE, Lee LY, Chew EY, Lindblad AS, Milton RC, Bressler SB, Klein R. A simplified severity scale for age-related macular degeneration: AREDS Report No. 18. *Arch Ophthalmol* 2005; 123: 1570-1574
- Ferris FL, 3rd, Fine SL, Hyman L. Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1984; 102: 1640-1642
- Ferris FL, 3rd, Wilkinson CP, Bird A, Chakravarthy U, Chew E, Csaky K, Sadda SR. Clinical classification of age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2013; 120: 844-851

Finger RP, Fleckenstein M, Scholl HP, Holz FG. Therapeutic anti-VEGF in ophthalmology: physiopathology and treatment of age-related macular degeneration. *Pharm Unserer Zeit* 2007; 36: 424-430

Finger RP, Bertram B, Wolfram C, Holz FG. Blindness and visual impairment in Germany: a slight fall in prevalence. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109: 484-489

Finger RP, Wu Z, Luu CD, Kearney F, Ayton LN, Lucci LM, Hubbard WC, Hageman JL, Hageman GS, Guymer RH. Reticular Pseudodrusen: A Risk Factor for Geographic Atrophy in Fellow Eyes of Individuals with Unilateral Choroidal Neovascularization. *Ophthalmology* 2014; 121: 1252-1256

Fleckenstein M, Charbel Issa P, Helb HM, Schmitz-Valckenberg S, Finger RP, Scholl HP, 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

Folgar FA, Chow JH, Farsiu S, Wong WT, Schuman SG, O'Connell RV, Winter KP, Chew EY, Hwang TS, Srivastava SK, Harrington MW, Clemons TE, Toth CA. Spatial correlation between hyperpigmentary changes on color fundus photography and hyperreflective foci on SDOCT in intermediate AMD. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53: 4626-4633

Friedman DS, O'Colmain BJ, Munoz B, Tomany SC, McCarty C, de Jong PT, Nemesure B, Mitchell P, Kempen J. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 564-572

Garcia Filho CA, Yehoshua Z, Gregori G, Nunes RP, Penha FM, Moshfeghi AA, Zhang K, Feuer W, Rosenfeld PJ. Change in drusen volume as a novel clinical trial endpoint for the study of complement inhibition in age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2014; 45: 18-31

Gliem M, Zaeytijd JD, Finger RP, Holz FG, Leroy BP, Charbel Issa P. An update on the ocular phenotype in patients with pseudoxanthoma elasticum. *Front Genet* 2013; 4: 14

Göbel A. Progression und Symmetrie der geographischen Atrophie bei altersabhängiger Makuladegeneration – Untersuchungen mittels digitaler cSLO - Fundusautofluoreszenz. Inaugural-Dissertation; Universität Bonn
2010

Green WR, Key SN, 3rd. Senile macular degeneration: a histopathologic study. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1977; 75: 180-254

Green WR, Enger C. Age-related macular degeneration histopathologic studies. The 1992 Lorenz E. Zimmerman Lecture. *Ophthalmology* 1993; 100: 1519-1535

Green WR. Histopathology of age-related macular degeneration. *Mol Vis* 1999; 5: 27

