

# Diagnose der geographischen Atrophie – ein Update

Prof. Dr. med. Hakan Kaymak, Düsseldorf

## Zusammenfassung

Nach wie vor ist die altersabhängige Makuladegeneration (AMD) in Deutschland die Hauptursache für schwere Sehbeeinträchtigungen bis hin zur Erblindung. Die geographische Atrophie (GA), als Spätform der trockenen AMD, zeichnet sich durch atrophische Läsionen der Netzhaut aus, die sich mit individuell unterschiedlicher Geschwindigkeit bis hin zur Fovea ausbreiten. Für eine präzise Diagnosestellung der AMD/GA ist neben der Berücksichtigung von Risikofaktoren und visuellen Symptomen die multimodale Bildgebung unerlässlich. Neu identifizierte Biomarker helfen, das individuelle Progressionsrisiko abzuschätzen.

Erfahren Sie hier, welche Risikofaktoren und visuellen Symptome bei der Diagnose einer AMD/GA berücksichtigt werden sollten und wie anhand multimodaler Bildgebung über die Diagnosestellung hinaus auch das Risiko für die Entwicklung und Progression einer GA abgeschätzt werden kann.

## LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung kennen Sie ...

- ✓ Risikofaktoren und visuelle Symptome der GA,
- ✓ die Bedeutung eines überaktivierten Komplementsystems,
- ✓ verschiedene Bildgebungsverfahren zur Diagnosestellung,
- ✓ Biomarker für ein hohes Progressionsrisiko.

## Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildung steht als Fachartikel zum Download zur Verfügung. Die Teilnahme ist kostenfrei. Die abschließende Lernerfolgskontrolle kann nur online erfolgen. Bitte registrieren Sie sich dazu kostenlos auf: [www.cme-kurs.de](http://www.cme-kurs.de)

## Zertifizierung

Diese Fortbildung wurde nach den Fortbildungsrichtlinien der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz von der Akademie für Ärztliche Fortbildung in RLP mit 2 CME-Punkten zertifiziert (Kategorie D). Sie gilt für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern. Die erworbenen CME-Punkte werden gemäß § 14 Abs. 4 Diplom-Fortbildungs-Programm der Österreichischen Ärztekammer (DFP) im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt.

## Fortbildungspartner

Apellis Germany GmbH

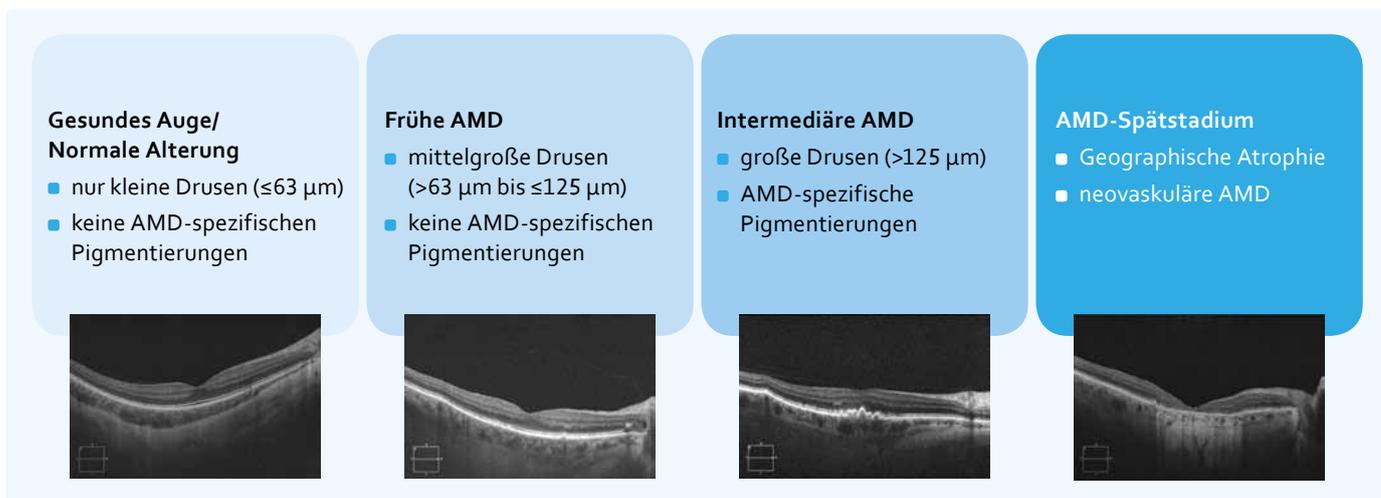


**EINLEITUNG**

Nach wie vor stellt die altersabhängige Makuladegeneration (AMD) in den westlichen Industrieländern die häufigste Ursache für schwere Sehbehinderungen bis hin zur Erblindung dar [1]. Die Prävalenz der Erkrankung nimmt mit steigendem Alter kontinuierlich zu und wird Schätzungen zufolge aufgrund der alternden Bevölkerung zukünftig noch weiter ansteigen [2]. Die Erkrankung verläuft chronisch progredient und führt bei Erreichen fortgeschrittener Stadien zur hochgradigen Visusminderung [3], wobei es sich zu etwa gleichen Anteilen um die geographische Atrophie (GA) oder die neovaskulären AMD (nAMD) handelt [4]. Um gegebenenfalls rechtzeitig eingreifen zu können, ist es daher entscheidend, einen möglichen Übergang zu den fortgeschrittenen, visusbedrohenden Stadien frühzeitig zu erkennen und präzise zu diagnostizieren.

**GEOGRAPHISCHE ATROPHIE: VISUSBEDROHENDES SPÄTSTADIUM**

Die AMD zeichnet sich durch eine zunehmende Degeneration von morphologischer Struktur und Funktion der Makula aus. Als frühe Veränderungen der Retina treten zunächst gelblich erscheinende Drusen als Ablagerungen von extrazellulärem Material zwischen dem retinalen Pigmentepithel (RPE) und der Bruch'schen Membran auf. Diese Drusenablagerungen können zu einer Funktionsstörung und Degeneration des darüberliegenden RPE und der Fotorezeptoren führen. Gemäß der Beckman-Klassifikation ist die frühe AMD klinisch definiert als das Vorhandensein von Drusen mit einem Durchmesser von  $\geq 63 \mu\text{m}$  und  $< 125 \mu\text{m}$ , während die intermediäre AMD als Drusen mit einem Durchmesser von  $\geq 125 \mu\text{m}$  oder durch AMD-spezifische Pigmentveränderungen in Kombination mit Drusen jeglicher Größe definiert ist (● **Abb. 1**) [5, 6]. Im weiteren Verlauf der Erkrankung können schließlich als Spätstadien die GA und/oder Neovaskularisationen auftreten.



**Abbildung 1**  
Beckman-Klassifikation und Definition der verschiedenen Stadien der AMD sowie beispielhafte OCT-Aufnahmen. Daten nach [5, 6].

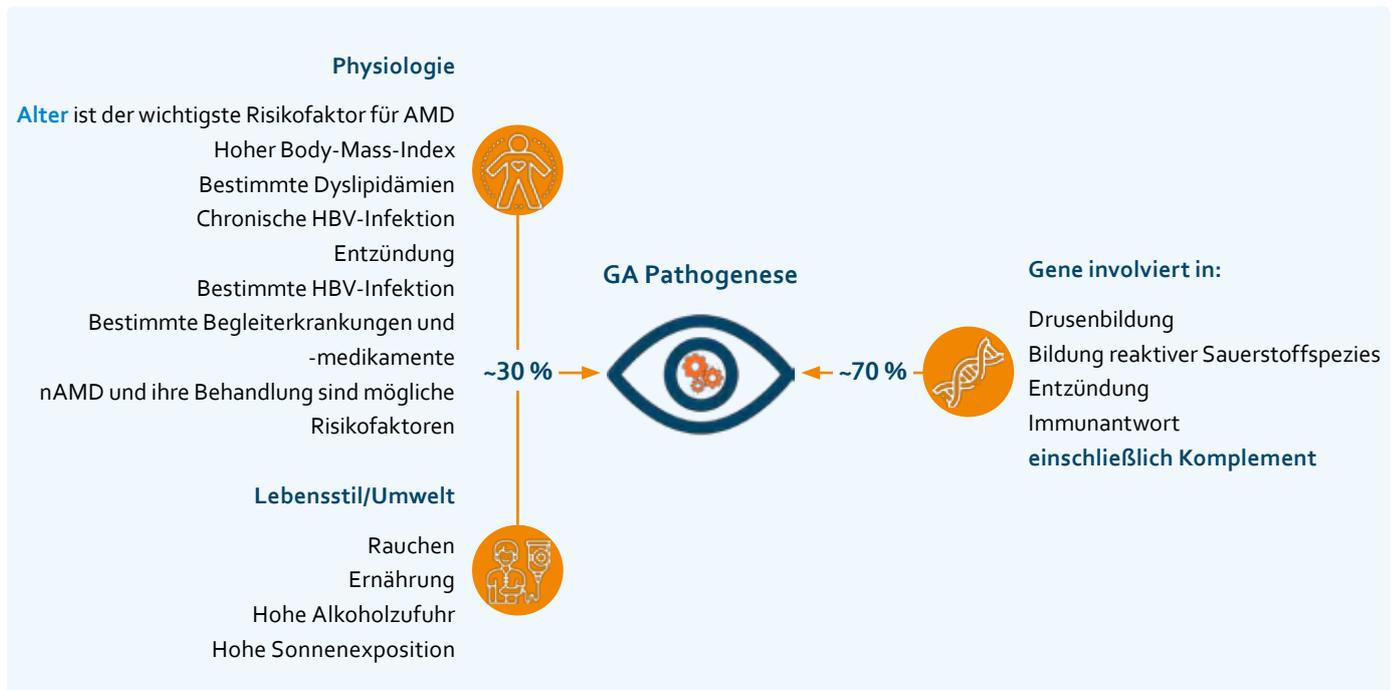
Aufnahmen mit freundlicher Genehmigung von Prof. Hakan Kaymak, Düsseldorf

