

*AUS DEM INSTITUT  
FÜR HUMANGENETIK  
Prof. Dr. rer. nat. Bernhard Weber  
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG*

*POPULATIONSBASIERTE EVALUATION UMWELTBEDINGTER UND  
GENETISCHER RISIKOFAKTOREN ZUR ENTWICKLUNG  
DER ALTERSBEDINGTEN MAKULADEGENERATION (AMD)*

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
*der Medizin*

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Valentin Andreas Breinlich

2015



*AUS DEM INSTITUT  
FÜR HUMANGENETIK  
Prof. Dr. rer. nat. Bernhard Weber  
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG*

*POPULATIONSBASIERTE EVALUATION UMWELTBEDINGTER UND  
GENETISCHER RISIKOFAKTOREN ZUR ENTWICKLUNG  
DER ALTERSBEDINGTEN MAKULADEGENERATION (AMD)*

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
*der Medizin*

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Valentin Andreas Breinlich

2015

Dekan:	Prof. Dr. Dr. Torsten Reichert
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Bernhard Weber
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Iris Heid
Tag der mündlichen Prüfung:	23.10.2015

## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	5
1.1	Die altersbedingte Makuladegeneration (AMD).....	5
1.1.1	Definition und Epidemiologie der AMD .....	5
1.1.2	Pathophysiologie und Klassifikation der AMD.....	7
1.1.3	Klinik der AMD .....	9
1.1.4	Diagnostik der AMD .....	12
1.1.5	Risikofaktoren für die Entstehung der AMD .....	13
1.1.6	Therapie der AMD.....	15
1.2	Die Age-Related Eye Disease Study (AREDS) .....	18
1.2.1	AMD-Klassifikations-Systeme der AREDS.....	21
1.3	Die Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg.....	21
2	Ziel der Arbeit .....	24
3	Material und Methoden.....	25
3.1	Generierung der phänotypischen und genotypischen Daten.....	25
3.2	Methodik der Auswertung der zentralen Farbfundusfotos .....	28
3.2.1	Einteilung nach Schweregrad .....	32
3.2.2	Zuweisung der Variablen .....	35
3.3	Statistik.....	38
4	Ergebnisse .....	39

4.1	Deskriptive Analyse der KORA S4 Studienpopulation und Einteilung in Gruppen .....	39
4.1.1	Detaillierte Übersicht über die Altersverteilung des gesamten KORA-S4 Datensatzes und der Gruppen I und II.....	43
4.1.2	Übersicht über die Geschlechtsverteilung der Gruppe I.....	44
4.2	Analyse der Risikofaktoren zur Entwicklung einer AMD im Rahmen der KORA-S4 Studie .....	46
4.2.2	Vergleich und Korrelation der Risikofaktoren zwischen den einzelnen Schweregraden der AMD .....	54
5	Diskussion.....	63
5.1	Schlussfolgerung.....	73
6	Literaturverzeichnis .....	74
7	Danksagung .....	81

# 1 Einleitung

## 1.1 Die altersbedingte Makuladegeneration (AMD)

### 1.1.1 Definition und Epidemiologie der AMD

Die altersbedingte Makuladegeneration (AMD) ist eine degenerative Augenerkrankung der zentralen Netzhaut, der sogenannten Makula, oder Macula lutea, lateinisch für „gelber Fleck“. Diese befindet sich am hinteren Pol des Auges. Sie misst im Durchmesser etwa 3 mm und liegt zwischen den beiden großen Gefäßbögen der Arteria centralis retinae. Im Zentrum der Makula befindet sich die Fovea centralis, welche als Stelle des schärfsten Sehens bezeichnet wird, da sie ausschließlich Photorezeptor-Zapfen in höchster Dichte enthält und somit das höchste optische Auflösungsvermögen der gesamten Netzhaut ermöglicht(1). Vor allem für das Lesen und feine Naharbeit ist eine intakte Makula bzw. Fovea essentiell; im Rahmen der AMD erfährt sie eine chronische Schädigung(2).

Die AMD stellt nach der Katarakt und dem Glaukom die weltweit dritthäufigste Ursache für Blindheit (definiert nach ICD-10) dar(3) während sich in den Industriestaaten die AMD als führende Ursache von Erblindung bei Menschen im Alter von über 65 Jahren entwickelt hat(4). Eine Studie beschreibt die AMD im Jahr 2002 in sieben Ländern Europas (Dänemark, Finnland, Island, Irland, Italien, Niederlande, und dem Vereinigten Königreich) und den Vereinigten Staaten von Amerika als ursächlich für 50 % aller Erblindungen, gefolgt vom Glaukom (18 %) und der diabetischen Retinopathie (17 %)(3). Weitere Studien zeigen, dass die Prävalenz der AMD in den nächsten Jahren aufgrund der demographischen Entwicklung/Alterung der Bevölkerungen dramatisch steigen wird. Aktuell (basierend auf Studien, die bis Mai 2013 veröffentlicht wurden) liegt die weltweite Prävalenz der

AMD bei 8,69 % innerhalb der Altersgrenze von 45 - 85 Jahren. Es wird erwartet, dass im Jahr 2020 weltweit 196 Millionen Menschen und im Jahr 2040 288 Millionen Menschen an der AMD leiden werden(5). Dadurch stellt die AMD eine erhebliche ökonomische Herausforderung - nicht nur in der westlichen Welt - dar. Während Behandlungskosten durch neue Medikamente weiter steigen, gibt es bislang noch keine Studie, die versucht, die Gesamtkosten abzuschätzen(6).

Laut dem Weißbuch zur Situation der ophthalmologischen Versorgung in Deutschland, September 2012, fehlen besonders in Deutschland epidemiologische Daten zu häufigen Augenerkrankungen, sodass die Prävalenzen einzelner Augenerkrankungen in Deutschland nur unter Zuhilfenahme von Studien aus dem Ausland geschätzt werden können(7). Für die Prävalenz der AMD in Deutschland ergibt sich eine geschätzte Häufigkeit von 1.608.000 erkrankten Personen. Dies entspricht bei einer geschätzten Gesamtbevölkerung der Bundesrepublik Deutschland von 80,8 Mio. (Quelle: Destatis – Statistisches Bundesamt(8)) einer Prävalenz von etwa 2 %. Für die ophthalmologische Epidemiologie erscheinen aufgrund der beschriebenen Situation groß angelegte Bevölkerungsstudien innerhalb der Bundesrepublik als unerlässlich und besonders auch für die AMD als zwingend notwendig.

### 1.1.2 Pathophysiologie und Klassifikation der AMD

Grundsätzlich sind die detaillierten Pathomechanismen der AMD nur in Ansätzen bekannt. Die AMD stellt eine Erkrankung des funktionellen Synzytiums aus Photorezeptoren, retinalem Pigmentepithel (RPE) und der Aderhaut dar. Ein schematischer Aufbau dieser Strukturen ist in Abbildung 1 gegeben. Die AMD ist gekennzeichnet durch Ablagerungen von Abbauprodukten im Bereich des RPE und der Bruch'schen Membran (Grenzmembran zwischen RPE und Aderhaut), welche sich funduskopisch als gelbliche Läsionen darstellen. Diese werden auch als Drusen bezeichnet und treten in unterschiedlicher Größe und Form auf. Die Drusen-Größe wird üblicherweise anhand des maximalen Durchmessers unterschieden und in kleine Drusen ( $\leq 63 \mu\text{m}$ ), mittlere Drusen ( $> 63 \mu\text{m}$  und  $\leq 125 \mu\text{m}$ ), und große Drusen ( $> 125 \mu\text{m}$ ) eingeteilt(9). Neben der Größe der einzelnen Druse kann die Gesamtfläche der Drusen, auch als „Drusen Area“ bezeichnet, zur Beurteilung der AMD herangezogen werden(10). Da vor allem kleine und mittlere Drusen unter  $125 \mu\text{m}$  Durchmesser auch physiologisch im Alter vorkommen, ist ihre reine Anwesenheit noch nicht zwingend als ein Beleg für eine AMD zu sehen(11).

Die vermehrte Anwesenheit von großen Drusen stellt meist den ersten Hinweis auf den Beginn einer AMD dar(12). Charakteristisch für diese Frühform der AMD („early AMD“) sind darüber hinaus Verwerfungen und Irregularitäten des RPE, welche als Pigmentepithelverschiebungen bezeichnet werden oder auch als Depigmentierungen vorliegen können(12)(13). Die Prävalenz dieser AMD-Frühsstadien wird in Deutschland auf 2.610.000 Betroffene geschätzt und entspricht somit etwa 3,23 % der Gesamtbevölkerung(7).

Im Verlauf der Erkrankung kann es zur Progression dieser frühen AMD-assoziierten Veränderungen zu zwei unterschiedlichen Spätstadien kommen: Hier wird zwischen der trockenen und der feuchten AMD unterschieden.

Die trockene Form stellt die häufigere Ausprägung dar; vermittelt durch eine chronische Entzündungsreaktion kommt es hierbei zu größerflächigen Zelluntergängen im RPE, welche aufgrund ihres landkartenartigen Aussehens auch als geographische Atrophie (GA) bezeichnet werden. Die GA geht einher mit einer langsamen, schleichenden Verschlechterung der Funktion der Photorezeptoren; dementsprechend ist die Klinik durch eine kontinuierliche Sehverschlechterung gekennzeichnet (siehe nächster Abschnitt 1.1.3)(14).

Die feuchte Form der AMD wird auch als exsudative oder neovaskuläre Komplikation beschrieben. Durch die Sekretion angiogener Zytokine wie VEGF (vascular endothelial growth factor) kann es zur Einsprossung von Gefäßen aus der Aderhaut durch eine rupturierte Bruch'sche Membran unter das RPE kommen; dieser Vorgang wird als choroidale Neovaskularisation (CNV) bezeichnet. Diese Gefäße sind von Natur aus fragil und instabil, demzufolge neigen sie vermehrt zu Blutungen. Da sie durch die Bruch'sche Membran reichen können, kann es zu subretinalen Blutungen mit Vernarbungen kommen. Die Folge stellt einen Verlust der Versorgung der Photorezeptoren dar, der sich klinisch dramatisch bemerkbar macht (siehe nächster Abschnitt 1.1.3)(12,14). Während die feuchte AMD nur 10-15 % der Fälle aller AMD-Erkrankungen ausmacht, ist sie doch für mehr als 80 % aller AMD-bedingten Erblindungsfälle verantwortlich(2).

Abbildung 1 zeigt schematisch die Netzhaut im Makulabereich beim Gesunden und beim AMD-Patienten.

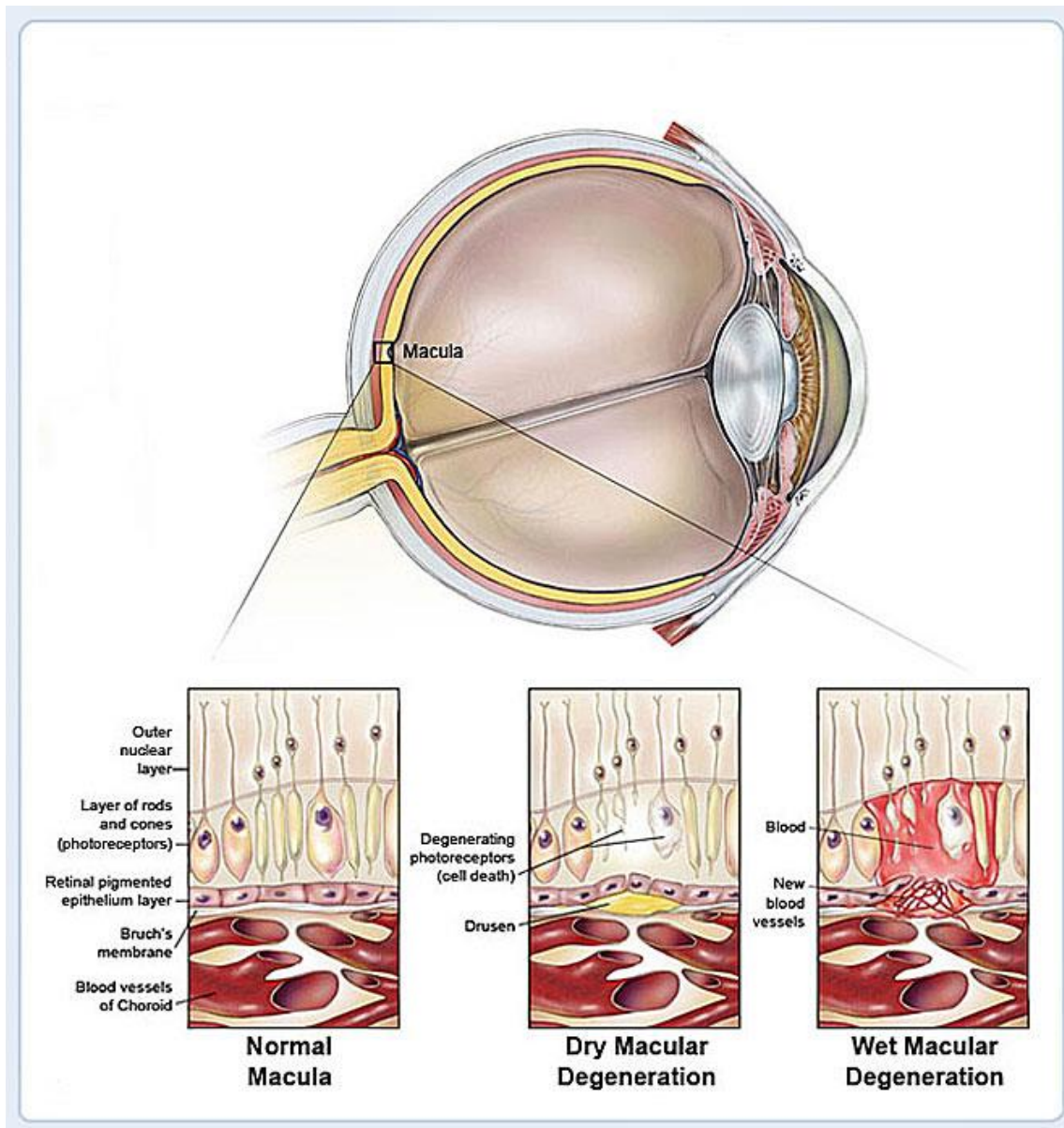


Abbildung 1: Schematische Darstellung der AMD im Vergleich zur gesunden Makula (Entnommen aus (15)).