- Grouven BR, Ziegler A, Lange S. Der Kappa-Koeffizient. *Dtsch Med Wochenschr* 2007; 132: 65-68
- Gupta N, Brown KE, Milam AH. Activated microglia in human retinitis pigmentosa, late-onset retinal degeneration, and age-related macular degeneration. *Exp Eye Res* 2003; 76: 463-471
- Hageman GS, Mullins RF. Molecular composition of drusen as related to substructural phenotype. *Mol Vis* 1999; 5: 28
- Hageman GS, Luthert PJ, Victor Chong NH, Johnson LV, Anderson DH, Mullins RF. An integrated hypothesis that considers drusen as biomarkers of immune-mediated processes at the RPE-Bruch's membrane interface in aging and age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res* 2001; 20: 705-732
- Hageman GS, Anderson DH, Johnson LV, Hancox LS, Taiber AJ, Hardisty LI, Hageman JL, Stockman HA, Borchardt JD, Gehrs KM, Smith RJ, Silvestri G, Russell SR, Klaver CC, Barbazetto I, Chang S, Yannuzzi LA, Barile GR, Merriam JC, Smith RT, Olsh AK, Bergeron J, Zernant J, Merriam JE, Gold B, Dean M, Allikmets R. A common haplotype in the complement regulatory gene factor H (HF1/CFH) predisposes individuals to age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 7227-7232
- Haines JL, Hauser MA, Schmidt S, Scott WK, Olson LM, Gallins P, Spencer KL, Kwan SY, Noureddine M, Gilbert JR, Schmetz-Boutaud N, Agarwal A, Postel EA, Pericak-Vance MA. Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration. *Science* 2005; 308: 419-421
- Hammond CJ, Webster AR, Snieder H, Bird AC, Gilbert CE, Spector TD. Genetic influence on early age-related maculopathy: A twin study. *Ophthalmology* 2002; 109: 730-736
- Helb HM, Charbel Issa P, Fleckenstein M, Schmitz-Valckenberg S, Scholl HP, Meyer CH, Eter N, Holz FG. Clinical evaluation of simultaneous confocal scanning laser ophthalmoscopy imaging combined with high-resolution, spectral-domain optical coherence tomography. *Acta Ophthalmol* 2010; 88: 842-849
- Herrmann P, Holz FG, Charbel Issa P. Etiology and pathogenesis of age-related macular degeneration. *Ophthalmologe* 2013; 110: 377-387; quiz 388-379
- Ho J, Witkin AJ, Liu J, Chen Y, Fujimoto JG, Schuman JS, Duker JS. Documentation of intraretinal retinal pigment epithelium migration via high-speed ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2011; 118: 687-693
- Holz FG, Wolfensberger TJ, Piguet B, Minassian D, Bird AC. Macular drusen. Changes in the retinal pigment epithelium and angiographic characteristics as prognostic markers. *Ophthalmologe* 1994; 91: 735-740
- Holz FG, Bellmann C, Rohrschneider K, Burk RO, Volcker HE. Simultaneous confocal scanning laser fluorescein and indocyanine green angiography. *Am J Ophthalmol* 1998; 125: 227-236

Holz FG, Schuett F, Pauleikhoff D, Bird AC, Spaide R, Hrsg.: Altersabhängige Makuladegeneration. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag: 2004; 33-49

Holz FG, Strauss EC, Schmitz-Valckenberg S, van Lookeren Campagne M. Geographic Atrophy: Clinical Features and Potential Therapeutic Approaches. *Ophthalmology* 2014; 121: 1079-1091

Holz FG, Bindewald A, Schmitz-Valckenberg S, Eter N, Scholl HP. Neue Entwicklungen in der Therapie der altersabhängigen Makuladegeneration. *Dtsch Arztebl* 2006; 103: 482-487

Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, Hee MR, Flotte T, Gregory K, Puliafito CA, et al. Optical coherence tomography. *Science* 1991; 254: 1178-1181

Jain N, Farsiu S, Khanifar AA, Bearely S, Smith RT, Izatt JA, Toth CA. Quantitative comparison of drusen segmented on SD-OCT versus drusen delineated on color fundus photographs. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51: 4875-4883

Jaissle GB, May CA, van de Pavert SA, Wenzel A, Claes-May E, Giessl A, Szurman P, Wolfrum U, Wijnholds J, Fischer MD, Humphries P, Seeliger MW. Bone spicule pigment formation in retinitis pigmentosa: insights from a mouse model. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010; 248: 1063-1070

Joachim N, Mitchell P, Kifley A, Rochtchina E, Hong T, Wang JJ. Incidence and progression of geographic atrophy: observations from a population-based cohort. *Ophthalmology* 2013; 120: 2042-2050

Johnson LV, Ozaki S, Staples MK, Erickson PA, Anderson DH. A potential role for immune complex pathogenesis in drusen formation. *Exp Eye Res* 2000; 70: 441-449