Das AMD-Spätstadium der GA ist charakterisiert durch das Auftreten scharf abgegrenzter, atrophischer Läsionen in der äußeren Netzhaut infolge eines progredienten und irreversiblen Verlustes von Fotorezeptoren, des RPE und der darunterliegenden Choriocapillaris [7, 8].

**RISIKOFAKTOREN – MULTIFAKTORIELLE PATHOGENESE**

In den letzten Jahren wurden Risikofaktoren und Prozesse, die zur Beeinträchtigung und Degeneration des RPE und der äußeren Netzhaut führen, zunehmend erforscht. Nach heutigem Verständnis stellt die AMD eine Störung der normalen homöostatischen Mechanismen der Netzhaut dar, bei denen altersbedingte Veränderungen in Verbindung mit genetischer Disposition, chronischen Entzündungen,

erhöhten Lipid- und Lipoproteinablagerungen, oxidativem Stress und einer gestörten extrazellulären Matrix (ECM) zu einem Ungleichgewicht führen, das sich letztlich als AMD manifestiert [7]. Die Ätiologie der AMD ist somit multifaktoriell und zeichnet sich durch ein komplexes Zusammenspiel von genetischer Disposition und Lebensstil- sowie Umweltfaktoren aus. Dabei werden die genetischen Faktoren mittlerweile für den überwiegenden Risikoanteil der GA-Pathogenese verantwortlich gemacht. So wird die Erblichkeit der späten AMD-Stadien auf bis zu 71 % geschätzt (● **Abb. 2**) [9, 10].



Der wichtigste physiologische Risikofaktor für die Pathogenese der GA stellt ein erhöhtes Lebensalter dar [11], aber auch ein erhöhter Body-Mass-Index (BMI), bestimmte Fettstoffwechselstörungen, Entzündungen oder eine chronische Hepatitis-B-Virus Infektion können das Risiko für eine GA erhöhen [12, 13, 14]. Darüber hinaus werden bestimmte Begleiterkrankungen, u. a. Bluthochdruck, kardiovaskuläre Erkrankungen, Atherosklerose und Diabetes, sowie deren Medikation mit einem erhöhten AMD-Risiko in Verbindung gebracht. Auch das Auftreten der neovaskulären AMD und deren Anti-VEGF-Behandlung (VEGF, Vascular Endothelial Growth Factor; endothelialer Wachstumsfaktor) werden als mögliche Risikofaktoren für die GA-Pathogenese diskutiert [12, 15, 16]. Als wesentliche modifizierbare Risikofaktoren für die AMD gelten Rauchen, bestimmte Ernährungsgewohnheiten, ein erhöhter Alkoholkonsum sowie eine hohe UV-Exposition [12, 17].

Bei der Berücksichtigung verschiedener Risikofaktoren im Rahmen der präzisen Diagnosestellung ist auch wesentlich, dass sich die Faktoren für die Entstehung der AMD von denen für die Progression der Erkrankung und der Konversion zu Spätformen zu unterscheiden scheinen. So ist das Rauchen zwar ein signifikanter Faktor für die AMD-Inzidenz, beeinflusst aber die Progression der GA nicht in allen Studien. Hingegen sind für die Progression der Erkrankung hin zu einer GA vor allem klinisch/morphologische Merkmale und genetische Faktoren entscheidend [18].

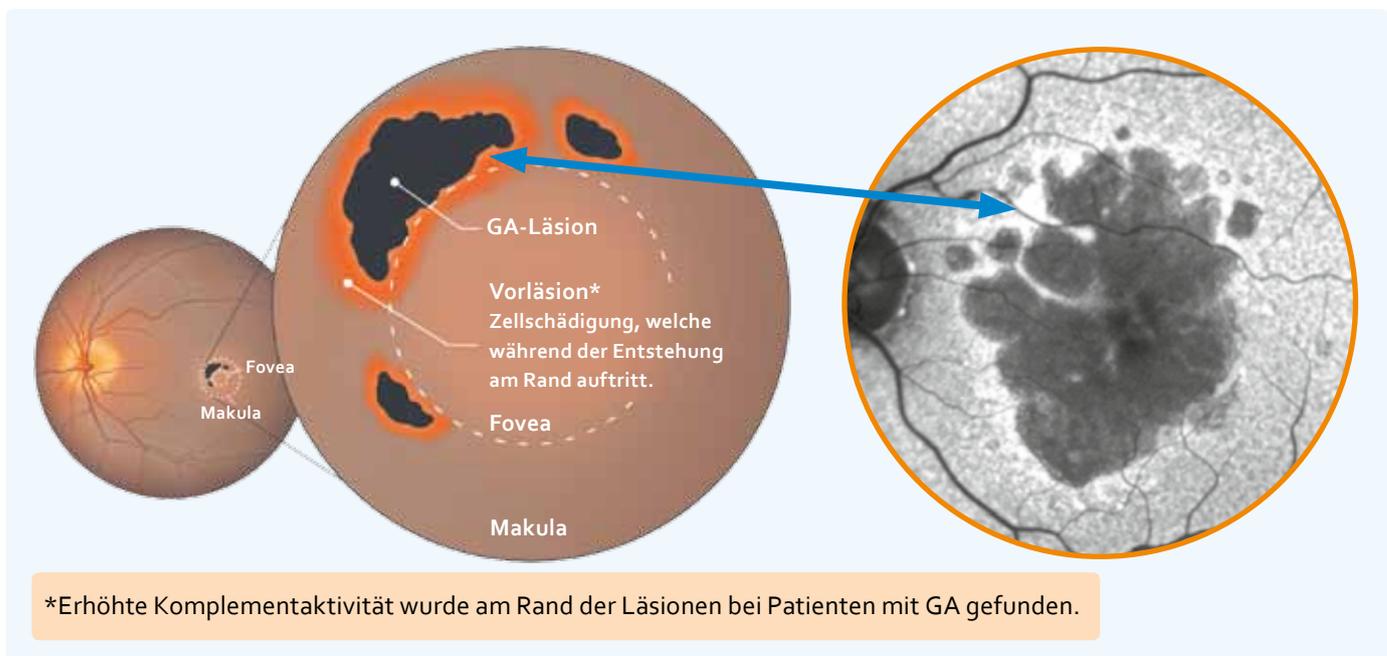
Mittlerweile wurden verschiedene Genloci identifiziert, die mit einem erhöhten AMD-Risiko und insbesondere mit der Entwicklung von Spätstadien einhergehen [7]. Diese Genorte sind am Lipidmetabolismus, an der Umgestaltung der extrazellulären Matrix sowie am Komplementsystem beteiligt.