Dargestellt findet sich oben ein Querschnitt des Auges. Unten wird die Makula detailliert illustriert. Links ist der normale Schichtaufbau der Makula gezeigt. In der Mitte eine Druse bei trockener AMD und rechts choroidale Neovaskularisation (CNV) und Einblutungen bei später, feuchter AMD.

### 1.1.3 Klinik der AMD

Die Klinik der AMD hängt maßgeblich vom Stadium der Krankheit ab. Die frühe AMD macht sich nicht oder lediglich durch eine geringe Visusminderung bemerkbar. Auch können Gesichtsfelddefekte (Skotome), vermindertes Kontrastempfinden und gestörtes Farbsehen sowie eine erhöhte Blendungsempfindlichkeit oder

beeinträchtigte Dunkeladaptation bereits in frühen Stadien der Erkrankung auftreten oder sich über Monate und Jahre entwickeln. Typisch ist darüber hinaus das Wahrnehmen von Metamorphopsien, also Verzerrungen, welche sich im Laufe der Progression der AMD verschlimmern(16). Die Metamorphopsien sind in Abbildung 2 illustriert. Die Spätformen der AMD sind charakterisiert durch einen dramatischen Verlust der zentralen Sehschärfe. Von Betroffenen wird in der Regel ein „zentraler grauer Fleck“ beschrieben, welcher in Abbildung 3 verdeutlicht wird. Im Falle von Blutungen bei feuchter AMD mit CNV kann dieser sich binnen Stunden entwickeln, im Falle der geographischen Atrophie nimmt die zentrale Sehschärfe langsam binnen Jahren immer weiter ab(2). Durch den zentralen Visusverlust werden im Verlauf der Krankheit alltägliche Dinge, wie beispielsweise Lesen oder Autofahren, unmöglich. Durch das zentrale Skotom (Abbildung 3), welches sich im Verlauf der Krankheit vergrößert, können betroffene Patienten fokussierte Buchstaben oder Objekte nicht mehr deutlich erkennen. Dies kann auch zur sozialen Isolation und Stigmatisierung führen, da es den Betroffenen unmöglich wird, das Gesicht ihres Gegenübers zu erkennen und zuzuordnen. Obwohl die Patienten nicht vollständig erblinden - die periphere Orientierung im Raum bleibt erhalten - geht der zentrale Sehverlust oft mit einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität einher und führt häufig zu Depressionen(17).

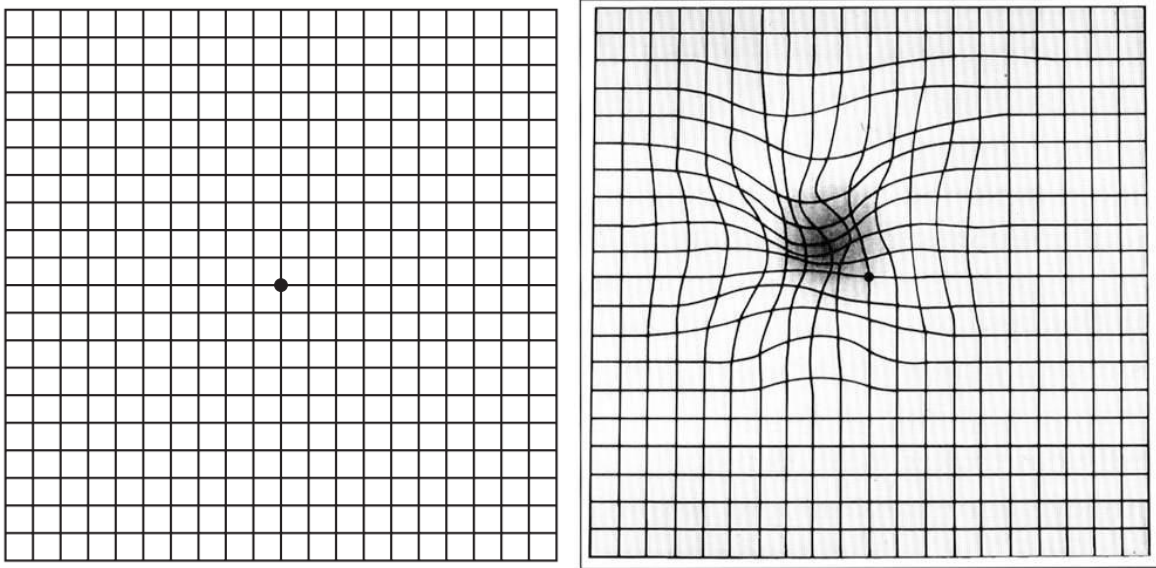


Abbildung 2: Einschränkung bei früher AMD anhand des Amsler-Gitters (benannt nach dem Erfinder Marc Amsler)(18,19) (Entnommen aus (20,21)). Links wird das Amsler-Gitter dargestellt, wie es ein Gesunder sieht. Die Quadrate sind regelmäßig. Rechts das Amsler-Gitter, wie es der AMD-Patient sieht: Die Linien sind deutlich verzerrt(22).



Abbildung 3: Einschränkungen bei Spätstadien der AMD. Links der Regensburger Dom aus Sicht eines Gesunden. Rechts Sicht eines AMD Patienten mit fortgeschrittenem zentralen Skotom (Entnommen aus (23)).

### 1.1.4 Diagnostik der AMD

Diagnostisch wegweisend ist neben der Anamnese, welche eben genannte charakteristische Beschwerden beleuchten sollte, die Visusprüfung sowie vor allem die Augenspiegelung oder Ophthalmoskopie/Funduskopie. Hiermit lassen sich die AMD-charakteristischen Veränderungen an der Makula wie Drusen, Pigmentepithelirregularitäten und natürlich auch die fortgeschrittenen Befunde der geographischen Atrophie oder Blutungen/Vernarbungen bei CNV gut erkennen. Die bloße Anwesenheit von Drusen in geringer Größe stellt - wie angesprochen - nicht notwendigerweise bereits eine AMD dar(11,22).

Die Funduskopie kann auch mittels einer speziellen Fundus-Kamera erfolgen und bietet so die Möglichkeit der Foto- und Verlaufsdokumentation. Beispielbilder sind in Abbildung 4 gezeigt.

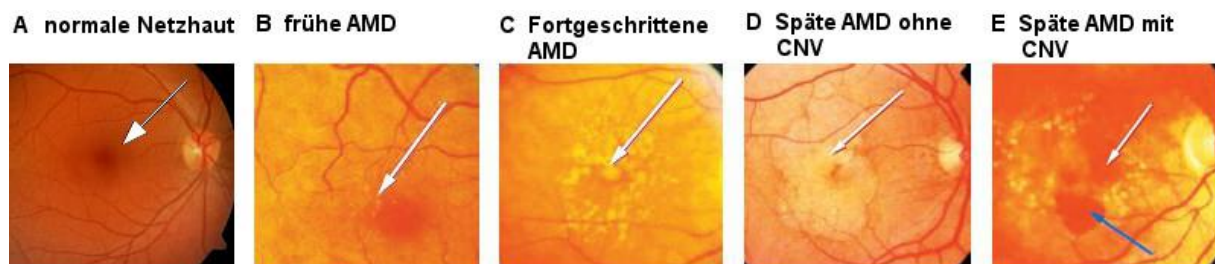


Abbildung 4: Typische funduskopische Befunde der AMD erzeugt mit einer Funduskamera: A zeigt eine normale Netzhaut (Pfeil zeigt auf die Fovea); B zeigt eine Frühphase der AMD mit wenigen Drusen (Pfeil); C zeigt eine fortgeschrittene AMD mit vermehrten Drusen (Pfeil); D zeigt eine späte trockene AMD mit geographischer Atrophie (Pfeil); E zeigt eine späte feuchte AMD mit CNV und Blutung. (Entnommen aus(2), modifiziert).

Eine weitere Methode zur Diagnostik der AMD ist die Fluoreszenzangiographie. Hierbei wird ein fluoreszierender Farbstoff als Kontrastmittel intravenös injiziert. Mittels Laserlicht einer bestimmten Wellenlänge wird eine Fundusfotografie durchgeführt, wodurch der Farbstoff angeregt und somit die retinalen Blutgefäße dargestellt werden können. Hierdurch können choroidale Neovaskularisationen

detektiert und deren Aktivität verfolgt werden(24). Die Fluoreszenzangiographie stellt eine sensitive Methode zur Detektion einer sich neu entwickelnden CNV dar(25).

Die neueste und mittlerweile wohl wichtigste diagnostische Methode ist die optische Kohärenztomografie. Sie ermöglicht eine schnell durchführbare, nicht-invasive, hochauflösende Darstellung der einzelnen Netzhautschichten, eine Art *in vivo*-Histologie. Sämtliche AMD-Veränderungen wie Drusen, Irregularitäten des RPE oder subretinale Flüssigkeit bei aktiver CNV können hier direkt dargestellt werden(22,26).

### **1.1.5 Risikofaktoren für die Entstehung der AMD**

Die AMD gilt als komplexe, multifaktoriell verursachte Erkrankung(27). In der Literatur werden mehrere Risikofaktoren zur Entwicklung der AMD beschrieben. Diese können grob in umweltbedingte, also phänotypische, und genotypische Faktoren unterschieden werden. Den prominentesten phänotypischen Risikofaktor stellt hierbei das fortgeschrittene Alter dar. Diesem Risikofaktor wird die höchste Evidenz zugeschrieben, gefolgt vom Rauchen, welches konsistent in allen Studien als einer der wichtigsten vermeidbaren Lifestyle-Risikofaktoren gefunden wird(28). Rauchen beeinflusst das Krankheitsgeschehen vermutlich direkt durch oxidativen Stress, Aktivierung des Immunsystems und die Verursachung von arteriosklerotischen Gefäßveränderungen. Auch wird die Neovaskularisation durch Nikotin gefördert und somit das Risiko zur Entwicklung einer feuchten AMD erhöht(29).

Weitere phänotypische Risikofaktoren, welche in Studien allerdings mit unterschiedlicher Signifikanz beschrieben werden, sind Sonnenlichtexposition, weiße Hautfarbe, helle Irisfarbe, familiäre Vorbelastung sowie Komorbiditäten wie vorhergehende Kataraktoperation, Bluthochdruck, erhöhter BMI (Body Mass Index), Diabetes-Erkrankung, vorbestehende kardiovaskuläre Erkrankungen und veränderte Cholesterin- und Triglyzeridwerte im Blutserum(28,30–33). Auch ein erhöhter

Homocysteinwert im Blut und ein niedriger Vitamin B12-Spiegel werden diskutiert(34). Studien zur Ernährung legen nahe, dass besonders der Verzehr von rotem Fleisch sowie Übergewicht mit einem erhöhten Risiko zur Entwicklung einer fortgeschrittenen AMD einhergehen(35,36).

Auf genetischer Seite finden sich mehrere Genvarianten, welche das Risiko für die Entwicklung der AMD signifikant erhöhen. Im Rahmen der multifaktoriell bedingten Genese der AMD wird der Einfluss erblicher Komponenten auf 45 % bis 71 % geschätzt(37).