Jonasson F, Arnarsson A, Sasaki H, Peto T, Sasaki K, Bird AC. The prevalence of age-related maculopathy in iceland: Reykjavik eye study. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 379-385

Khanifar AA, Koreishi AF, Izatt JA, Toth CA. Drusen ultrastructure imaging with spectral domain optical coherence tomography in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2008; 115: 1883-1890

Klaver CC, Wolfs RC, Vingerling JR, Hofman A, de Jong PT. Age-specific prevalence and causes of blindness and visual impairment in an older population: the Rotterdam Study. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 653-658

Klaver CC, Van Leeuwen R, Vingerling JR, PTVM DJ. Epidemiologie. In: Holz FG, Pauleikhoff D, Spaide RF, Bird AC, Altersabhängige Makuladegeneration. Holz FG, Pauleikhoff D, Spaide RF, Bird AC, Altersabhängige Makuladegeneration. 2004; Berlin, Heidelberg: Springer: 1-23

- Klein ML, Mauldin WM, Stoumbos VD. Heredity and age-related macular degeneration. Observations in monozygotic twins. *Arch Ophthalmol* 1994; 112: 932-937
- Klein R, Davis MD, Magli YL, Segal P, Klein BE, Hubbard L. The Wisconsin age-related maculopathy grading system. *Ophthalmology* 1991; 98: 1128-1134
- Klein R, Klein BE, Linton KL. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992; 99: 933-943
- 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, Meuer SM, Huang GH. Ten-year incidence and progression of age-related maculopathy: The Beaver Dam eye study. *Ophthalmology* 2002; 109: 1767-1779
- 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, Iyengar SK, Klein BE. The epidemiology of retinal reticular drusen. *Am J Ophthalmol* 2008; 145: 317-326
- Landa G, Rosen RB, Pilavas J, Garcia PM. Drusen characteristics revealed by spectral-domain optical coherence tomography and their corresponding fundus autofluorescence appearance in dry age-related macular degeneration. *Ophthalmic Res* 2012; 47: 81-86
- Lang G. Optische Kohärenztomographie (OCT). *Augenärztliche Untersuchungsmethoden*; In: Kröll P, Kuchle M, Kuchle H, Hrsg.; Thieme 2008; 436–443
- Leitgeb R, Drexler W, Unterhuber A, Hermann B, Bajraszewski T, Le T, Stingl A, Fercher A. Ultrahigh resolution Fourier domain optical coherence tomography. *Opt Express* 2004; 12: 2156-2165
- Li ZY, Possin DE, Milam AH. Histopathology of bone spicule pigmentation in retinitis pigmentosa. *Ophthalmology* 1995; 102: 805-816
- Lim LS, Mitchell P, Seddon JM, Holz FG, Wong TY. Age-related macular degeneration. *Lancet* 2012; 379: 1728-1738
- Loeffler KU, Lee WR. Terminology of sub-RPE deposits: do we all speak the same language? *British Journal of Ophthalmology* 1998; 82: 1104-1105
- Ma W, Zhao L, Fontainhas AM, Fariss RN, Wong WT. Microglia in the mouse retina alter the structure and function of retinal pigmented epithelial cells: a potential cellular interaction relevant to AMD. *PLoS One* 2009; 4: e7945
- Mauschitz MM, Fonseca S, Chang P, Gobel AP, Fleckenstein M, Jaffe GJ, Holz FG, Schmitz-Valckenberg S. Topography of geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53: 4932-4939