**Abbildung 2**  
Modifizierbare und nicht-modifizierbare Risikofaktoren der GA.  
Daten nach [3, 11–17]

### ÜBERAKTIVIERTES KOMPLEMENTSYSTEM – APOPTOSE

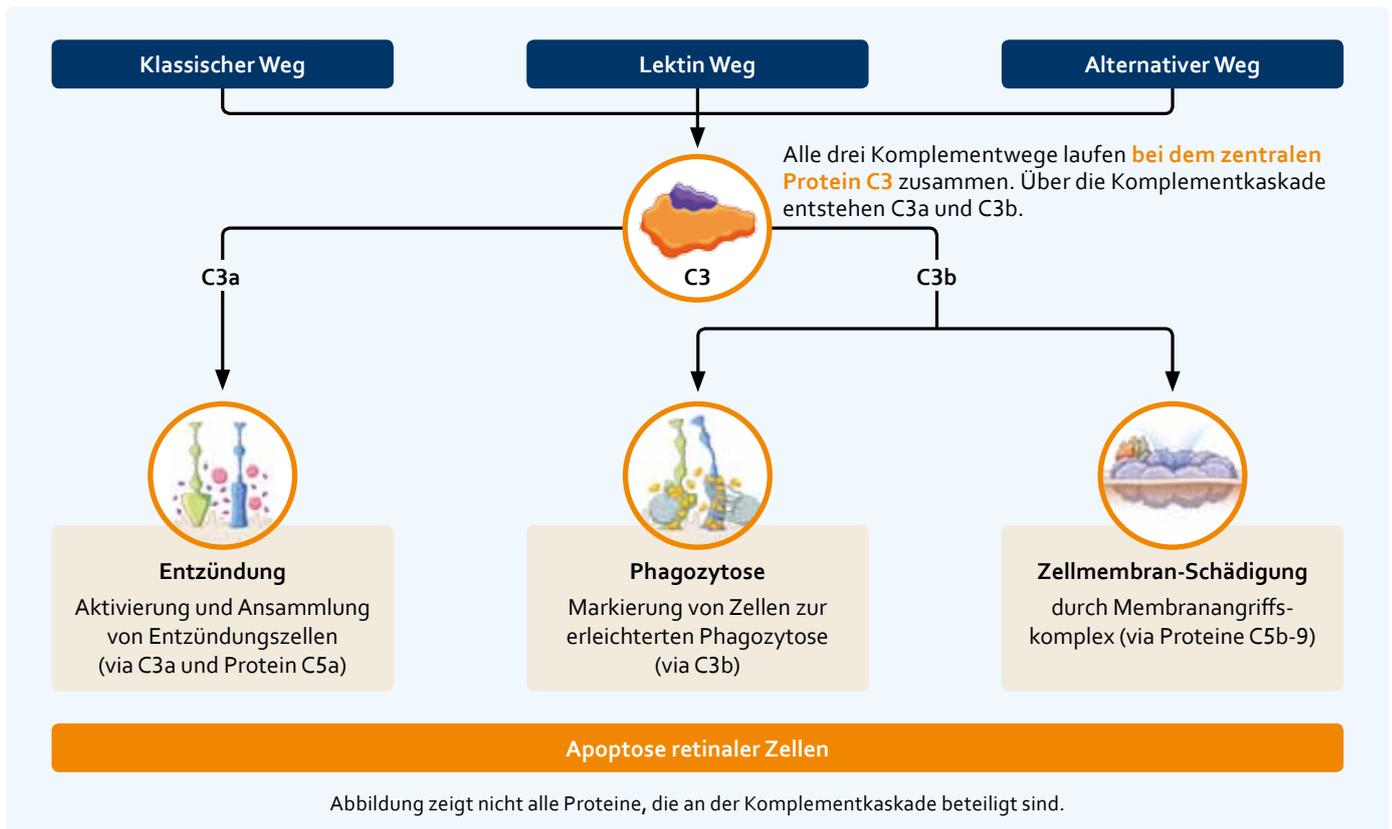
Das Komplementsystem zählt zur angeborenen (innaten) Immunabwehr und stellt ein komplexes Immunüberwachungssystem dar, das eine Schlüsselrolle bei der Gewebemöostase, bei akuten und chronischen Entzündungen und bei der Abwehr von Krankheitserregern einnimmt [19]. In der Regel befindet sich das Komplementsystem in einem Gleichgewicht von Aktivierung und Reglementierung [20]. Kommt es zu einer Überaktivierung, so gilt es als eines der stärksten Mediatorsysteme von Entzündungsreaktionen und ist an der Pathophysiologie vieler Erkrankungen, auch des Auges, wesentlich beteiligt.

In der Netzhaut kann die Überaktivierung des Komplementsystems eine Apoptose retinaler Zellen induzieren und so die Entstehung der für GA typischen atrophen Areale befördern (● **Abb. 3**) [3, 19]. So wurde gezeigt, dass eine Komplementaktivierung in der äußeren Netzhaut zur Rekrutierung von Immunzellen sowie zum Abbau von Außensegmenten der Fotorezeptoren führte. Zudem kann eine erhöhte Komplementaktivität am Rand von GA-Läsionen die Zellschädigung beschleunigen [21, 3, 22, 23]. Insgesamt gilt die durch die Komplementkaskade vermittelte Entzündung als eine der wesentlichen Ursachen für die Entstehung der AMD [3].



**Abbildung 3**  
Überaktivierung des Komplementsystems kann die Zellschädigung am Rand der Läsionen beschleunigen. Daten nach [3, 22, 21, 23]

Dabei erfolgt die Aktivierung des Komplementsystems im Wesentlichen über drei Hauptwege: den klassischen, den alternativen und den Lektin-Weg. Letztlich münden alle drei in eine gemeinsame Endstrecke, deren zentrales Protein C3 ist (Abb. 4). Dieses stellt einen wesentlichen Koordinator der Komplementkaskade dar und wird auch als „Schweizer Taschenmesser des innate Immunsystems“ bezeichnet [24]. Die von C3 ausgehenden Downstream-Prozesse beginnen mit einer Spaltung des Proteins C3 in die bioaktiven C3a und C3b (● **Abb. 4**) [24, 25]. Das Protein C3a zählt (gemeinsam mit C5a) zu den stärksten bekannten Entzündungsmediatoren, induziert die Rekrutierung und Aktivierung von Immunzellen in das Gewebe und ist bei Patienten mit AMD signifikant erhöht. Das zweite bioaktive Fragment (Protein C3b) markiert Zellen für eine effiziente Phagozytose und hat außerdem einen selbstverstärkenden Effekt auf die Kaskade, da es zur Bildung von weiterem C3-Protein führen kann [24]. Zudem ist es in Kombination mit weiteren Komplementfaktoren an Mechanismen zur Schädigung der Zellmembran beteiligt, sodass die von C3 ausgehenden Downstream-Prozesse insgesamt zur Apoptose retinaler Zellen führen und ein Eingreifen in die Kaskade auf der Ebene von C3 die Aussicht auf eine umfassende therapeutische Wirksamkeit bietet [25].



## AMD FRÜHZEITIG ERFASSEN – ZWEISTUFIGE DIAGNOSE

Um einen möglichen Übergang zu den fortgeschrittenen Stadien der AMD rechtzeitig erfassen zu können, wird in der Leitlinie der deutschen Fachgesellschaften empfohlen, bereits bei Menschen ab einem Alter von 55 Jahren präventive Untersuchungen der Makula durchzuführen [26]. Für eine präzise Diagnosestellung empfiehlt sich ein zweistufiges Vorgehen: Im ersten Schritt gilt es zunächst, die visuellen Symptome der Patienten zu erfassen (● **Abb. 5**) und das Vorliegen der zuvor beschriebenen Risikofaktoren abzuklären. In diesem Zusammenhang spielen auch die Erfassung der Familienanamnese und der Krankengeschichte – insbesondere das Patientenalter und das Alter, in dem erste Symptome auftraten – eine wichtige Rolle. Im nächsten Schritt gilt die moderne, multimodale Bildgebung mittlerweile als unverzichtbar zur präzisen Diagnosestellung und Abschätzung des Progressionsrisikos der Erkrankung.

### Abbildung 4

Eine Überaktivierung des Komplementsystems kann bei GA zur Schädigung retinaler Zellen führen. Daten nach [3, 25, 24, 19]

#### Visuelle Symptome

- Verzögerte Anpassung an Lichtverhältnisse
- Verminderte Kontrastempfindlichkeit
- Verzerrtes Sehen
- Matte/ausgewaschene Farben
- Gesichtsfeldausfälle (Skotome)

#### Funktionale Symptome

- Schwierigkeiten beim Lesen, Autofahren und bei Alltagstätigkeiten
- Beeinträchtigungen besonders bei schlechten Lichtverhältnissen
- Schwierigkeiten beim Erkennen von vertrauten Gesichtern

Gerade in den frühen Stadien der Erkrankung, solange die Atrophie die Makula noch nicht betrifft, können die Symptome nur minimal sein [3, 27]. Zu den frühesten, von den Patienten wahrgenommenen Anzeichen für eine verschlechterte Sehfunktion zählen häufig eine verzögerte Anpassung an Lichtverhältnisse sowie eine verminderte Kontrastempfindlichkeit [7, 27]. Oftmals berichten Patienten, dass

### Abbildung 5

Mögliche Symptome, die auf eine AMD hinweisen können. Daten nach [3, 27]

sie unter schlechten Lichtbedingungen bestimmte Tätigkeiten nicht mehr oder nur noch sehr schwierig durchführen können. Zu den häufigsten Symptomen, wegen derer Patienten beim Arzt vorstellig werden, zählen verzerrtes oder verschwommenes Sehen. Zudem berichten Betroffene häufig, dass die Zeilen beim Lesen „verspringen“ und Alltagsaktivitäten wie Autofahren schwerfallen. Ein zentraler Sehverlust ist typischerweise mit späten Stadien verbunden, die mit dem irreversiblen Verlust von Fotorezeptoren einhergehen. Weiten sich diese Bereiche mit Fotorezeptorverlust auf den Makulabereich aus, verlieren die Patienten das zentrale Sehvermögen, haben Schwierigkeiten mit dem Erkennen vertrauter Gesichter und erblinden schließlich.