Tabelle 1 zeigt eine Übersicht über die bis dato bekannten Risikovarianten (auch bekannt als SNPs, single nucleotide polymorphisms, deutsch: Einzelnukleotid-Polymorphismen) der AMD, unter ihnen die Genorte des Komplement Faktor H (complement factor H, CFH) und des ARMS2/HTRA1-Gens (age-related maculopathy susceptibility 2/HtrA serine peptidase 1). Hierbei wird geschätzt, dass allein die Genorte des CFH und des ARMS2/HTRA1-Gens ein Risiko von etwa 50 % aufweisen(37). Fritsche et al, 2013, haben in einer Meta-Analyse von über 17.100 Fällen von AMD und über 60.000 Probanden in der Kontrollgruppe eine signifikante Assoziation von insgesamt 19 Loci gefunden. Tabelle 1 beschreibt hierbei die p-Werte und Odds Ratios der genannten Loci in einer Initialstudie, einer Follow-Up Studie, sowie als kombinierte Analyse (Joint). Die Assoziation der einzelnen Loci schwankte zwischen den einzelnen Studien, dennoch zeigten sich die höchsten Signifikanzwerte für die Loci nahe ARMS2/HTRA1 (rs10490924/T) und CFH (rs10737680/A). Die hier gefundenen Odds Ratio von 2,71 bzw. 2,40 pro Risikoallel weisen auf deren Bedeutung für das Risiko zur Entwicklung der AMD hin(38).

Tabelle 1: Risikogene der AMD. Nach Fritsche et al, 2013(38).

SNP/Risk Allele	Chromosome, Position	Nearby Genes	EAF	Discovery		Follow-up		Joint		95% CI	
				P	OR	P	OR	P	OR		
<i>Loci Previously Reported With <math>P &lt; 5 \times 10^{-8}</math></i>											
rs10490924/T	10	124.2 Mb	<i>ARMS2/HTRA1</i>	0.30	$4 \times 10^{-353}$	2.71	$2.8 \times 10^{-190}$	2.88	$4 \times 10^{-540}$	2.76	[2.72–2.80]
rs10737680/A	1	196.7 Mb	<i>CFH</i>	0.64	$1 \times 10^{-283}$	2.40	$2.7 \times 10^{-152}$	2.50	$1 \times 10^{-434}$	2.43	[2.39–2.47]
rs429608/G	6	31.9 Mb	<i>C2/CFB</i>	0.86	$2 \times 10^{-54}$	1.67	$2.4 \times 10^{-37}$	1.89	$4 \times 10^{-89}$	1.74	[1.68–1.79]
rs2230199/C	19	6.7 Mb	<i>C3</i>	0.20	$2 \times 10^{-26}$	1.46	$3.4 \times 10^{-17}$	1.37	$1 \times 10^{-41}$	1.42	[1.37–1.47]
rs5749482/G	22	33.1 Mb	<i>TIMP3</i>	0.74	$6 \times 10^{-13}$	1.25	$9.7 \times 10^{-17}$	1.45	$2 \times 10^{-26}$	1.31	[1.26–1.36]
rs4420638/A	19	45.4 Mb	<i>APOE</i>	0.83	$3 \times 10^{-15}$	1.34	$4.2 \times 10^{-7}$	1.25	$2 \times 10^{-20}$	1.30	[1.24–1.36]
rs1864163/G	16	57 Mb	<i>CETP</i>	0.76	$8 \times 10^{-13}$	1.25	$8.7 \times 10^{-5}$	1.17	$7 \times 10^{-16}$	1.22	[1.17–1.27]
rs943080/T	6	43.8 Mb	<i>VEGFA</i>	0.51	$4 \times 10^{-12}$	1.18	$1.6 \times 10^{-5}$	1.12	$9 \times 10^{-16}$	1.15	[1.12–1.18]
rs13278062/T	8	23.1 Mb	<i>TNFRSF10A</i>	0.48	$7 \times 10^{-10}$	1.17	$6.4 \times 10^{-7}$	1.14	$3 \times 10^{-15}$	1.15	[1.12–1.19]
rs920915/C	15	58.7 Mb	<i>LIPC</i>	0.48	$2 \times 10^{-9}$	1.14	0.004	1.10	$3 \times 10^{-11}$	1.13	[1.09–1.17]
rs4698775/G	4	110.6 Mb	<i>CFI</i>	0.31	$2 \times 10^{-10}$	1.16	0.025	1.08	$7 \times 10^{-11}$	1.14	[1.10–1.17]
rs3812111/T	6	116.4 Mb	<i>COL10A1</i>	0.64	$7 \times 10^{-8}$	1.13	0.022	1.06	$2 \times 10^{-8}$	1.10	[1.07–1.14]
<i>Loci Reaching <math>P &lt; 5 \times 10^{-8}</math> for the First Time</i>											
rs13081855/T	3	99.5 Mb	<i>COL8A1/FILIP1L</i>	0.10	$4 \times 10^{-11}$	1.28	$6.0 \times 10^{-4}$	1.17	$4 \times 10^{-13}$	1.23	[1.17–1.29]
rs3130783/A	6	30.8 Mb	<i>IER3/DDR1</i>	0.79	$1 \times 10^{-6}$	1.15	$3.5 \times 10^{-6}$	1.16	$2 \times 10^{-11}$	1.16	[1.11–1.20]
rs8135665/T	22	38.5 Mb	<i>SLC16A8</i>	0.21	$8 \times 10^{-8}$	1.16	$5.6 \times 10^{-5}$	1.13	$2 \times 10^{-11}$	1.15	[1.11–1.19]
rs334353/T	9	101.9 Mb	<i>TGFBRI</i>	0.73	$9 \times 10^{-7}$	1.13	$6.7 \times 10^{-6}$	1.13	$3 \times 10^{-11}$	1.13	[1.10–1.17]
rs8017304/A	14	68.8 Mb	<i>RAD51B</i>	0.61	$9 \times 10^{-7}$	1.11	$2.1 \times 10^{-5}$	1.11	$9 \times 10^{-11}$	1.11	[1.08–1.14]
rs6795735/T	3	64.7 Mb	<i>ADAMTS9/MIR548A2</i>	0.46	$9 \times 10^{-8}$	1.13	0.0066	1.07	$5 \times 10^{-9}$	1.10	[1.07–1.14]
rs9542236/C	13	31.8 Mb	<i>B3GALTL</i>	0.44	$2 \times 10^{-6}$	1.12	0.0018	1.08	$2 \times 10^{-8}$	1.10	[1.07–1.14]

**(Fußnote zur Tabelle 1)** Es werden alle statistisch signifikanten Loci ( $p < 5 \times 10^{-8}$ ) zur Entwicklung einer AMD beschrieben. Für jeden SNP werden die Signifikanz (P) und die Odds Ratio (OR) bei initialer Studie (Discovery), Follow-Up Studie, und der Kombination beider (Joint) beschrieben. Während die ersten 12 Loci bereits in vorhergehenden Studien als signifikant beschrieben wurden, wurde für die unteren sieben Loci zum ersten Mal eine Signifikanz beschrieben. (EAF = effect allele frequency (Allelfrequenz des Risikoerhöhenden Allels); CI = confidence interval (Konfidenzintervall))

### 1.1.6 Therapie der AMD

Bis heute gibt es keine kurative Therapie der AMD. Es empfiehlt sich die Vermeidung/Optimierung der erläuterten Risikofaktoren (sofern möglich). Es existieren mehrere Therapieansätze mit dem Ziel einer Verbesserung der Sehfähigkeit und Verlangsamung der Progression der AMD(39,40), allerdings nur für die feuchte, neovaskuläre Form der späten AMD. Für frühe AMD und die trockene, geographische Atrophie werden bis dato lediglich Lichtschutz durch Sonnenbrillen, gesunde und ausgewogene Ernährung mit hohem Konsum von Vitaminen, Mineralien, grünem Gemüse, Fisch und Omega-3-Fettsäuren, die Verabreichung von

Nahrungsergänzungsmitteln wie Lutein, Zeaxanthin, Antioxidantien und Zink und ein allgemein gesunder Lebensstil, vor allem mit Nikotinkarenz, empfohlen(41–45). Mehrere (auch intravitreal applizierte) Medikamente sind für die geographische Atrophie im Rahmen von Studien in Erprobung, beispielsweise konnte eine Phase II-Studie nachweisen, dass der monoklonale Antikörper Lampalizumab die Progression einer geographischen Atrophie vermindern kann(46). Die derzeitige Primärtherapie der neovaskulären AMD ist die intravitreale Injektion antiangiogener Substanzen, also die Injektion direkt in den Glaskörper. Seit 2007 ist der monoklonale Antikörper gegen VEGF Ranibizumab (Lucentis®) in Deutschland zugelassen („Anti-VEGF“). VEGF stellt einen Schlüsselfaktor in der Angiogenese dar, durch die Applikation eines monoklonalen Antikörpers werden die Bindungsstellen des VEGF blockiert und die Angiogenese inhibiert. Der Vorteil der Injektion direkt in den Glaskörper besteht in der Verminderung von unerwünschten systemischen Wirkungen. Die ambulante Applikation ist möglich, hierbei wird ein topisches Anästhetikum verwendet(47).

Zulassungsstudien von Ranibizumab konnten in beachtenswerter Weise zeigen, dass die Verabreichung von Anti-VEGF nicht nur das Fortschreiten der Krankheit effektiv unterbinden kann, sondern auch zu einer messbaren Verbesserung des Visus führen kann. Es sind allerdings meist zahlreiche, regelmäßige (4-wöchentliche) intravitreale Injektionen - und somit ein immenser Aufwand seitens des Patienten aber auch des Gesundheitssystems - von Nöten, um die Progression der feuchten AMD zu bremsen(48,49).

Als weiteres Medikament wurde mittlerweile Aflibercept, ein rekombinantes Fusionsprotein welches den Wachstumsfaktor VEGF-A bindet und so seine Effekte neutralisiert, unter dem Handelsnamen Eylea® zur Verwendung in der Europäischen

Union zugelassen(50). Vergleichende Studien bezüglich der Wirksamkeit der beiden VEGF-Inhibitoren sind derzeit Gegenstand intensivster Forschung(51).

## 1.2 Die Age-Related Eye Disease Study (AREDS)

Die AREDS-Studie ist eine der klinischen Meilenstein-Studien zur AMD (und zur Katarakt), insbesondere im Hinblick auf Risikoreduktion und Progressionsverlangsamung. Von ihr stammen größtenteils die oben erwähnten Empfehlungen zur Ernährung und zu den Nahrungsergänzungsmitteln. Auch entwarf AREDS mehrere - mittlerweile fest etablierte – AMD-Klassifikationssysteme, welche auch in der vorliegenden Arbeit zugrunde gelegt wurden. Daher soll AREDS im Folgenden näher beschrieben und insbesondere die Klassifikationssysteme detailliert dargelegt werden.

AREDS wurde vom National Eye Institute (NEI) initiiert und finanziert(52). Das NEI wurde 1968 gegründet und stellt eines von 27 Instituten und Zentren des National Institutes of Health (NIH) dar. Es befindet sich in Bethesda, Maryland, U.S.A. Die Ergebnisse der AREDS-Studie werden fortlaufend als AREDS Report veröffentlicht, der bis dato aktuellste veröffentlichte AREDS Report trägt die Nummer 38(53). In den Jahren 2006 bis 2008 begann die Folgestudie AREDS2(54).

Das Protokoll für die AREDS wurde zwischen 1990 und 1992 entwickelt, Probanden wurden von November 1992 bis Januar 1998 eingeschlossen. Follow-Up Untersuchungen fanden in Abständen von 6 Monaten statt. Nachdem bereits kleinere Studien nahegelegt hatten, dass durch die Gabe von Antioxidantien und Spurenelementen wie Zink und Selenium eine Reduktion des Visusverlustes bei der AMD oder Katarakt-Erkrankung erreicht werden konnte(55–57), wurde die AREDS als große, multizentrische Studie ins Leben gerufen. Sie umfasste zwei klinische Studien, jeweils eine für die AMD und eine für die Katarakt-Erkrankung, an welcher die gleichen Probanden teilnahmen. AREDS umfasste 4.757 Teilnehmer aus den USA, zwischen 55 und 80 Jahren alt, in elf Kliniken bundesweit. 56 % der Teilnehmer

waren weiblich, das mediane Alter betrug zu Beginn 69 Jahre. Ungefähr 90 % der Teilnehmer wurden mindestens über 5 Jahre verfolgt; ca. 2 % gingen in der ersten Nachfolgestudie („Follow-Up“) verloren, ca. 1 % wurde weniger als 5 Jahre verfolgt und ca. 7 % starben vor Vollendung von 5 Jahren Studienteilnahme(58).

Die Ziele der Studie waren

- Eine Einschätzung des klinischen Verlaufs, der Prognose und der Risikofaktoren der AMD und der Katarakt-Erkrankung
- Die Bewertung des Effekts einer Hochdosistherapie mit Antioxidantien und Zink in Hinblick auf das Fortschreiten der AMD und dem Eintreten eines Visusverlusts
- Die Bewertung des Effekts einer Hochdosistherapie mit Antioxidation in Hinblick auf die Entwicklung und das Fortschreiten der Katarakt-Erkrankung und dem Eintreten eines Visusverlusts

Von den 4.757 Teilnehmern insgesamt nahmen 3.640 an der AMD-Studie teil, da die restlichen 1.117 Probanden nicht mindestens ein Frühstadium der AMD aufwiesen.