- Meyers SM, Greene T, Gutman FA. A twin study of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1995; 120: 757-766
- Midena E, Vujosevic S, Convento E, Manfre A, Cavarzeran F, Pilotto E. Microperimetry and fundus autofluorescence in patients with early age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2007; 91: 1499-1503
- Mimoun G, Soubrane G, Coscas G. Macular drusen. *J Fr Ophtalmol* 1990; 13: 511-530
- Mitchell P, Smith W, Attebo K, Wang JJ. Prevalence of age-related maculopathy in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 1995; 102: 1450-1460
- Pieroni CG, Witkin AJ, Ko TH, Fujimoto JG, Chan A, Schuman JS, Ishikawa H, Reichel E, Duker JS. Ultrahigh resolution optical coherence tomography in non-exudative age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2006; 90: 191-197
- Piguet B, Wells JA, Palmvang IB, Wormald R, Chisholm IH, Bird AC. Age-related Bruch's membrane change: a clinical study of the relative role of heredity and environment. *Br J Ophthalmol* 1993; 77: 400-403
- Querques G, Kamami-Levy C, Georges A, Pedinielli A, Souied EH. Appearance of regressing Drusen on adaptive optics in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2014; 121: 611-612
- Rosbach J, Schulze A, Pfeiffer N, Mirshahi A. Crystalline deposits in the retina. *Ophthalmologie* 2013; 110: 546-548
- Rudolf M, Clark ME, Chimento MF, Li CM, Medeiros NE, Curcio CA. Prevalence and morphology of druse types in the macula and periphery of eyes with age-related maculopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49: 1200-1209
- Saksens NT, Fleckenstein M, Schmitz-Valckenberg S, Holz FG, den Hollander AI, Keunen JE, Boon CJ, Hoyng CB. Macular dystrophies mimicking age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res* 2014; 39: 23-57
- Schmitz-Valckenberg S, Fleckenstein M, Gobel AP, Sehmi K, Fitzke FW, Holz FG, Tufail A. Evaluation of autofluorescence imaging with the scanning laser ophthalmoscope and the fundus camera in age-related geographic atrophy. *Am J Ophthalmol* 2008; 146: 183-192
- Schmitz-Valckenberg S, Fleckenstein M, Helb HM, Charbel Issa P, Scholl HP, Holz FG. In vivo imaging of foveal sparing in geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50: 3915-3921
- Schmitz-Valckenberg S, Steinberg JS, Fleckenstein M, Visvalingam S, Brinkmann CK, Holz FG. Combined confocal scanning laser ophthalmoscopy and spectral-domain optical coherence tomography imaging of reticular drusen associated with age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2010; 117: 1169-1176

Schmitz-Valckenberg S, Fleckenstein M, Gobel AP, Hohman TC, Holz FG. Optical coherence tomography and autofluorescence findings in areas with geographic atrophy due to age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 1-6

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, Sharma S, Adelman RA. Evaluation of the clinical age-related maculopathy staging system. *Ophthalmology* 2006; 113: 260-266

Smiddy WE, Fine SL. Prognosis of patients with bilateral macular drusen. *Ophthalmology* 1984; 91: 271-277

Smith RT, Chan JK, Busuioic M, Sivagnanavel V, Bird AC, Chong NV. Autofluorescence characteristics of early, atrophic, and high-risk fellow eyes in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47: 5495-5504

Soliman W, Sander B, Jorgensen TM. Enhanced optical coherence patterns of diabetic macular oedema and their correlation with the pathophysiology. *Acta Ophthalmol Scand* 2007; 85: 613-617

Spaide RF, Wong D, Fisher Y, Goldbaum M. Correlation of vitreous attachment and foveal deformation in early macular hole states. *Am J Ophthalmol* 2002; 133: 226-229

Spaide RF. Fundus autofluorescence and age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2003; 110: 392-399

Steinberg JS. In-vivo Bildgebung retikulärer Drusen bei altersabhängiger Makuladegeneration mittels konfokaler Scanning Laser Ophthalmoskopie und Spektral-Domain optischer Kohärenztomographie. Inaugural-Dissertation; Universität Bonn 2011

Sunness JS. The natural history of geographic atrophy, the advanced atrophic form of age-related macular degeneration. *Mol Vis* 1999; 5: 25

The Age-Related Eye Disease Study 2 Research G. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: The age-related eye disease study 2 (areds2) randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 309: 2005-2015