### **BESTKORRIGIERTER VISUS KEIN AUSREICHENDER PARAMETER**

Da somit gerade zu Beginn der Erkrankung das zentrale Sehen meist noch erhalten ist, ist eine Bestimmung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) bei normaler Beleuchtungsstärke allein kein ausreichender Parameter zur Erfassung von subjektiven Seheinschränkungen.

Hier sind funktionelle Tests besser geeignet, die Bedingungen simulieren, in denen bei Patienten mit früher oder intermediärer AMD bereits visuelle Schwierigkeiten auftreten [7, 28]. Dazu zählen u. a. eine Sehschärfenbestimmung mit geringerer Beleuchtungsstärke, die Messung des Kontrastsehens oder die Dunkeladaptation, bei der die Reaktion der Netzhaut nach der Bestrahlung des Auges mit hellem Bleichlicht bewertet wird. Mit dem „Functional Reading Independence“- (FRI-)Index, einem Fragebogen mit sieben Kriterien, der von den Patienten beantwortet wird, kann die Lesegeschwindigkeit erfasst werden. Das Amsler-Gitter stellt zwar einen einfachen Funktionstest dar, der Veränderungen im zentralen Gesichtsfeld des Auges erfasst und zudem von den Patienten regelmäßig zu Hause durchgeführt werden kann, um mögliche Verschlechterungen zu detektieren. Allerdings zeigen aktuelle Forschungsergebnisse, dass die Sensitivität des Amsler-Gitters zur Detektion einer Progression der AMD bei nur 33,7 % liegt, während regelmäßige OCT-Aufnahmen eine Sensitivität von 91,7 % erreichen [29]. Die Autoren regen an, dass auf Grundlage dieser Ergebnisse die Überwachung von Patienten mit AMD mittels OCT in Betracht gezogen werden sollte.

Die funduskontrollierte Gesichtsfelduntersuchung (Mikroperimetrie) ermöglicht zusätzlich eine räumlich aufgelöste Prüfung der Netzhautsensitivität an mehreren Stellen in der Makula. So können absolute Skotome im Bereich von Atrophiearealen bestätigt werden, auch wenn im Praxisalltag die limitierte Auflösung (im Vergleich zur morphologischen Darstellung) und die zeitaufwendige Untersuchung vor allem bei älteren Patienten oftmals eine Herausforderung darstellen können. Eine Weiterentwicklung, die skotopische Mikroperimetrie, ermöglicht nun zusätzlich auch die Prüfung der dunkeladaptierten (stäbchenvermittelten) Funktion. Dies erscheint angesichts der Tatsache sinnvoll, dass bei älteren Menschen und bei Menschen mit AMD die Degeneration der Stäbchen stärker ausgeprägt zu sein scheint als die der Zapfen [30, 7].

### **MULTIMODALE BILDGEBUNG ZUR DIAGNOSE DER GA**

Zudem steht zur präzisen Diagnose der GA sowie zur Abschätzung des Progressionsrisikos eine Vielzahl von Bildgebungsmodalitäten zur Verfügung, darunter die Farbfundusfotografie, die Fundusautofluoreszenz (FAF), die optische Kohärenztomografie (OCT) und die Fluoreszeinangiografie. Diese tragen entscheidend dazu bei, die große Variabilität bei GA bezüglich morphologischer Veränderungen und Progressionsraten differenziert zu erfassen [28, 7, 31, 32]. Weiterhin können auch Nahinfrarot-Reflexionsbildgebung, Indocyaningrün-Angiografie und OCT-Angiografie ergänzende Informationen liefern.

Im klinischen Alltag basiert die initiale Diagnose einer AMD häufig auf der Farbfunduskopie, in der pathologische Veränderungen der GA, darunter Drusen, Pigmentveränderungen sowie Atrophie, ebenso detektiert werden können wie Merkmale einer neovaskulären AMD. GA-Läsionen stellen sich in der Farbfunduskopie als scharf begrenzte, oft multifokale, hypopigmentierte Atrophieareale im Bereich der äußeren Netzhautschichten dar, innerhalb derer größere Gefäße der darunterliegenden Aderhaut häufig deutlich sichtbar sind (● **Abb. 6**). Diese atrophischen Läsionen variieren stark in Position, Anzahl und Größe.



**Abbildung 6**

Farbfunduskopie eines gesunden Auges (links), sowie bei Augen mit GA

Aufnahmen mit freundlicher Genehmigung von Dr. Netan Choudhry, Toronto

Die **FAF-Bildgebung** ist der Goldstandard zur Messung der GA-Progression in Multicenter-Studien, und stellt auch im Praxisalltag eine wichtige Untersuchung zur Bestätigung der Diagnose sowie zur differenzierten Erfassung und Progressionsabschätzung dar [3]. Die FAF visualisiert die Autofluoreszenz des in RPE-Zellen eingelagerten Lipofusins (enthält das Fluorophor A2E). Dunkle, hypofluoreszierende Regionen sind Zeichen für das vollständige Fehlen von Lipofuszin und damit für den RPE-Zelltod. Im Bereich der Ränder der Atrophie wird oftmals eine erhöhte Fluoreszenz (Hyperautofluoreszenz) und damit eine Weißfärbung beobachtet, da bei einer beginnenden Schädigung des RPE zunächst Lipofuszin in den Zellen akkumuliert wird. Diese weiß gefärbten Randbereiche sind pathophysiologisch bedeutsam, da hier sowohl die retinale Funktion herabgesetzt ist als auch die weitere Ausdehnung der GA auftritt (● **Abb. 7**) [33]. Zudem liefern FAF-Aufnahmen Informationen über die Größe und Lage der Läsion in Bezug zur Fovea und geben Auskunft darüber, ob die Krankheit unifokal oder multifokal ist. Dies ist relevant, da diese Parameter die Progressionsrate beeinflussen, wie später verdeutlicht wird [31].



**Abbildung 7**

FAF-Bildgebung bei gesundem Auge (links) und bei Augen mit GA

Aufnahmen mit freundlicher Genehmigung von Dr. Netan Choudhry, Toronto

## OCT-BEFUNDE BEI RETINALER ATROPHIE

Eine schnelle, nicht invasive und detaillierte Befundung bei AMD ermöglichen hochaufgelöste „Spectral-Domain“- (SD-)OCT-Aufnahmen [8, 31]. Die Querschnittsaufnahmen der Makula (B-Scan) sind histologischen Schnittbildern sehr ähnlich und liefern umfassende Informationen über die verschiedenen Schichten

der Netzhaut. So kann die strukturelle Integrität der inneren und äußeren Fotorezeptoren, des RPE, der Bruch'schen Membran und der Aderhaut beurteilt werden. Im Bereich von Atrophiearealen zeigt sich dabei – aufgrund des darüber befindlichen, fehlenden RPE – eine choroidale Schallverstärkung (Hypertransmission) (● **Abb. 8**). Basierend auf OCT-Aufnahmen erarbeitete eine internationale Gruppe von Retina-Bildgebungsexperten eine neue Klassifizierung für retinale Atrophien [8, 34]. In dieser wird das Vorhandensein von vollständiger oder nicht vollständiger Atrophie in zwei Strukturen beurteilt, der äußeren Retina und dem RPE. Aus deren Kombinationen ergeben sich vier Phänotypen: cRORA (vollständige Atrophie des RPE und der äußeren Retina), iRORA (unvollständige Atrophie des RPE und der äußeren Retina), cORA (vollständige Atrophie der äußeren Retina) sowie iORA (unvollständige Atrophie der äußeren Retina). Nach derzeitiger Definition liegt eine GA vor, sofern cRORA mit einem Durchmesser von mindestens 250 µm bei gleichzeitigem Fehlen einer exsudativen AMD vorhanden sind. Das Auftreten von iRORA, d. h. einer unvollständigen Atrophie des RPE und der äußeren Netzhaut, wird als Vorläuferläsion betrachtet und gilt als zusätzlicher Indikator für ein hohes Risiko für die Entwicklung einer GA [31].