Die Teilnehmer wurden in 4 Gruppen unterteilt, je nach Erkrankungsstadium der AMD, wobei hier zwischen „No AMD“ („Keine AMD“), „Early Stage AMD“ („Frühe AMD“), „Intermediate AMD“ („Intermediäre AMD“) und „Advanced AMD“ („Späte AMD“) unterschieden wurde.

Probanden aus jeder dieser Gruppen wurden randomisiert einem von vier Behandlungsschemata mit oraler Medikation zugewiesen: 1) nur Zink, 2) nur Antioxidantien, 3) einer Kombination von Antioxidantien und Zink oder 4) Placebo.

AREDS Report 8 stellt die Ergebnisse dar. Er zeigt, dass die Ergänzung der täglichen Ernährung mit Antioxidantien, bestehend aus Vitamin C (500 mg), Vitamin E (400 IU), Beta-Carotin (15 mg), Zinkoxid (80 mg) und Kupferoxid (2 mg) bei 3.640 Patienten verglichen mit einem Placebo das Fortschreiten von der intermediären AMD-Form zur fortgeschrittenen AMD in einem Zeitraum von 5 Jahren um 25 % reduziert. Auch führen die Nahrungsergänzungsmittel zu einer Risikoreduktion um 19 % für einen moderaten Sehverlust(59). Allerdings erhöht die Gabe von Beta-Carotin u.a. das Risiko für ein Lungenkarzinom bei Rauchern(60). Letztendlich führt die Nahrungsergänzung mit Antioxidantien und Zink eher zu einem protektiven Effekt, so dass Patienten über 55 Jahren ab einer gewissen Anzahl und / oder Größe der Drusen eine Nahrungsergänzung mit oben genannten Stoffen in Erwägung ziehen sollten(59). Es wurde nicht evaluiert, ob es eine Risikoreduktion bei Gabe von Antioxidantien und Zink für ein Entwickeln der AMD in der Gruppe „No AMD“ gab, da Studien zeigten, dass Menschen im Alter von 60 Jahren aufwärts ohne AMD allgemein ein sehr geringes Risiko für die Entwicklung einer AMD innerhalb einer 7-Jahr-Periode aufweisen.

Probanden der Gruppe „Early AMD“ wiesen keine signifikante Progressionsverlangsamung auf.

Die bereits erwähnte Folgestudie AREDS2 zur Auswirkung der Behandlung mit einer veränderten Kombination von Vitaminen, Mineralien und Fischölen wurde 2006 gestartet, erste Ergebnisse wurden 2013 veröffentlicht; hierbei zeigte sich, dass Lutein und Zeaxanthin einen validen Ersatz für Beta-Carotin bei Rauchern darstellen könnte(61).

### **1.2.1 AMD-Klassifikations-Systeme der AREDS**

Eines der AMD-Klassifikationssysteme ist in AREDS Report 17 beschrieben(62). Diese Klassifikation („Severity Scale“) setzt sich zusammen aus der insgesamt von Drusen betroffenen Fläche („Drusen area“), dem Vorliegen von verstärkter Pigmentierung („Increased pigment“) und Depigmentation beziehungsweise geographischer Atrophie („Depigmentation-GA“), sie dient also hauptsächlich der Klassifikation früher AMD-Veränderungen. Das in der vorliegenden Arbeit verwendete Klassifikations-System und die Auswertungsmethode wird im Abschnitt 3.2.1 detailliert beschrieben.

Die Klassifikation basiert auf der Auswertung von Farbfundusfotos, welche zu Beginn der Studie, nach 2 Jahren und daraufhin für 5 Jahre im jährlichen Rhythmus aufgenommen wurden. Der Score beschreibt primär ein 5-Jahres Risiko bezüglich der Progression der Erkrankung, dieses reicht von weniger als 1 % bei niedrigster Stufe bis zu ungefähr 50 % bei höchster Stufe(62).

### **1.3 Die Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg**

Die kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg, kurz KORA, lieferte die Datengrundlage für die vorliegende Arbeit. KORA ist eine Forschungsplattform, welche eine repräsentative Zufallsstichprobe aller 25 – 74jährigen Einwohner der Region Augsburg untersucht bzw. untersucht hat. Die Teilnehmer wurden in regelmäßigen Abständen zu ihrer Gesundheit befragt bzw. nachuntersucht. Ziele des Projekts sind die Untersuchung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen sowie weiteren chronischen Erkrankungen wie Diabetes Mellitus und Lungenerkrankungen(63).

Die KORA-Studie wurde zunächst im Rahmen des MONICA-Projektes der WHO (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease) in der Region Augsburg gestartet, nach regulärem Abschluss der Studie im Jahre 1995 wurden die Querschnittsstudien ab 1996 als fester Bestandteil von KORA weitergeführt.

Der Großraum Augsburg umfasst etwa 600.000 Einwohner, wovon sich 430.000 Einwohner in der Altersgruppe von 25-74 Jahren befinden. In einem zwei-Schritte-Verfahren wurden zunächst Probanden aus Augsburg und 16 umliegenden Gemeinden rekrutiert und dann geschichtete Zufallsstichproben gezogen. So wurden vier unabhängige Gesundheitsstudien im Sinne von Querschnittsstudien, „Surveys“ genannt, KORA-S1 bis S4, in 5 Jahres-Intervallen durchgeführt. In allen Studien wurden soziodemographische Faktoren sowie spezifische Risikofaktoren durch standardisierte Interviews erhoben; zudem fand eine standardisierte medizinische Untersuchung statt.

Entsprechend ihres Hervorgehens aus dem MONICA-Projekt der WHO stellt die Untersuchung von Risikofaktoren für kardiovaskuläre Krankheiten immer noch den primären Fokus der KORA-Studie dar. Durch die Fortschritte im Bereich der genetischen und molekularen Medizin gab es kontinuierliche Erweiterungen zum ursprünglichen Studiendesign.

Basierend auf den ursprünglichen Studien KORA S1 bis S4 wurden und werden zahlreiche Follow-Up Untersuchungen durchgeführt, die teils derzeit noch analysiert werden (aktuell läuft KORA-FF4 als zweites Follow-Up der S4, KORA-F4 als erstes Follow-Up wurde 2006-2008 durchgeführt)(64).

Die vorliegende Arbeit basiert auf der KORA S4-Studie; hier wurden von Oktober 1999 bis Juli 2001 4.261 Teilnehmer im Alter von 24 bis 75 Jahren ausführlich

befragt und medizinisch untersucht(63). Auch wurden von einer Subgruppe der Probanden Farbfundusfotos des zentralen Augenhintergrundes generiert. Diese liegen den vorliegenden Arbeiten zugrunde und wurden nachfolgend analysiert.

## 2 Ziel der Arbeit

Wie bereits erwähnt fehlen in Deutschland epidemiologische, populationsbasierte Daten zu häufigen Augenerkrankungen wie der AMD. Ziel dieser Arbeit soll sein, phänotypische und genotypische Risikofaktoren der AMD in einer populationsbasierten deutschen Kohorte zu analysieren. Das Vorhandensein und der Ausprägungsgrad der AMD in der untersuchten Kohorte soll mittels zentraler Farbfundusfotos evaluiert und klassifiziert werden. Zu den ebenfalls erhobenen und auszuwertenden phänotypischen Merkmalen zählen das Alter, der bisherige Zigarettenkonsum gemessen in „Packyears“ (Zahl der täglich konsumierten Zigarettenpackungen multipliziert mit der Anzahl der Raucherjahre), der anamnestisch erhobene Raucherstatus, HDL- und LDL-Serumwerte, arterielle Hypertonie, Diabetes Mellitus sowie Lifestyle-Faktoren wie gesunde Ernährung und regelmäßige körperliche Aktivität. Als genotypische Merkmale wurden die Risikovarianten der beschriebenen Gene CFH (rs10737680) und ARMS2/HTRA1 (rs10490942) herangezogen. Datengrundlage bietet die KORA-S4-Studie.

### 3 Material und Methoden

#### 3.1 Generierung der phänotypischen und genotypischen Daten

Die im Rahmen der KORA-S4-Studie erhobenen phänotypischen Parameter Alter (zum Zeitpunkt der Untersuchung), Geschlecht, Rauchverhalten und Packyears, HDL (High Density Lipoprotein)-Konzentration im Blut, LDL (Low Density Lipoprotein)-Konzentration im Blut und BMI, sowie das Vorhandensein eines Diabetes Mellitus und einer arteriellen Hypertonie als auch die Frage nach der regelmäßigen körperlichen Aktivität und Ernährung sollen mit der auf Farbfundusfotos detektierbaren Präsenz und Ausprägung der AMD assoziiert werden. Zusätzlich sollen die bekannten risikoassoziierten Genvarianten der Gene CFH und ARMS2/HTRA1 anhand der beiden SNPs rs10737680 sowie rs10490942 hinsichtlich ihrer Bedeutung als Risikofaktoren ausgewertet werden.

Die Parameter wurden folgendermaßen erhoben: Geschlecht und Geburtsdatum wurden den Unterlagen der Einwohnermeldeämter entnommen.

Das Rauchverhalten wurde anamnestisch erhoben, dies wird in dieser Arbeit in die Parameter „derzeitiger Raucher“ und „Ex-Raucher“ eingeteilt, wobei sowohl unregelmäßige als auch regelmäßige Raucher als „derzeitige Raucher“ eingestuft werden. Auch wird die Einteilung in Packyears verwendet.

HDL- und LDL-Konzentrationen wurden durch Blutentnahme bestimmt und werden in dieser Arbeit in mg/dl angegeben. Der BMI der Probanden berechnete sich als Gewicht in kg, gemessen an leicht bekleideten Probanden auf 0,1kg genau, geteilt durch die jeweilige Größe in m<sup>2</sup>, gemessen auf 0,5cm genau(65).

Anamnestisch nach Selbstangabe oder Medikamentenanamnese wurde das Vorhandensein eines Diabetes Mellitus erhoben, der Blutdruck wurde im Rahmen der

KORA-S4 Studie gemessen und nach WHO klassifiziert. Diese Arbeit definiert nach WHO eine arterielle Hypertonie ab einem Blutdruck von  $\geq 140$  mmHg / 90 mmHg.

Der Lifestyle-Parameter „körperliche Aktivität“ wurde nach Selbstangabe in die Werte 1 = regelmäßige Aktivität während der Freizeit in Sommer und Winter wöchentlich für 1 Stunde oder mehr und 0 = unregelmäßige oder keine körperliche Aktivität in der Freizeit eingeteilt(65). Der „Score gesunde Ernährung“ wurde basierend auf der durchschnittlichen Aufnahme von Nahrungsmitteln, welche Fette und Kohlenhydrate enthalten, berechnet. Die Erhebung erfolgte mittels standardisiertem Fragebogen mit 24 Elementen(66). Der Median der Gesamtpopulation betrug in dieser Population 15, alle Werte  $\geq$  Median werden als 1, alle Werte  $<$  Median als 0 gewertet.

Zur Einschätzung des genetischen Risikos werden in dieser Arbeit der Marker rs10737680 für das Gen CFH verwendet, wobei hier das Allel A den Risikomarker darstellt, sowie rs10490942 für das Gen ARMS2/HTRA1, wobei hier das Allel T den Risikomarker darstellt. Diese genetischen Daten der Probanden wurden durch Blutentnahme und Genotypisierung erhoben.

Tabelle 2 fasst in einer Übersicht die in dieser Arbeit verwendeten Parameter, ihre Kürzel, ihre möglichen Modi sowie eine Beschreibung des jeweiligen Parameters zusammen.