Toy BC, Krishnadev N, Indaram M, Cunningham D, Cukras CA, Chew EY, Wong WT. Drusen regression is associated with local changes in fundus autofluorescence in intermediate age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2013; 156: 532-542 e531

von Rückmann A, Fitzke FW, Bird AC. Fundus autofluorescence in age-related macular disease imaged with a laser scanning ophthalmoscope. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38: 478-486

Wang JJ, Rochtchina E, Lee AJ, Chia EM, Smith W, Cumming RG, Mitchell P. Ten-year incidence and progression of age-related maculopathy: the blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 2007; 114: 92-98

Wang L, Clark ME, Crossman DK, Kojima K, Messinger JD, Mobley JA, Curcio CA. Abundant lipid and protein components of drusen. *PLoS One* 2010; 5: e10329

Webb RH, Hughes GW. Scanning laser ophthalmoscope. *IEEE Trans Biomed Eng* 1981; 28: 488-492

Webb RH, Hughes GW, Delori FC. Confocal scanning laser ophthalmoscope. *Appl Opt* 1987; 26: 1492-1499

Weber BH, Charbel Issa P, Pauly D, Herrmann P, Grassmann F, Holz FG. The role of the complement system in age-related macular degeneration. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111: 133-138

Wu Z, Luu CD, Ayton LN, Goh JK, Lucci LM, Hubbard WC, Hageman JL, Hageman GS, Guymer RH. Optical coherence tomography-defined changes preceding the development of drusen-associated atrophy in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2014; 121: 2415-2422

Yehoshua Z, Wang F, Rosenfeld PJ, Penha FM, Feuer WJ, Gregori G. Natural history of drusen morphology in age-related macular degeneration using spectral domain optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2011; 118: 2434-2441

Zacks DN, Johnson MW. Transretinal pigment migration: an optical coherence tomographic study. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 406-408

7. Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Steffen Schmitz-Valckenberg für die Möglichkeit, an der Universitäts-Augenklinik Bonn an der MODIAMD-Studie mitzuwirken, für die Überlassung des Themas und für seine Unterstützung und seine vielen Ratschläge während dieser Arbeit.

Ich danke Herrn Prof. Frank G. Holz herzlich für die Möglichkeit, diese Arbeit in seiner Klinik zu verfassen.

Mein ganz besonderer Dank gebührt Herrn Dr. med. Arno P. Göbel für die großartige Betreuung während der gesamten Zeit, die diese Arbeit in Anspruch genommen hat. Er hat es immer wieder verstanden, mich neu zu motivieren und stand mir stets mit Rat und Tat zur Seite. Für seine sehr geduldige Art, auch kleinste Probleme mit mir zu lösen, bin ich ihm besonders dankbar!

Ich möchte ebenfalls Herrn Dr. Rolf Fimmers für die nette statistische Beratung und für seine Geduld bei vielen Rückfragen zu Verständnis und Details danken.

Mein Dank gilt auch Herrn Gero Tietz und Herrn Boris Airo aus der Fotoabteilung der Augenklinik für die Durchführung der Bildgebung und die Beratung bei diversen Fragen zur Kameratechnik.

Ich danke auch den Mitarbeitern der Ambulanz, in der Anmeldung und im Archiv der Augenklinik, die mich bei der Koordination der Patientenuntersuchungen unterstützt haben.

Frau Ariane Cieslak aus dem Promotionsbüro danke ich für die wiederholte Durchsicht der Arbeit und Ratschläge zur Verbesserung von Form und Layout.

Ebenfalls möchte ich ganz besonders meiner Familie und meinen Freunden danken, die mich jederzeit unterstützt haben und ein offenes Ohr für mich hatten, wann immer die Motivation mich kurzfristig verlassen hatte.

Abschließend möchte ich mich ganz herzlich bei den Teilnehmern der MODIAMD-Studie für ihre Bereitschaft zur Teilnahme und ihre Geduld bedanken. Ohne sie wäre diese Arbeit nicht entstanden.