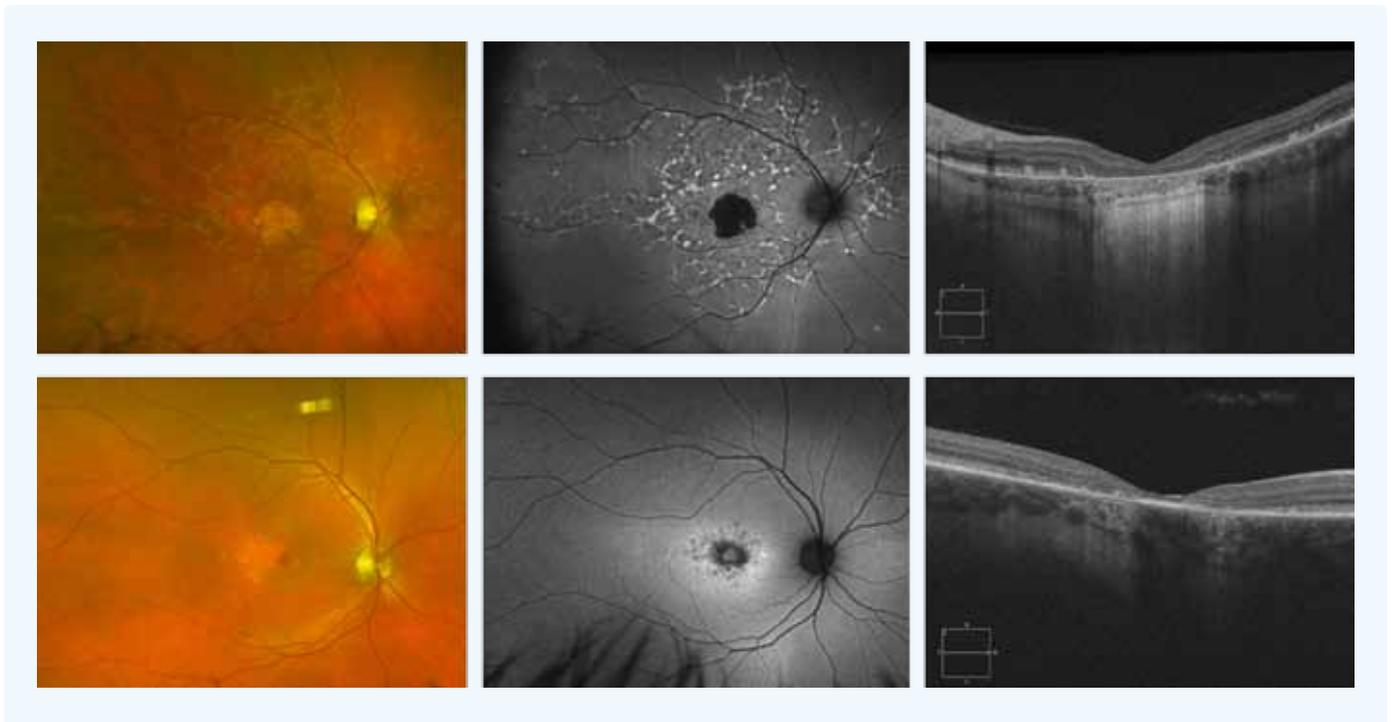


**Abbildung 8**  
SD-OCT-Aufnahmen von gesunden Augen und Augen mit AMD. Im Bereich von Atrophiearealen zeigt sich eine choroidale Schallverstärkung (Hypertransmission)  
Aufnahmen mit freundlicher Genehmigung von Dr. Netan Choudhry, Toronto

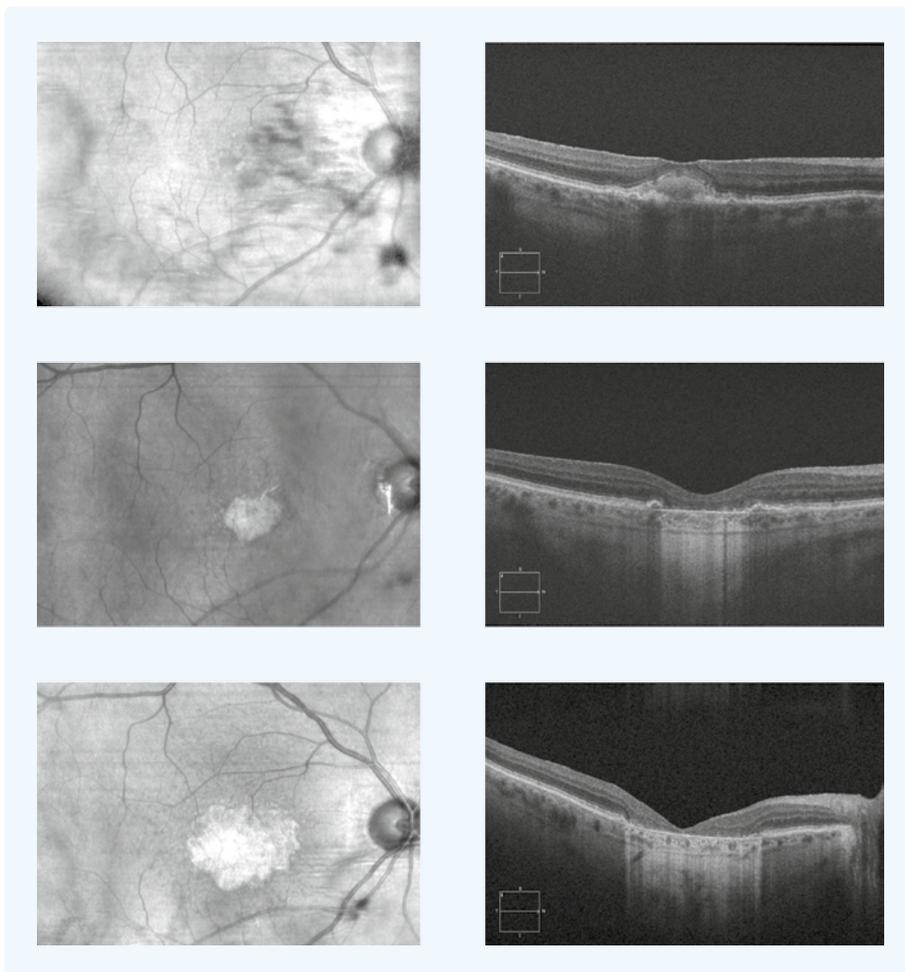
Auch zur Detektion früher und intermediärer Stadien der GA ist die OCT geeignet [34, 31]. So lässt sich der Drusen-Durchmesser im OCT einfach abschätzen, indem dieser mit der Breite der retinalen Zentralvene verglichen wird. Diese beträgt im OCT-Scan der Makula etwa 125 µm und ermöglicht so eine grobe Abschätzung, ob eine frühe oder intermediäre Form der AMD vorliegt (Abb. 1) [31]. Alternativ kann auch die Dicke einer gesunden Fovea als Bezugsgröße herangezogen werden, wobei die Hälfte der Foveadicke etwa 125 µm entspricht. Darüber hinaus enthalten En-face-Bilder Informationen zur Größe, Fokalität (Konfiguration) und Lage der Atrophieareale in Bezug zur Fovea – und liefern damit ebenso wie FAF-Aufnahmen wichtige Parameter zur Beurteilung der Progressionsrate [31]. Dabei können je nach Hersteller verschiedene Software-Tools genutzt werden, um diese wichtigen Parameter automatisiert zu erfassen. Darüber hinaus ist zur Detektion bzw. zum Ausschluss einer stillen makulären Neovaskularisation (MNV) eine OCT-Angiografie erforderlich.

#### ABGRENZUNG ZU ATROPHIEN ANDERER URSACHE

Weiterhin ist bei Diagnosestellung im klinischen Alltag auch wichtig, die GA von Atrophien anderer Ursache abzugrenzen. Zu diesen zählen insbesondere die hereditären Netzhautdystrophien, wie z. B. Morbus Stargardt oder Morbus Best. Bei diesen sind in der FAF-Bildgebung nicht nur die Grenzen der atrophischen Areale besser zu erkennen, auch in den Randbereichen dieser Areale zeigen sich deutliche Unterschiede im Vergleich zu GA. So treten beim Morbus Stargardt fleckförmige Areale mit erhöhtem Signal um den atrophischen Bereich herum auf. Im OCT-Befund sind diese Flecken als subretinale und intraretinale hyperreflektive Ablagerungen sichtbar (Abb. 9). Morbus Best zeigt sich typischerweise als unifokale Atrophie mit einem eher deutlich sichtbaren Ring erhöhter „körnig“ erscheinender Fundusautofluoreszenz (● **Abb. 9**) [28]. Auch eine pseudovitelliforme Makula-



degeneration, bei der sich das hyperreflektive Material mit der Zeit abbaut und sich eine Atrophie entwickelt, gilt es, differenzialdiagnostisch von einer GA zu unterscheiden (● **Abb. 10**). Weitere Informationen zur differenzialdiagnostischen Abklärung sind in einem umfassenden Übersichtsartikel von Saksens et al. zusammengefasst [35].



### Abbildung 9

Multimodale Bildgebung zur Differentialdiagnose von Morbus Stargardt (obere Reihe) und Morbus Best (untere Reihe).