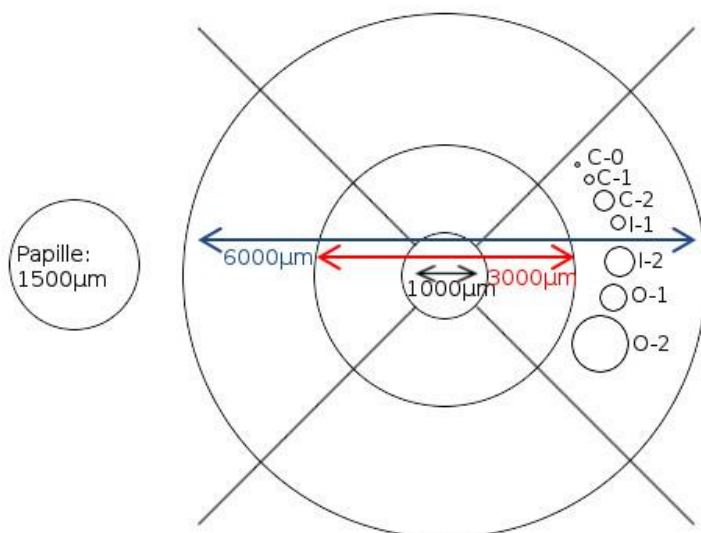
**Tabelle 2: In die Studie einbezogene Parameter, deren Kürzel und mögliche Modi sowie Beschreibung**

<b>Parameter</b>	<b>Kürzel</b>	<b>Modi</b>	<b>Beschreibung</b>
Alter	AGE		Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung
Geschlecht	SEX	0; 1	0 = männlich; 1 = weiblich
Packyears	PCKYRS		Anzahl gerauchter Zigaretten (tägl.) * Rauchdauer (Jahre)/20
HDL-Konzentration	HDL		HDL-Cholesterin in mg/dl
LDL-Konzentration	LDL		LDL-Cholesterin in mg/dl
Diabetes Mellitus	DM	0; 1	0 = nein; 1 = ja
Arterielle Hypertonie	ARTHYP	0; 1	Arterielle Hypertonie nach WHO: 0 = nein; 1 = ja ( $\geq 140$ mmHg / 90 mmHg)
BMI	BMI		Body Mass Index in kg/m <sup>2</sup>
Körperliche Aktivität	Physical Act	0; 1	0 = unregelmäßig oder keine; 1 = regelmäßig $\geq 1$ h pro Woche
Score gesunde Ernährung	SGE	0; 1	0 = <Median; 1 = $\geq$ Median (Median: 15)
Derzeitige Raucher	CurrentSmoker	0; 1	0 = nein; 1 = ja ("unregelmäßiger Raucher" oder "regelmäßiger Raucher")
Ex-Raucher	ExSmoker	0; 1	0 = nein; 1 = ja
CFH – rs10737680_A	CFH	0-2	Vorhandensein des Risikoallels „A“ auf dem SNP rs10737680 für beide Chromosomen
ARMS2/HTRA1 – rs10490942_T	ARMS2	0-2	Vorhandensein des Risikoallels „T“ auf dem SNP rs10490942 für beide Chromosomen

### 3.2 Methodik der Auswertung der zentralen Farbfundusfotos

Die Farbfundusfotos wurden mittels einer nicht-mydriatischen Funduskamera (TRC-NW5S, Topcon, Willich, Deutschland) angefertigt und in einer Auflösung von 768 x 576 Pixel als JPEG-Dateien gespeichert. Die Farbfundusfotos wurden durch das Institut für Epidemiologie des Helmholtz Zentrum für Umwelt und Gesundheit, Neuherberg, angefertigt.

Zur Auswertung der vorhandenen zentralen Fundusaufnahmen im Hinblick auf das Vorliegen und die Ausprägung einer AMD wurde die im AREDS Report No 17(62) beschriebene Methode adaptiert: In genannter Arbeit wurde zunächst zur Definition der Makula-Region ein zielscheibenförmiges Gitternetz („Grid“) beschrieben, welches auf transparentes Papier gedruckt und auf ebenfalls ausgedruckten Farbfundusfotos auf die Fovea zentriert platziert wurde. Initial wurde dieses Gitternetz von der Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group entwickelt und publiziert(67). In der hier vorliegenden Arbeit wurde ein gleich strukturiertes Grid durch den Autor digital auf die Farbfundusfotos platziert, welche als JPEG-Bilddateien mit einer



**Abbildung 5: Grid-Vorlage.** Der linke Kreis stellt den Durchmesser des Sehnervenkopfes/der Papille dar, es werden jeweils die Durchmesser der Kreise beschrieben. Die Linien stehen in einem 90°-Winkel zueinander. Rechts finden sich die Standard-Kreise zur Abschätzung der Drusengröße C-0 bis O-2.

Auflösung von 768 x 576 Pixel vorlagen und im Rahmen der KORA-S4 Studie generiert wurden.

Das Grid dient hierbei der Eingrenzung der Makula-Region und der Einschätzung der Größe pathologischer Veränderungen der Makula. Hierzu wird der Sehnervkopf (Papille) als Größenmaßstab verwendet: Dessen Durchmesser wird in dem Foto der zentralen Netzhaut mit 1.500  $\mu\text{m}$  beschrieben<sup>(10)</sup> (wobei die tatsächliche Größe der Papille eher bei 1800-2000  $\mu\text{m}$  liegt<sup>(68)</sup>). Der Radius des inneren Kreises des Grid wird mit 500  $\mu\text{m}$ , der des mittleren Kreises mit 1.500  $\mu\text{m}$  (entspricht dem Papillendurchmesser) und der des äußeren Kreises mit 3.000  $\mu\text{m}$  angegeben (dementsprechend ergeben sich Kreis-Durchmesser von 1.000  $\mu\text{m}$ , 3.000  $\mu\text{m}$  und 6.000  $\mu\text{m}$ ). Das Grid ist in Abbildung 5 zu sehen. Zur Einschätzung der Größe der einzelnen Druse im Bereich des Grids wurden von AREDS zusätzlich mehrere Messkreise entworfen. Diese entsprechen in ihrer Größe jeweils einem Bruchteil der inneren und äußeren Grid-Kreise; hierfür wurden für den zentralen Anteil die Messkreise  $c_0$ - $c_2$  (c="central circle"; innersterer Kreis) entworfen, für den inneren Kreis die Messkreise  $i_1$  und  $i_2$  (i="inner circle"; innerer Kreis) sowie für den äußeren Kreis die Messkreise  $o_1$  und  $o_2$  (o="outer circle", äußerer Kreis). Messkreis 1 entspricht jeweils 1/64 des jeweiligen Kreises, Messkreis 2 entspricht 1/16 des jeweiligen Kreises. Hieraus ergeben sich folgende Durchmesser in Relation zum Durchmesser der Papille (Optic disc (OD)):  $c_0$ : 0,042 OD;  $c_1$ : 0,083 OD;  $c_2$ : 0,167 OD;  $i_1$ : 0,120 OD;  $i_2$ : 0,241 OD;  $o_1$ : 0,219 OD;  $o_2$ : 0,439 OD. Nur Pathologien, welche sich innerhalb des Grid finden, wurden gewertet.

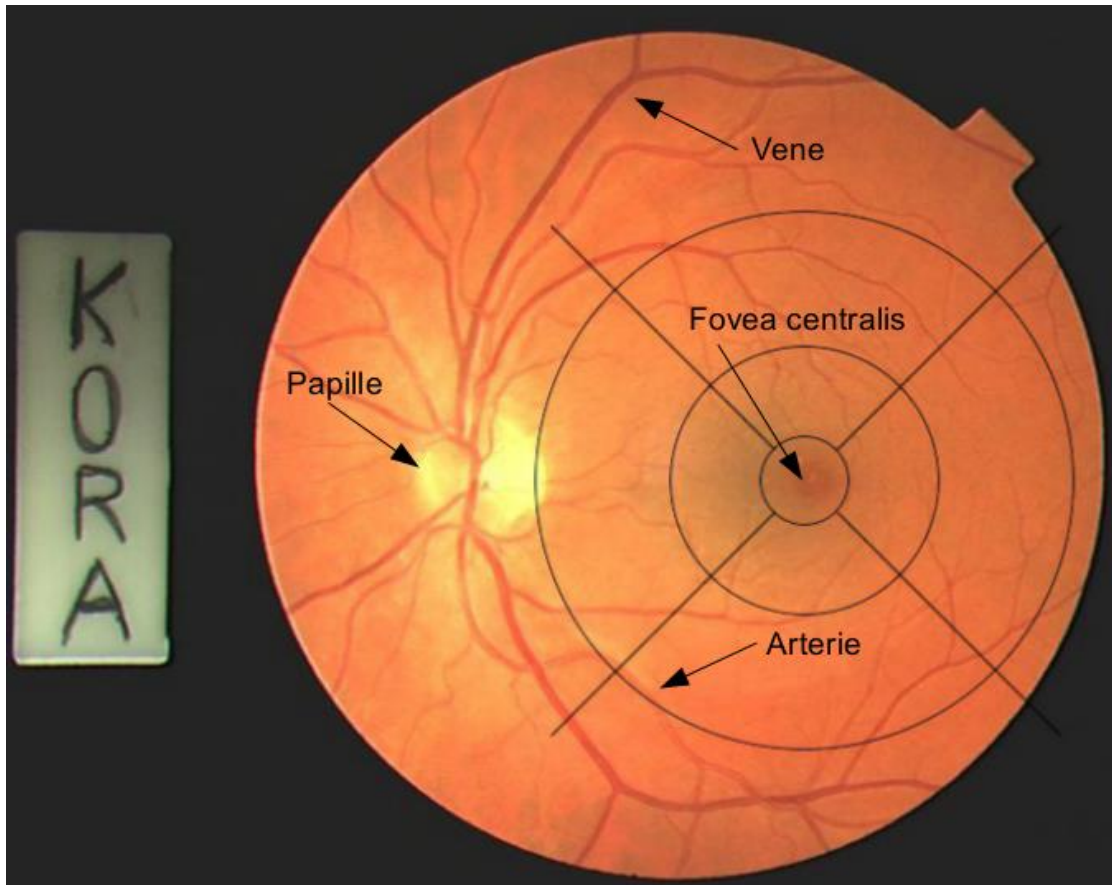


Abbildung 6: Zentrales Farbfundusfoto des linken Auges mit digital implementiertem, adaptiertem Grid. Fovea centralis, Papille, Arterien und Venen sind gekennzeichnet.

Ein entsprechendes Grid wurde als Vorlage erstellt und in jedes Farbfundusfoto, welche eine AMD-bezogene Pathologie aufwies, digital eingefügt und foveal zentriert. Darüber hinaus erfolgte eine Größenanpassung des Grids an den jeweils unterschiedlichen Durchmesser des Sehnerves. Zur Erstellung des Grid und zur Applikation desselben wurde die Bildbearbeitungssoftware GIMP (GNU Image Manipulation Program) in der Version 2.6.11 verwendet.

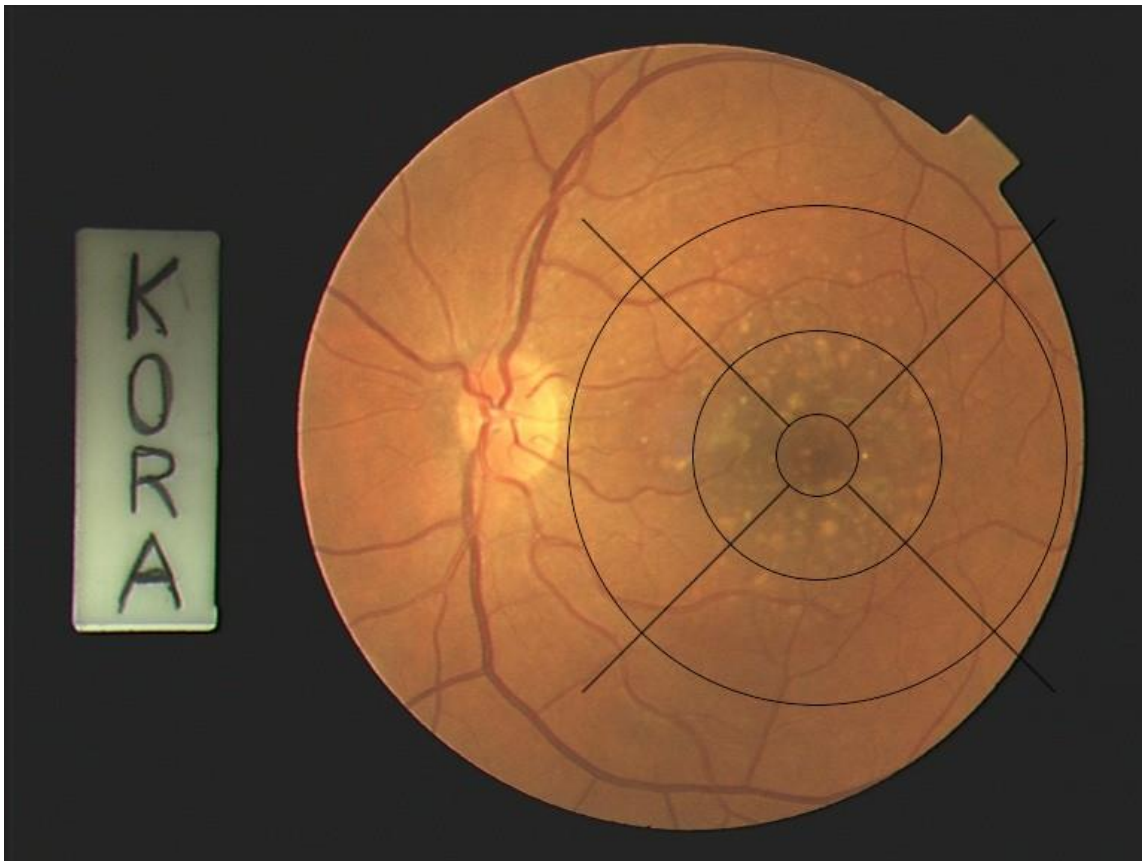


Abbildung 7: Zentrales Farbfundusfoto des linken Auges mit digital implementiertem, adaptiertem Grid und deutlich sichtbaren Drusen

Abbildung 6 zeigt ein zentrales Farbfundusfoto mit adaptiertem Grid und lediglich kleinen Drusen. Links im Bild ist der Sehnerv zu sehen. In Abbildung 7 finden sich deutlich ausgeprägte Drusen innerhalb des gesamten Bereiches des Grid, sowie in Abbildung 8 eine geographische Atrophie, die über den zentralen Bereich des Grids hinausreicht.