Aufnahmen mit freundlicher Genehmigung von Prof. Hakan Kaymak, Düsseldorf

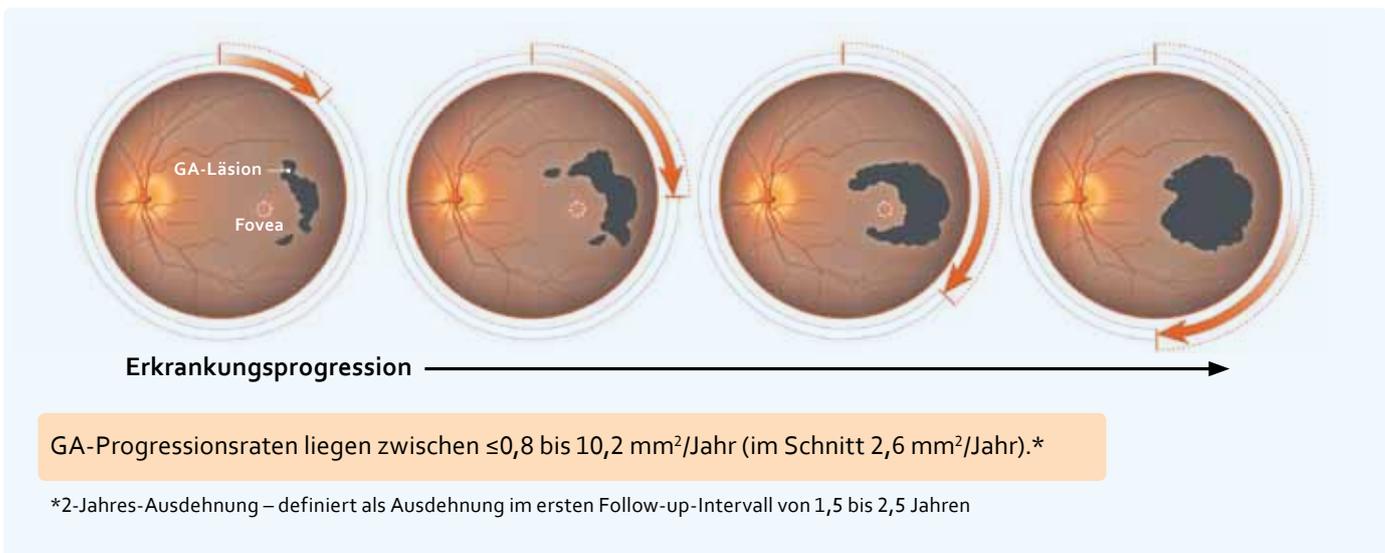
### Abbildung 10

Pseudovitelliformer Makuladegeneration im Verlauf. Status 2015 (oben), 2019 (Mitte) und 2023 (unten); jeweils en-face (links) und OCT (rechts).

Aufnahmen mit freundlicher Genehmigung von Prof. Hakan Kaymak, Düsseldorf

### VARIABLE PROGRESSIONSRATEN BEI GA

Eine detaillierte Erfassung morphologischer Merkmale der atrophischen Areale mittels bildgebender Verfahren ist von großer prognostischer Bedeutung, da individuell deutliche Unterschiede der Progressionsrate bestehen. Typischerweise treten die Atrophieareale zu Beginn der Erkrankung zunächst außerhalb der Fovea auf. Anschließend entsteht im weiteren Verlauf häufig zunächst eine hufeisenförmige oder ringartige Anordnung, da sich die Erkrankung zur Peripherie hin tendenziell schneller ausbreitet als Richtung Fovea (● **Abb. 11**). Wesentlich bei der Überwachung eines Patienten mit unilateraler GA ist die regelmäßige Kontrolle des Partnerauges, da die Erkrankung häufig bilateral auftritt. Dabei steigt mit zunehmender Erkrankungsdauer die kumulative Wahrscheinlichkeit für eine bilaterale Beteiligung, wobei eine hohe Übereinstimmung hinsichtlich betroffener Areale und Progressionsraten zwischen beiden Augen besteht [3].



#### Abbildung 11

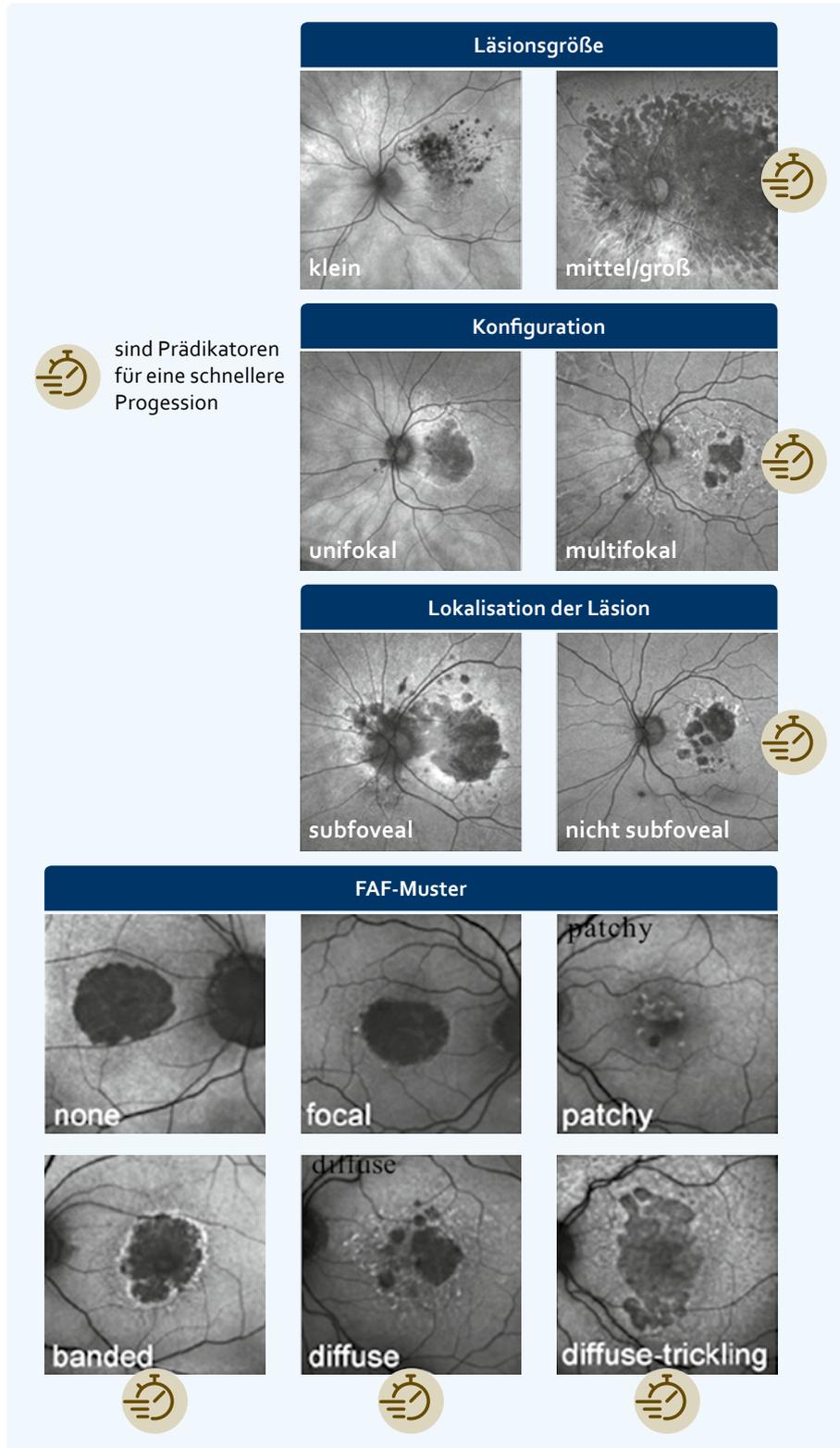
Im Median beträgt die beträgt die natürliche Progressionsrate  $2,6 \text{ mm}^2/\text{Jahr}$ . Individuell können erhebliche Unterschiede bestehen. Daten nach [36]

Im Verlauf schreitet die Erkrankung sowohl durch ein kontinuierliches Wachstum bestehender als auch durch zusätzlich auftretende Atrophieareale voran, wobei die Geschwindigkeit der Ausbreitung – und damit die Zeitspanne bis zum Erreichen der Fovea – sehr unterschiedlich sein kann. So ermittelte eine Studie zum natürlichen Verlauf der GA mit einer medianen Beobachtungszeit von drei Jahren Progressionsraten von  $\leq 0,8 \text{ mm}^2/\text{Jahr}$  bis hin zu  $10,2 \text{ mm}^2/\text{Jahr}$  für die sogenannten „fast progressor“ [36]. In der AREDS-Studie dauerte es im Mittel 2,5 Jahre, bis die Fovea von der GA erfasst wurde – und die Patienten dementsprechend von einem schweren und irreversiblen Sehkraftverlust betroffen waren [37]. Bei Patienten mit bilateral vorliegender GA schritt die Erkrankung bereits innerhalb von 1,5 Jahren bis zur Fovea voran, wie eine groß angelegte retrospektive Analyse zeigt [38].