Zur Einschätzung der Gesamtfläche der Drusen („Drusen Area“) wurden gedanklich alle eindeutigen Drusen zusammengeschoben und das bedeckte Areal mit den Messkreisen verglichen(10). Die Größe des von Pigmentepithelverschiebungen („Increased Pigment“) und Depigmentierungen betroffenen Areals wurde analog mit den Messkreisen bestimmt.

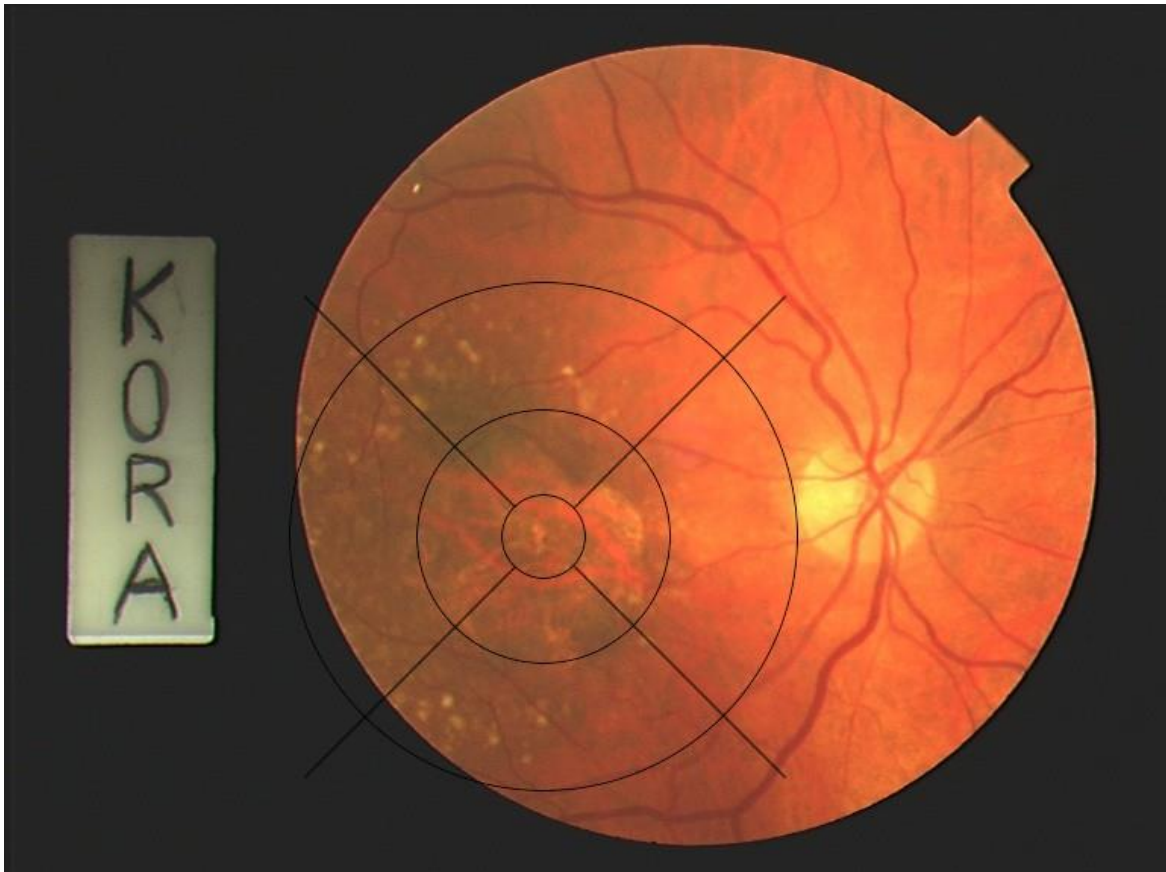


Abbildung 8: Zentrales Farbfundusfoto des rechten Auges mit digital implementiertem, adaptiertem Grid und geographischer Atrophie

### 3.2.1 Einteilung nach Schweregrad

Die „Drusen area“ (Gesamtfläche der Drusen), das „Increased pigment“ und die Depigmentierung beziehungsweise nicht-zentrale geographischer Atrophie wurden auf die oben dargelegte Weise auf den vorliegenden Farbfundusfoto beurteilt und im Anschluss zur Schweregrad-Einteilung der AMD verwendet. Als Grundlage zur Einteilung dient der im AREDS Report No 17(62) beschriebene und in der Einleitung erwähnte „Severity Scale“, welcher für die Einteilung früher AMD-Formen entwickelt

wurde und die Gesamtfläche an Drusen in 6 Unterkategorien sowie die Pigmentepithelveränderungen in 5 Unterkategorien einteilt. Hierbei ergibt sich ein 9-Stufen-Schema, nach welchem jeder Augenhintergrund eingeteilt werden kann. Stufe 1 beschreibt hierbei Augen mit einer, sofern vorhandenen, nur sehr kleinen Drusenfläche und weder verstärkten Pigmentierung noch Depigmentation, während Stufe 9 eine dezentralisierte geographische Atrophie charakterisiert. Die Drusenfläche sowie die von nicht-zentraler geographischer Atrophie betroffene Fläche werden hierbei wie bereits erläutert immer in Relation zur Größe des Sehnervs angegeben, welcher mit einem Durchmesser von 1.500 µm beschrieben wird.

**Tabelle 3: Modifizierte Einteilung des „Severity Scale“ nach AREDS.**

**Modifizierter „Severity Scale“**

<b>Step</b>	<b>Drusen Area</b>	<b>Increased Pigment</b>	<b>Depigmentation-GA</b>
1	<C-1	0	0
2	≥C-1, <C-2	0	0
	<C-1	≥Q and/or	≥Q, <I-2
3	≥C-2, <I-2	0	0
4	≥I-2, <O-2	0	0
	≥C-1, <I-2	≥Q and/or	≥Q, <I-2
	<C-2	≥0	≥I-2, <0,5DA
5	≥O-2, <0,5DA	0	0
	≥I-2, <O-2	≥Q	≥Q, <I-2
	≥C-2, <I-2	≥0 and/or	≥I-2, <0,5DA
6	≥0,5DA	0	0
	≥O-2, <0,5DA	≥Q and/or	≥Q, <I-2
	≥I-2, <O-2	≥0	≥I-2, <0,5DA
7	≥0,5DA	≥Q and/or	≥Q, <I-2
	≥O-2, <0,5DA	≥0	≥I-2, <0,5DA
8	≥0,5DA	≥0	≥I-2, <0,5DA
	any	≥0	≥0,5DA
9	any	≥0	Noncentral GA
10	any	≥0	Central GA
11	any	≥0	Scaring and/or neovascular AMD

**(Fußnote zur Tabelle 3)** DA = Disc Area (Fläche der Papille); Q = questionable (fraglich); GA: „Geographic atrophy“ (landkartenartige Atrophie).

In der hier vorliegenden Arbeit wurde der AREDS-„Severity Scale“ um zwei weitere Stufen auf 11 erweitert, um auch AMD-Spätstadien zu berücksichtigen. Stufe 10 beinhaltet dabei eine zentrale geographische Atrophie, Stufe 11 beinhaltet das Vorkommen von choroidaler Neovaskularisation oder Vernarbungen als Folge einer feuchten AMD.

Tabelle 3 zeigt die in dieser Arbeit verwendete, modifizierte Einteilung des „Severity Scale“ nach AREDS.

**Tabelle 4: 4-Stufen-Klassifikation zur Einteilung der AMD nach Schweregrad, beurteilt anhand der Farbfundusfotos.**

**4-Stufen-Klassifikation**

<b>Schweregrad</b>	<b>Gesamtfläche der Drusen</b>	<b>Pigmentepithelvermehrung</b>		<b>Depigmentierung / GA</b>
1	<C-1	0		0
2	≥C-1, <C-2	0		0
	<C-1	≥Q	und / oder	≥Q, <I-2
3	≥C-2, <I-2	0		0
4	≥I-2	0		0
	≥C-1	≥Q	und / oder	≥Q
	Jede	≥0		≥I-2

**(Fußnote zu Tabelle 4)** Angelehnt an den "Severity Scale" der AREDS. C-1 bis I-2 beschreiben die Gesamtfläche der Drusen bzw. der landkartenartigen Atrophie anhand der verwendeten Standardkreise. Q = questionable

Die von AREDS entwickelte und wie beschrieben modifizierte Einteilung anhand des „Severity Scale“ erlaubt eine sehr feine Differenzierung einzelner Schweregrade. Zur Vereinfachung wurden die vorliegenden Farbfundusfotos je nach Schweregrad in eine 4-Stufen-Klassifikation eingeteilt. Hierbei umfasst Schweregrad 1 den „Step 1“ des „Severity Scale“, Schweregrad 2 den „Step 2“, Schweregrad 3 den „Step 3“ sowie Schweregrad 4 die „Steps 4-11“ des „Severity Scale“. Tabelle 4 zeigt die in dieser Arbeit verwendete Einteilung der Farbfundusfotos.

### 3.2.2 Zuweisung der Variablen

Für die statistische Auswertung hinsichtlich der Präsenz und Ausprägung einer AMD auf den Farbfundusfotos wurden jedem Probanden mehrere Variablen zugewiesen. Tabelle 5 zeigt eine Übersicht dieser verwendeten Parameter, ihrer Modi und ihrer Beschreibung.

**Tabelle 5: In der Studie verwendete Parameter zur AMD-Klassifikation, deren Modi und Beschreibung**

<b>Parameter</b>	<b>Modi</b>	<b>Beschreibung</b>
AVAIL_LI	1; 2	Availability links; d.h. Vorhandensein einer Fundusaufnahme des linken Auges
AVAIL_RE	1; 2	Availability rechts; d.h. Vorhandensein einer Fundusaufnahme des rechten Auges
FIND_LI	1; 2; 3	Findings links; d.h. Befund des Auges
FIND_RE	1; 2; 3	Findings rechts; d.h. Befund des Auges
AA-17_LI	1-11	Adapted AREDS Report No 17 Score links; d.h. adaptierter AREDS-Score für das linke Auge
AA-17_RE	1-11	Adapted AREDS Report No 17 Score rechts; d.h. adaptierter AREDS-Score für das rechte Auge
SCORE li	1-4	Adaptierter AREDS-Score: AA-17 1 = 1; 2 = 2; 3 = 3; 4-11 = 4; linkes Auge
SCORE re	1-4	Adaptierter AREDS-Score: AA-17 1 = 1; 2 = 2; 3 = 3; 4-11 = 4; rechtes Auge
SCORE GESAMT	1-4	Der jeweils höhere Score bestehend aus Vergleich rechts und links wird angezeigt
Group	1; 2	Gruppierung; 1=Ein AMD-Score konnte beiden Augen zugeordnet werden; 2=Es konnte nicht beiden Augen ein AMD-Score zugeordnet werden (=Komplementärdatensatz)

Zunächst wurde überprüft, ob für jeden Probanden ein Farbfundusfoto für beide Augen vorliegt. Die Variablen „AVAIL\_LI“ und „AVAIL\_RE“ beschreiben das Vorhandensein eines Fundusfotos des linken bzw. rechten Auges. Sie können die Werte 0 und 1 annehmen, wobei 1 das Vorhandensein, 0 das Fehlen eines Fotos anzeigt.

Im nächsten Schritt wurde das Farbfundusfoto hinsichtlich seiner Auswertbarkeit beurteilt: Die Variablen „FIND\_LI“ und „FIND\_RE“ beschreiben das jeweilige Farbfundusfoto: Hierbei bedeutet der Wert 1, dass das Bild hinsichtlich der AMD befundbar ist, der Wert 2, dass das Bild hinsichtlich der AMD aufgrund einer anderen, die Befundung unmöglich machenden Pathologie nicht zur Schweregradeinteilung der AMD herangezogen werden kann, und der Wert 3, dass das Bild hinsichtlich der AMD aufgrund einer unzureichenden Bildqualität nicht befundbar ist. Sollte kein Bild vorliegen, wird die Variable als „NA“ definiert.

Die Variablen „AA-17\_LI“ und „AA-17\_RE“ (AA-17=„adaptierter AREDS-Score angelehnt an AREDS Report 17“) beschreiben die Ergebnisse der AMD-Klassifikation des jeweiligen Farbfundusfotos. Sie können je nach Befund die Werte von 1-11 annehmen, für ihre Definition sei Tabelle 3 verwiesen.

Zur Einteilung der Farbfundusfotos in die hier verwendete 4-Stufen-Klassifikation (Tabelle 4) werden die Variablen „SCORE li“ und „SCORE re“ aus den Variablen „AA-17\_LI“ und „AA-17\_RE“ definiert.

Die Variable „SCORE GESAMT“ ordnet dem jeweiligen Probanden ein Krankheitsstadium der AMD nach der 4-Stufen-Klassifikation (Tabelle 4) zu. Sie entspricht dem höchsten Wert der Variablen „SCORE li“ und „SCORE re“.