### BIOMARKER FÜR RASCHE PROGRESSION

Verschiedene Biomarker, die für eine rasche Progressionsrate sprechen, wurden in einer umfangreichen Übersichtsarbeit ermittelt sowie auch im Rahmen eines Konsensberichtes durch ein Expertengremium zusammengefasst [39, 40]. Ziel des Konsensberichtes war es, eine umfassende Liste von OCT-Merkmalen zu erarbeiten, die bereits in frühem AMD-Stadium auftreten, aber für die Entwicklung einer späteren Atrophie relevant sind [40]. Für die Anwendung im Praxisalltag bietet sich zunächst die Fokussierung auf die vier Parameter Lasionsgroe, Konfiguration (Fokalität), Lokalisation der Läsion sowie auch das FAF-Muster an, um das Risiko für ein Voranschreiten der Erkrankung abschätzen zu können. So weisen mittlere und große Läsionen eine höhere Progressionsrate auf als kleine Läsionen. Auch

multifokale sowie nicht subfoveal gelegene Läsionen sind mit einer rascheren Progression verbunden als unifokale oder subfoveale Läsionen (● **Abb. 12**). Weiterhin hat auch das Muster der Atrophie in der FAF-Bildgebung eine hohe prognostische Bedeutung: So sind Atrophieareale mit gebändertem („banded“) und diffusum FAF-Muster sowie insbesondere die als „diffuse-trickling“ bezeichneten FAF-Muster mit einer erhöhten Wachstumsrate assoziiert. Bei diesem speziellen Muster erscheinen die Atrophieareale eher grau im Vergleich zum ansonsten meist schwarzen Erscheinungsbild. Zudem nimmt die Hyperfluoreszenz zum



**Abbildung 12**  
Biomarker zur Einschätzung der Progressionsgeschwindigkeit.

Aufnahmen mit freundlicher Genehmigung von Dr. Netan Choudhry, Toronto

Randbereich hin zu. So wiesen in der beschriebenen Übersichtsarbeit Patienten mit einer unifokalen Läsion eine Progressionsrate von 1 mm<sup>2</sup>/Jahr auf, während die Erkrankung bei Patienten mit einem „diffuse-trickling“-FAF-Muster mit 5 mm<sup>2</sup>/Jahr deutlich schneller voranschritt [39].

Insgesamt bietet somit eine Diagnosestellung basierend auf Risikofaktoren, visuellen Symptomen und moderner multimodaler Bildgebung unter Berücksichtigung der Biomarker für rasche Progression die Möglichkeit, Patienten mit (beginnender) GA zu identifizieren, das Risiko für ein Voranschreiten der Erkrankung abschätzen und bei regelmäßiger Kontrolle gegebenenfalls rechtzeitig eingreifen zu können. Weitere Informationen zum derzeitigen Stand bekannter Biomarker sind in dem Übersichtsartikel von Lad et al. zu finden [41].

#### FAZIT

- AMD ist bei Menschen ab 55 Jahren in den westlichen Industrieländern die Hauptursache für eine hochgradige Sehbehinderung bis hin zur Erblindung.
- Regelmäßige Netzhautkontrolle ab 55 Jahren ist wesentlich, um den Übergang von Früh-/Intermediärstadien der AMD zum fortgeschrittenen Stadium rechtzeitig zu erfassen.
- Die GA ist charakterisiert durch das Auftreten scharf abgegrenzter, atrophischer Läsionen in der äußeren Netzhaut infolge eines progressiven und irreversiblen Verlustes von Fotorezeptoren, des RPE und der darunterliegenden Choriocapillaris.
- Wesentliche Risikofaktoren der AMD/GA sind eine genetische Disposition (bis zu 70 % Risikoanteil), erhöhtes Lebensalter, Rauchen sowie Ernährungsgewohnheiten.
- Vor allem Genloci des Komplementsystems stellen wesentliche Risikofaktoren für das Auftreten und die Progression der AMD dar.
- Die Überaktivierung des Komplementsystems kann im Auge zu retinalem Zelltod führen und die Entstehung der bei GA typischen, atrophischen Areale befördern.
- Die natürliche Progression der GA beträgt im Median 2,6 mm<sup>2</sup>/Jahr; Progressionsraten sind allerdings individuell sehr variabel und können deutlich höher sein (bis zu 10 mm<sup>2</sup>/Jahr).
- Die präzise Diagnosestellung umfasst eine Beurteilung von Risikofaktoren und visuellen Symptomen (BCVA allein nicht ausreichend) sowie eine multimodale Bildgebung.
- Größe, Fokalität (Konfiguration), FAF-Muster und Lage der Atrophieareale in Bezug zur Fovea sind wichtige Parameter zur Beurteilung der Progressionsrate.

## LITERATUR

1. Finger P et al. Prevalence and causes of registered blindness in the largest federal state of Germany. *Br J Ophthalmol* 2011;95:1061
2. Li JQ et al. Prevalence and incidence of age-related macular degeneration in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol* 2020;104:1077–1084
3. Boyer DS et al. The pathophysiology of geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration and the complement pathway as a therapeutic target. *Retina* 2017;37:819–835
4. Rudnicka AR et al. Age and Gender Variations in Age-related Macular Degeneration Prevalence in Populations of European Ancestry: A Meta-analysis. *Ophthalmology* 2012; 119(3):571–580
5. Ferris FL 3rd et al. Clinical classification of age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2013;120:844–851
6. Ruan Y et al. Age-Related Macular Degeneration: Role of Oxidative Stress and Blood Vessels. *Int J Mol Sci* 2021;22:1296
7. Fleckenstein M et al. Age-related macular degeneration. *Nat Rev Dis Primers* 2021;7:31
8. Holz FG et al. Imaging Protocols in Clinical Studies in Advanced Age-Related Macular Degeneration, Recommendations from Classification of Atrophy Consensus Meetings. *Ophthalmology* 2017;124:464–478
9. Ersoy L et al. Genetic and environmental risk factors for age-related macular degeneration in persons 90 years and older. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:1842–1847
10. Seddon JM et al. The US Twin Study of Age-Related Macular Degeneration Relative Roles of Genetic and Environmental Influences. *Arch Ophthalmol* 2005;123:321–327
11. Jonasson F et al. Prevalence of age-related macular degeneration in old persons: Age, Gene/environment Susceptibility Reykjavik Study. *Ophthalmology* 2011;118:825–830
12. Sobrin L, Seddon JM. Nature and nurture- genes and environment- predict onset and progression of macular degeneration. *Prog Retin Eye Res* 2014;40:1–15
13. Reynolds R et al. Serum lipid biomarkers and hepatic lipase gene associations with age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2010;117:1989–1995
14. Wu CM et al. Association of chronic hepatitis B virus infection with age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol* 2019;97:e713–e718
15. Aldebert G et al. Association of Anticholinergic Drug Use With Risk for Late Age-Related Macular Degeneration. *JAMA Ophthalmol* 2018;136:770–778
16. Grunwald J et al. Risk of geographic atrophy in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology* 2014;121:150–161
17. Adams MK et al. Alcohol and age-related macular degeneration: the Melbourne Collaborative Cohort Study. *Am J Epidemiol* 2012;176:289–298
18. Emde L von der et al. AMD – Ätiologie, Pathogenese und Therapie. *Augenspiegel* 2024; 1:16–20
19. Merle NS et al. Complement system part II: role in immunity. *Front Immunol* 2015;6:257
20. Zelek WM et al. Compendium of current complement therapeutics. *Mol Immunol* 2019; 114:341–352
21. Park DH et al. The Challenges and Promise of Complement Therapeutics for Ocular Diseases. *Front Immunol* 2019;10:1007
22. Katschke KJ et al. Classical and alternative complement activation on photoreceptor outer segments drives monocyte-dependent retinal atrophy. *Sci Rep* 2018;8:7348.
23. Smailhodzic D et al. Risk alleles in CFH and ARMS2 are independently associated with systemic complement activation in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012;119:339–346.
24. Ricklin D et al. Complement component C3 – The “Swiss Army Knife” of innate immunity and host defense. *Immunol Rev* 2016;274(1):33–58
25. Mastellos DC et al. Complement C3-Targeted Therapy: Replacing Long-Held Assertions with Evidence-Based Discovery. *Trends Immunol* 2017;38:383–394
26. BVA und DOG. Leitlinie Nr. 21 Altersabhängige Makuladegeneration AMD; Stand Oktober 2015. <https://www.dog.org/wp-content/uploads/2009/09/Leitlinie-Nr-21-Alters-abhaengige-Makuladegeneration-AMD-Stand-30-10-2015.pdf> (Zugriff: März 2024)
27. Sacconi R et al. A Review of Current and Future Management of Geographic Atrophy. *Ophthalmol Ther* 2017;6:69–77.
28. Schmitz-Valckenberg S et al. Geographische Atrophie: Differentialdiagnose, Verlauf und aktuelle Therapieansätze. *Z Prakt Augenheilkunde* 2014;35:275–286.

29. Sivaprasad S et al. Diagnostic Accuracy of Monitoring Tests of Fellow Eyes in Patients with Unilateral Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 2021; 128:1736–1747.
30. Curcio CA Photoreceptor topography in ageing and age-related maculopathy. *Eye* 2001;15:376–383.
31. Regillo CD et al. Considerations for the Identification and Management of Geographic Atrophy: Recommendations from an Expert Panel. *Clin Ophthalmol* 2024:18325–335.
32. Sadda SR et al. Clinical Endpoints for the Study of Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration. *Retina* 2016;36:1806–1822.
33. Fleckenstein M et al. Bildgebende Diagnostik bei geographischer Atrophie. *Ophthalmologe* 2010;107:1007–1015.
34. Sadda SR et al. Consensus Definition for Atrophy Associated with Age-Related Macular Degeneration on OCT: Classification of Atrophy Report 3. *Ophthalmology* 2018; 125:537-548
35. Saksens N et al. Macular dystrophies mimicking age-related macular degeneration. *Prog Ret Eye Res* 2014;39:23e57.
36. Sunness JS et al. The long-term natural history of geographic atrophy from age-related macular degeneration: enlargement of atrophy and implications for interventional clinical trials. *Ophthalmology* 2007;114:271–227.
37. Lindblad AS et al. Change in Area of Geographic Atrophy in the Age-Related Eye Disease Study: AREDS Report Number 26. *Arch Ophthalmol* 2009;127:1168–1174.
38. Rahimy E et al. Progression of Geographic Atrophy: Retrospective Analysis of Patients from the IRIS® Registry (Intelligent Research in Sight). *Ophthalmol Sci* 2023;19;3: 100318.
39. Fleckenstein M et al. The Progression of Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 2018;125:369–390.
40. Jaffe GJ et al. Imaging Features Associated with Progression to Geographic Atrophy in Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmol Retina* 2021;5:855–867.
41. Lad E et al. Biomarkers for the Progression of Intermediate Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmol Ther* 2023;12:2917–2941.

#### Referent

Internationale Innovative Ophthalmochirurgie (I.I.O.) GbR  
c/o MVZ Oberkassel Makula-Netzhaut-Zentrum  
Leitung Prof. Dr. med H. Kaymak  
Theo-Champion-Straße 1  
40549 Düsseldorf-Oberkassel

#### Veranstalter

CME-Verlag – Fachverlag für medizinische Fortbildung GmbH  
Siebengebirgsstr. 15  
53572 Bruchhausen  
redaktion@cme-verlag.de

#### Fortbildungspartner

Apellis Germany GmbH

#### Transparenzinformation

Ausführliche Informationen zu Interessenkonflikten und Sponsoring sind online einsehbar unterhalb des jeweiligen Kursmoduls.

In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint, soweit es für die Aussage erforderlich ist.

#### Bildnachweis

Titelbild: ozrimoz – www.shutterstock.com

#### CME-Test

Die Teilnahme am CME-Test ist nur online möglich.  
Scannen Sie den nebenstehenden QR-Code mit Ihrem Mobiltelefon/Tablet oder gehen Sie auf die Website: [www.cme-kurs.de](http://www.cme-kurs.de)



# CME-Fragebogen



Bitte beachten Sie:

- Die Teilnahme am nachfolgenden CME-Test ist nur online möglich unter: [www.cme-kurs.de](http://www.cme-kurs.de)
- Diese Fortbildung ist mit 2 CME-Punkten zertifiziert.
- Es ist immer nur eine Antwortmöglichkeit richtig (keine Mehrfachnennungen).

**? Ab welchem Alter empfiehlt die Leitlinie der Fachgesellschaften „AMD“-Kontrollen der Makula?**

- Ab 25 Jahren
- Ab 35 Jahren
- Ab 55 Jahren
- Ab 75 Jahren
- Ab 80 Jahren

**? Vervollständigen Sie den Satz korrekt: Die Erfassung von Sehbeeinträchtigung in frühen/intermediären AMD-Stadien ...**

- ist unnötig, da es sowieso keine Therapieoptionen gibt.
- gelingt am besten mit der Bestimmung des BCVA unter hellen Lichtbedingungen.
- trägt nicht zur präzisen Diagnosestellung der AMD bei.
- gelingt am besten mit Funktionstests, die Bedingungen simulieren, bei denen Patienten mit frühen/intermediären Stadien visuelle Schwierigkeiten aufweisen.
- muss monatlich kontrolliert werden.

**? Welche Tests sind geeignet zur Erfassung der visuellen Symptome bei frühen/intermediären AMD-Stadien?**

- (Skotopische) Mikroperimetrie
- Sehschärfenbestimmung bei geringer Leuchtdichte
- Messung von Kontrastsehen/Dunkeladaptation
- Bestimmung der Lesegeschwindigkeit (z. B. FRI)
- Alle Antworten sind korrekt.

**? Vervollständigen Sie den Satz korrekt: Die präzise Diagnosestellung der AMD/GA ...**

- ist ausschließlich mittels Fluoreszeinangiografie möglich.
- umfasst die Abschätzung von Risikofaktoren (u. a. Familienanamnese, Alter, Rauchen), visuelle Symptomatik und multimodale Bildgebung.
- kann nur anhand von BCVA-Messung erfolgen.
- erfolgt nur anhand von visueller Symptomatik und dem Vorliegen von Risikofaktoren.
- ist erst möglich, wenn der BCVA unter 0,3 Dezimal abgefallen ist.

**? Welche Aussage zum Komplementsystem ist korrekt?**

- Das Komplementsystem trägt ausschließlich zur Entstehung der neovaskulären AMD bei.
- Ein überaktiviertes Komplementsystem kann im Auge zu retinalem Zelltod führen und die Entstehung der bei GA typischen, atrophischen Areale fördern.
- Das Komplementsystem spielt keine Rolle bei Entstehung und Progression der AMD.
- Ein überaktiviertes Komplementsystem induziert zwar die Entstehung einer AMD, spielt aber keine Rolle bei der Progression.
- Das Komplementsystem ist nicht an Entzündungsprozessen beteiligt.

**? Welche Aussage zur GA ist falsch?**

- Die GA zeichnet sich aus durch das Auftreten scharf abgegrenzter, atrophischer Läsionen infolge eines Verlustes von Fotorezeptoren, des RPE und Choriocapillaris.
- GA führt aufgrund der sehr langsamen Progression nur vereinzelt zur Erblindung.
- Die Erkrankung tritt häufig bilateral auf.
- Die Erkrankung verläuft progredient; der Fotorezeptorverlust ist irreversibel.
- Die Progressionsrate kann individuell sehr unterschiedlich sein.

## CME-Fragebogen (Fortsetzung)

**? Welche Aussage zum natürlichen Verlauf der GA ist falsch?**

- Die GA schreitet bei allen Patienten mit gleicher Geschwindigkeit voran.
- Progressionsraten sind individuell sehr unterschiedlich und schwanken von  $\leq 0,8 \text{ mm}^2/\text{Jahr}$  bis  $10,2 \text{ mm}^2/\text{Jahr}$ .
- Die GA beginnt meist parafoveal, anschließend entsteht zunächst meist eine hufeisenförmige Anordnung um die Fovea.
- Bei Patienten mit GA der AREDS-Studie dauerte es im Mittel 2,5 Jahre, bis die Fovea betroffen war.
- Bei Patienten mit bilateraler GA war die Fovea im Mittel nach 1,5 Jahren betroffen.

**? Was kann mittels OCT-Bildgebung bei AMD erfasst werden?**

- Atrophische Areale zeigen sich im B-Scan als Hypertransmission in die Choroidea.
- Drusengröße (B-Scan) zur Bestimmung des AMD-Stadiums
- Größe, Fokalität (Konfiguration) und Lage der Atrophieareale in Bezug zur Fovea (En-face-Bilder) zur Diagnose und Progressionsabschätzung
- Vorläuferläsionen (iRORA) mit hohem Risiko für Entwicklung einer GA
- Alle Antworten sind richtig.

**? Beenden Sie die Aussage korrekt:  
Die FAF-Bildgebung ...**

- ist ausschließlich in Studien, nicht aber im klinischen Alltag relevant zur Diagnose der AMD/GA.
- ist nicht geeignet, um späte Stadien der AMD zu erfassen.
- ist ein invasives und aufwendiges Verfahren.
- erfasst zur Diagnose und Progressionsabschätzung Größe, Fokalität (Konfiguration) und Lage von Atrophiearealen in Bezug zur Fovea.
- ist nur zur Diagnosestellung der GA, nicht aber zur Progressionsabschätzung geeignet.

**? Welche Aussage zu Biomarkern zur Progressionsrate bei GA ist korrekt?**

- Es gibt keine Biomarker zur Abschätzung der GA-Progression.
- Biomarker sind nicht erforderlich, die GA breitet sich bei allen Patienten mit gleicher Geschwindigkeit aus.
- Die Progressionsrate kann ausschließlich anhand der Fluoreszeinangiografie abgeschätzt werden.
- Nur die Multifokalität der atrophischen Läsion ist ein Biomarker für rasche Progression.
- Nicht subfoveale, multifokale, große Läsionen sowie Läsionen mit gebändertem, diffusem und „diffuse-trickling“-FAF-Muster sind Biomarker für rasche Progression.