Die Variable „Group“ unterteilt die KORA S4-Population in zwei Gruppen (vgl. Tabelle 6), wobei Gruppe I bedeutet, dass dem Probanden ein Krankheitsstadium der AMD nach der 4-Stufen-Klassifikation zugeordnet werden konnte (für beide Augen ist mindestens ein Farbfundusfoto vorhanden, welches eine Einteilung bezüglich der AMD zulässt), wohingegen Gruppe II bedeutet, dass dem Probanden kein Krankheitsstadium nach der 4-Stufen-Klassifikation zugeordnet werden konnte.

### 3.3 Statistik

Zur statistischen Auswertung wurde die R Konsole in der Version 2.15.0 verwendet, als verwendete Bibliotheken wurden Biobase, epicalc und e1071 genutzt. Für die Korrelation wurde, sofern nicht anders beschrieben, ein binomiales generalisiertes lineares Modell benutzt. Die einzelnen Durchläufe der Korrelationen werden im Ergebnisteil an der jeweiligen Stelle beschrieben.

R ist ein GNU-Projekt und stellt eine freie Programmiersprache dar; die Entwicklung von R begann 1992 an der Universität Auckland, Neuseeland. Mittels R und weiteren Bibliotheken kann eine weite Bandbreite an statistischen und graphischen Techniken, die unter anderem klassische statistische Tests wie auch lineare und nichtlineare Regression umfassen, durchgeführt werden(69).

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Deskriptive Analyse der KORA S4 Studienpopulation und Einteilung in Gruppen

Die KORA S4 Studie umfasst insgesamt 4.261 Probanden(63), lediglich von einer Subpopulation wurden Farbfundusfotos der zentralen Netzhaut erstellt. Hieraus ergibt sich eine Einteilung der Gesamt-Studienpopulation in 2 Gruppen: Gruppe I wird dadurch definiert, dass zu jedem Probanden für das linke UND das rechte Auge mindestens je ein Farbfundusfoto vorliegt, welches hinsichtlich der AMD befundbar ist; Gruppe II stellt den Komplementärdatensatz zu Gruppe I dar und definiert sich dadurch, dass hier kein Proband oben genannte Kriterien erfüllt, und somit nicht für das linke und rechte Auge mindestens je ein Farbfundusfoto vorliegt, welches hinsichtlich der AMD befundbar ist. Im Folgenden soll eine Übersicht über den gesamten KORA S4-Datensatz gegeben werden, die die beiden Gruppen beschreibt und miteinander vergleicht. Tabelle 6 zeigt eine deskriptive Übersicht der erhobenen phänotypischen und genotypischen Risikofaktoren für AMD in der Gesamtpopulation und beiden Gruppen.

Die Gesamt-Studienpopulation entspricht somit der KORA S4-Studie und umfasst 4.261 Probanden, die im Mittel 49,18 Jahre alt sind. Die Population ist zu 49,05 % männlich.

**Tabelle 6: Beschreibung der KORA S4 Gesamtpopulation und beider Gruppen hinsichtlich medizinischer Parameter, Lifestyle-Faktoren und genetischer Risikomarker für die AMD.**

	Gesamt-Population		Gruppe I		Gruppe II		a		b	
	n	Mittelwert ± SD oder %	n	Mittelwert ± SD oder %	n	Mittelwert ± SD oder %	OR	p	OR	p
Anteil an Gesamtpopulation				59,75%		40,25%				
<b>Allgemein</b>										
Alter (in Jahren)	4261	49,18 ± 13,94	2546	47,48 ± 13,56	1715	51,70 ± 14,12	68,03	<b>&lt;2e-16*</b>		
Altersbereich	4261	24 – 75	2546	24 – 75	1715	24 – 75				
Anteil an männlichen Probanden	4261	49,05%	2546	50,20%	1715	47,35%	1,03	0,07		
<b>Medizinische Faktoren</b>										
BMI (in kg/m <sup>2</sup> )	4224	27,22 ± 4,73	2531	26,87 ± 4,73	1693	27,75 ± 4,68	2,4	<b>3,33e-9*</b>	1,58	<b>1,39e-3*</b>
Diabetes Mellitus	4255	4,00%	2542	3,50%	1713	4,73%	1,01	0,045*	1	0,68
Arterielle Hypertonie (≥WHO Grad 4)	4243	30,31%	2531	28,33%	1712	33,24%	1,05	<b>6,41e-4*</b>	1,01	0,4
HDL (in mg/dl)	4214	57,71 ± 17,00	2532	57,62 ± 17,12	1682	57,85 ± 16,84	1,26	0,66	0,86	0,76
LDL (in mg/dl)	4209	137,47 ± 41,53	2529	136,07 ± 42,29	1680	139,57 ± 40,28	32,91	<b>7,51e-3*</b>	0,54	0,62
<b>Lifestyle-Faktoren</b>										
Packyears	4174	11,11 ± 18,37	2499	11,16 ± 17,81	1675	11,04 ± 19,18	0,89	0,84	0,49	0,2
Proband raucht derzeit	4256	26,01%	2542	28,95%	1714	21,65%	0,93	<b>9,42e-8*</b>	0,96	<b>2,8e-3*</b>
Proband ist Ex-Raucher	4256	31,30%	2542	31,59%	1714	30,86%	0,99	0,62	0,98	0,13
Hohe körperliche Aktivität	4242	48,66%	2528	51,07%	1714	45,10%	0,94	0,62	0,96	<b>7,27e-3*</b>
Score gesunde Ernährung (≥Median)	4241	56,87%	2528	55,85%	1713	58,38%	1,03	0,1	0,99	0,50
<b>Genetische Faktoren (Frequenzen)</b>										
CFH - rs10737680_A	3788	57,44%	2269	57,69%	1519	57,08%	0,99	0,6	0,99	0,68
ARMS2/HTRA1 - rs10490942_T	3788	21,54%	2269	22,45%	1519	20,18%	0,96	<b>1,87e-2*</b>	0,95	<b>0,01*</b>

**(Fußnote zur Tabelle 6)** Gruppe I beschreibt die Subpopulation, für die für jedes Auge mindestens ein befundbares Farbfundusfoto sowie ein Wert für Alter und Geschlecht erhoben wurde, Gruppe II stellt den Komplementärdatensatz dar. Für jeden Wert wird entweder der Mittelwert ± Standardabweichung (SD) oder der Anteil in Prozent an der jeweiligen Population (%) angegeben. Für jeden Wert wird hierbei angegeben, für wie viele Probanden er erhoben wurde (n). Die Spalten a und b zeigen die Odds Ratio (OR) und den p-Wert (p) beim Vergleich beider Gruppen mittels linearem Regressionsmodell an, wobei a unadjustiert bedeutet und b adjustiert nach Alter und Geschlecht (es wurde jeweils der zu vergleichende Faktor als Outcome gewählt). Signifikante Werte sind fettgedruckt und mit \* gekennzeichnet.

Gruppe I umfasst 2.546 Probanden (59,75 % der Gesamt-Studienpopulation) und ist zu 50,20 % männlich. Abhängig von den in 3.2.1 beschriebenen Kriterien konnte jedem Probanden der Gruppe I ein eindeutiger AMD-Schweregrad zugewiesen werden. Jeder Proband in Gruppe I verfügt über einen definierten Wert für die Variablen Alter, Geschlecht und Score.

Gruppe II umfasst 1.715 Probanden (40,25 % der Gesamtpopulation) und ist zu 47,35 % männlich. Das Fehlen befundbarer Farbfundusfotos dieser Gruppe hatte mehrere Gründe: I) es standen generell keine Bildaufnahmen zur Auswertung zur Verfügung (1.510 Probanden), II) nur für ein Auge wurde ein Fundusbild erstellt (38 Probanden) III) mindestens ein Auge war aufgrund schlechter Qualität der jeweiligen Aufnahme nicht befundbar (189 Probanden), oder IV) mindestens ein Auge war aufgrund einer anderen Pathologie nicht hinsichtlich der AMD befundbar (26 Probanden). Die Einordnung kann hierbei überlappend sein, es ist also möglich, dass beispielsweise sowohl nur für ein Auge ein Fundusbild erstellt wurde und dieses aufgrund einer anderen Pathologie nicht befundbar war.

Beide Gruppen unterschieden sich im linearen Regressionsmodell hinsichtlich der erhobenen phänotypischen und genotypischen Risikofaktoren für AMD ohne Adjustierung in einigen Punkten signifikant:

Gruppe I weist ein Durchschnittsalter von 47,48 Jahren auf, während Gruppe II ein Durchschnittsalter von 51,70 Jahren aufweist. Der jüngste Proband ist in beiden Gruppen 24 Jahre alt, der älteste 75 Jahre. Der Anteil an Probanden mit einer arteriellen Hypertonie beträgt in Gruppe I 28,33 % im Gegensatz zu 33,24 % in Gruppe II ( $p$ -Wert:  $<2 \cdot 10^{-16}$ ).

Der durchschnittliche BMI liegt in Gruppe I bei 26,87, während dieser in Gruppe II bei 27,75 ( $p$ -Wert =  $3,33 \cdot 10^{-9}$ ).

Während in Gruppe I zum Zeitpunkt der Datenerhebung 28,95 % der Probanden derzeit rauchen, liegt der entsprechende Anteil bei 21,65 % in Gruppe II ( $p$ -Wert =  $9,42 \cdot 10^{-8}$ ).

Bezogen auf die genetischen Faktoren zeigt sich für das Gen ARMS2/HTRA1 eine Allelfrequenz von 21,54 % in der Gesamtpopulation, diese teilt sich auf 22,45 % in Gruppe I und 20,18 % in Gruppe II auf ( $p$ -Wert =  $1,87 \cdot 10^{-2}$ ). Für mehr als 10 % der KORA S4-Population liegen keine genetischen Daten vor.

Wird das Regressionsmodell nach Alter und Geschlecht adjustiert, so finden sich noch signifikante Unterschiede für den BMI ( $p=1,39 \cdot 10^{-3}$ ), für den Anteil der Probanden, welcher aktuell raucht ( $p= 28 \cdot 10^{-3}$ ) sowie das ARMS2/HTRA1-Gen ( $p=0,01$ ). In diesem Modell zeigt sich auch eine Signifikanz beim Vergleich des Anteils der Population, welcher eine hohe körperliche Aktivität aufweist ( $p=7,27 \cdot 10^{-3}$ ); hierbei beträgt der Anteil an Probanden mit hoher körperlicher Aktivität 51,07 % in Gruppe I und 45,01 % in Gruppe II.

#### 4.1.1 Detaillierte Übersicht über die Altersverteilung des gesamten KORA-S4 Datensatzes und der Gruppen I und II

Abbildung 9 zeigt eine Altersverteilung des Gesamt-KORA-S4-Datensatzes und der Gruppen I und II, sortiert nach Altersverteilung in 5 Jahres-Abständen, beginnend bei Probanden im Alter von 25 Jahren und jünger. Die meisten Probanden waren 31-35 Jahre alt (513 Probanden); 262 Probanden waren 71-75 Jahre alt. Zum Vergleich der Gruppen I und II sind deren Altersverteilungen im selben Diagramm farblich getrennt aufgetragen. Hierbei zeigen sich in Gruppe I auch aufgrund der höheren Anzahl an Probanden höhere Werte für alle Altersbereiche mit Ausnahme von den Bereichen 66-70 und 71-75, in welchem sich in Gruppe II mehr Probanden als in Gruppe I finden (229 zu 177 und 146 zu 116).

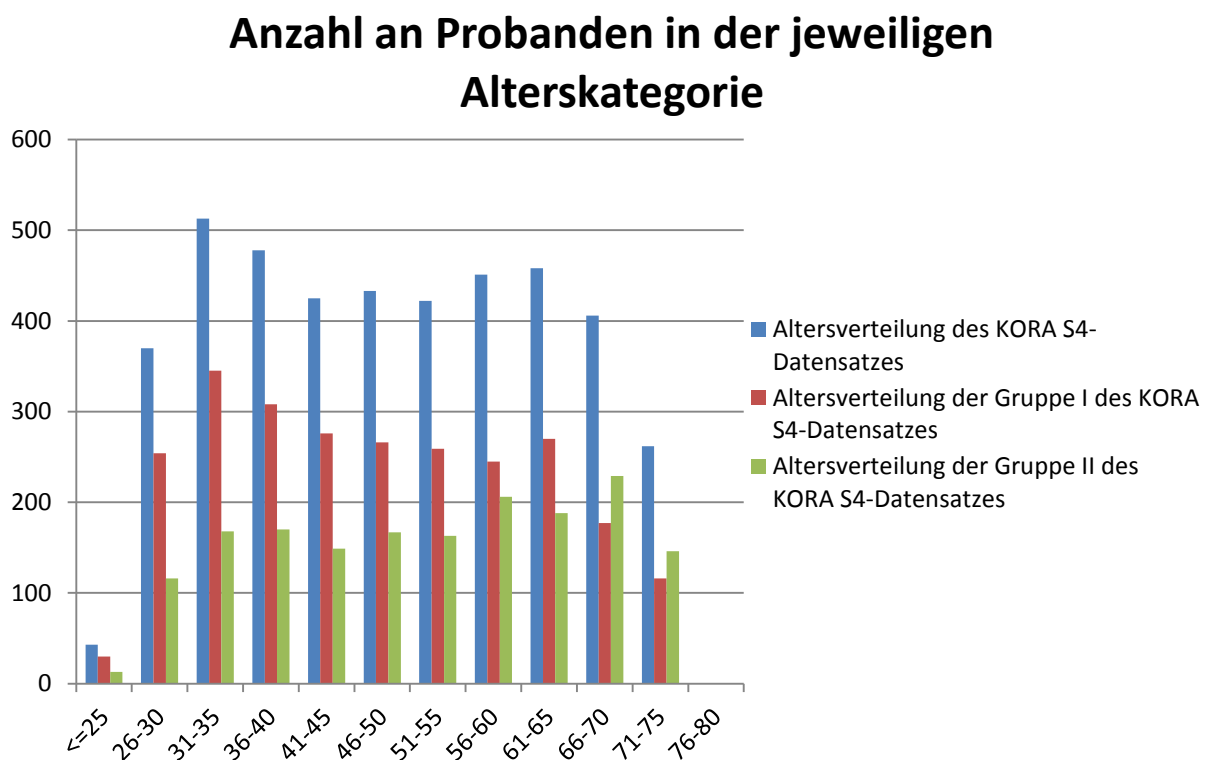


Abbildung 9: Altersverteilung des KORA S4-Datensatzes sowie seinen Untergruppen Gruppe I und Gruppe II

#### **4.1.2 Übersicht über die Geschlechtsverteilung der Gruppe I**

Um die Probanden mit beurteilbaren Farbfundusfotos (entspricht Gruppe I) näher zu charakterisieren, wurde die Population in männliche und weibliche Probanden unterteilt. Tabelle 7 zeigt eine deskriptive Übersicht der erhobenen phänotypischen und genotypischen Risikofaktoren für AMD in Gruppe I, aufgeteilt nach Geschlecht.

**Tabelle 7: Übersicht über die Gruppe I des KORA S4-Datensatzes, aufgeteilt nach Geschlecht, hinsichtlich medizinischer Parameter, Lifestyle-Faktoren und genetischer Risikomarker für die AMD.**

	<b>n</b>	<b>Gesamt-Population Mittelwert ± SD oder %</b>	<b>N</b>	<b>Männlich Mittelwert ± SD oder %</b>	<b>n</b>	<b>Weiblich Mittelwert ± SD oder %</b>
Anteil an Gesamtpopulation	2546		1278	50,20%	1268	49,80%
<b>Allgemein</b>						
Alter (in Jahren)	2546	47,48 ± 13,56	1278	48,05 ± 13,64	1268	46,92 ± 13,45
Altersbereich	2546	24 – 75	1278	24 – 75	1268	24 – 75
Anteil an Probanden älter als 50 Jahre	2546	44,19%	1278	46,32%	1268	42,03%
<b>Medizinische Faktoren</b>						
BMI (in kg/m <sup>2</sup> )	2531	26,87 ± 4,73	1273	27,29 ± 4,17	1258	26,45 ± 5,21
Diabetes Mellitus	2542	3,50%	1274	4,32%	1268	2,68%
Arterielle Hypertonie (≥WHO Grad 4)	2531	28,33%	1270	37,32%	1261	19,27%
HDL (in mg/dl)	2532	57,62 ± 17,12	1271	51,06 ± 13,72	1261	64,23 ± 17,65
LDL (in mg/dl)	2529	136,07 ± 42,29	1269	142,29 ± 41,49	1260	129,81 ± 42,18
<b>Lifestyle-Faktoren</b>						
Packyears	2499	11,16 ± 17,81	1252	15,47 ± 21,57	1247	6,83 ± 11,47
Proband raucht derzeit	2542	28,95%	1275	32,78%	1267	25,10%
Proband ist Ex-Raucher	2542	31,59%	1275	37,10%	1267	26,05%
High Physical Activity Score (1 et 2)	2528	51,07%	1266	50,16%	1262	51,98%
Score gesunde Ernährung (≥Median)	2528	55,85%	1266	48,42%	1262	63,31%
<b>Genetische Faktoren (Allelfrequenzen)</b>						
CFH - rs10737680_A	2269	57,69%	1138	58,92%	1131	56,45%
ARMS2/HTRA1 - rs10490942_T	2269	22,45%	1138	22,10%	1131	22,81%

**(Fußnote zur Tabelle 7)** Für jeden Wert wird entweder der Mittelwert ± Standardabweichung (SD) oder der Anteil in Prozent an der jeweiligen Population (%) angegeben. Für jeden Wert wird hierbei angegeben, für wie viele Probanden er erhoben wurde (n).

## 4.2 Analyse der Risikofaktoren zur Entwicklung einer AMD im Rahmen der KORA-S4 Studie

Von 2.546 Probanden der KORA S4-Studie lagen verwertbare Bilddateien des Augenhintergrundes beider Augen sowie Daten hinsichtlich des Alters und des Geschlechts vor. Die Bilder konnten hinsichtlich der Präsenz und Ausprägung der AMD nach dem in 3.2 beschriebenen Vorgehen ausgewertet werden. Diese Probanden stellen wie oben erläutert „Gruppe I“ des in 4.1 vorgestellten Datensatzes dar. Alle nun folgenden Berechnungen und Auswertungen werden mit Hilfe dieses Analysedatensatzes generiert. Zum einen wird der gesamte Analysedatensatz verwendet (im Folgenden „Gesamt-Analysedatensatz“ genannt, entspricht „Gruppe I“ (n = 2.546)), zum anderen wird aufgrund des höheren Erstmanifestationsalters der AMD eine Alterseinschränkung von  $\geq 50$  Jahre vorgenommen (im Folgenden als „Analysedatensatz $\geq 50$ “ bezeichnet, d.h. nur Probanden aus „Gruppe I“ mit einem Alter von 50 Jahren und älter werden ausgewertet (n = 1.125)).

### 4.2.1.1 Übersicht über den Gesamt-Analysedatensatz

Wie in 3.2.1 beschrieben, werden die Probanden hinsichtlich der sichtbaren AMD-assoziierten Veränderungen am Fundus anhand einer 4-Stufen-Klassifikation in verschiedene Schweregrade eingeteilt. Tabelle 8 zeigt diese Unterteilung als Übersichtstabelle. In diesem Abschnitt werden somit alle Probanden der „Gruppe I“ ausgewertet, d.h. Probanden jeden Alters, zu denen verwertbare Bilddateien des Augenhintergrundes beider Augen sowie Daten hinsichtlich des Alters und des Geschlechts vorlagen.

Die Population des Gesamt-Analysedatensatz weist hierbei ein Durchschnittsalter von 47,48 Jahren auf. Die Durchschnittsalter der einzelnen Schweregrade steigen

abhängig vom jeweiligen Schweregrad an, beim Schweregrad 1 beträgt das Durchschnittsalter 46,59 Jahre, beim Schweregrad 4 beträgt es 60,90 Jahre.

Der Anteil an männlichen Probanden des Gesamt-Analysedatensatzes beträgt insgesamt 50,2%. Er schwankt zwischen 42,76 % bei Schweregrad 2 und 62,03 % bei Schweregrad 4.

Die Anzahl an Packyears beträgt im Gesamt-Analysedatensatz durchschnittlich 11,16, diese steigt über die einzelnen Schweregrade von 10,80 bei Schweregrad 1 auf 20,78 bei Schweregrad 4 konstant an. Der Anteil an derzeitigen Rauchern nimmt von 29,91 % bei Schweregrad 1 auf 11,39 % bei Schweregrad 4 ab; der Anteil an Ex-Rauchern steigt allerdings von 30,80 % bei Schweregrad 1 auf 54,43 % bei Schweregrad 4 an.

Bei den genetischen Faktoren beträgt die Allelfrequenz des Risikoallels A des CFH-Gens insgesamt 57,69 % - ihren höchsten Wert weist sie mit 58,73 % bei Schweregrad 2 auf. Die Allelfrequenz des Risikoallels T des ARMS2/HTRA1-Gens beträgt insgesamt 22,45 % - diese weist wiederum ihren niedrigsten Wert bei Schweregrad 2 mit 21,43 % auf und steigt auf 28,87% bei Schweregrad 4.

**Tabelle 8: Unterteilung des Gesamt-Analysendatensatz in Schweregrade abhängig von der Ausprägung der AMD und hinsichtlich medizinischer Parameter, Lifestyle-Faktoren und genetischer Risikomarker.**

	Gesamt-Analysendatensatz		Schweregrad 1		Schweregrad 2		Schweregrad 3		Schweregrad 4	
	n	Mittelwert ± SD oder %	n	Mittelwert ± SD oder %	n	Mittelwert ± SD oder %	n	Mittelwert ± SD oder %	n	Mittelwert ± SD oder %
Anteil an Gesamtpopulation				88,88%		5,70%		2,32%		3,10%
<b>Allgemein</b>										
Alter (in Jahren)	2546	47,48 ± 13,56	2263	46,59 ± 13,34	145	51,48 ± 13,11	59	53,85 ± 12,94	79	60,90 ± 11,35
Altersbereich	2546	24 – 75	2263	24 – 75	145	25 – 74	59	30 – 74	79	28 – 74
Anteil an männlichen Probanden	2546	50,20%	2263	50,33%	145	42,76%	59	47,46%	79	62,03%
<b>Medizinische Faktoren</b>										
BMI (in kg/m <sup>2</sup> )	2531	26,87 ± 4,73	2249	26,77 ± 4,71	145	27,26 ± 5,22	59	27,50 ± 4,04	78	28,75 ± 4,38
Diabetes Mellitus	2542	3,50%	2261	3,18%	143	7,69%	59	5,08%	79	3,80%
Arterielle Hypertonie (≥WHO Grad 4)	2531	28,33%	2250	26,89%	143	35,66%	59	38,98%	79	48,10%
HDL (in mg/dl)	2532	57,62 ± 17,12	2249	57,59 ± 16,91	145	58,78 ± 19,14	59	58,52 ± 19,22	79	55,53 ± 17,44
LDL (in mg/dl)	2529	136,07 ± 42,29	2246	135,80 ± 42,29	145	133,61 ± 40,04	59	145,15 ± 44,09	79	141,45 ± 44,51
<b>Lifestyle-Faktoren</b>										
Packyears	2499	11,16 ± 17,81	2221	10,80 ± 17,12	141	11,11 ± 16,38	59	12,15 ± 16,75	78	20,78 ± 32,30
Proband raucht derzeit	2542	28,95%	2260	29,91%	144	23,61%	59	28,81%	79	11,39%
Proband ist Ex-Raucher	2542	31,59%	2260	30,80%	144	30,56%	59	33,90%	79	54,43%
High Physical Activity Score (1 und 2)	2528	51,07%	2248	51,33%	143	47,55%	58	46,55%	79	53,16%
Score gesunde Ernährung (≥Median)	2528	55,85%	2248	54,85%	143	65,03%	58	51,72%	79	70,89%
<b>Genetische Faktoren (Allelfrequenzen)</b>										
CFH - rs10737680_A	2269	57,69%	2023	57,61%	126	58,73%	49	57,14%	71	58,45%
ARMS2/HTRA1 - rs10490924_T	2269	22,45%	2023	22,17%	126	21,43%	49	27,55%	71	28,87%

**(Fußnote zur Tabelle 8)** Für jeden Wert wird entweder der Mittelwert ± Standardabweichung (SD) oder der Anteil in Prozent an der jeweiligen Population (%) angegeben. Für jeden Wert wird hierbei angegeben, für wie viele Probanden er erhoben wurde (n).

#### **4.2.1.2 Prävalenz der Schweregrade der AMD**

Tabelle 8 ist zu entnehmen, dass Schweregrad 1 mit 2.263 Probanden 88,88 % des Gesamt-Analysendatensatzes und somit seinen größten Anteil darstellt. 3,10 % der Population sind dem Schweregrad 4 zugeordnet; 5,70 % dem Schweregrad 2 und 2,32 % dem Schweregrad 3. Die Prävalenz für jegliche AMD-bezogene Veränderungen innerhalb der Population beträgt somit 11,12 %, die des hier höchsten Schweregrads 4 3,10 %. Es finden sich 4 Probanden, bei denen sich eine CNV bzw. eine ausgeprägte geographische Atrophie zeigt (0,16 %).

Um die Beziehung zwischen Alter der Probanden und Ausprägung der Schweregrade zu veranschaulichen wurde der Gesamt-Analysendatensatz abhängig vom Alter der Probanden in Altersgruppen, welche je einen Bereich von 5 Jahren umfassen, unterteilt.

Abbildung 10 zeigt hierbei die Verteilung der jeweiligen Schweregrade und ihren Anteil an den jeweiligen Altersgruppen in absoluter Darstellungsweise.

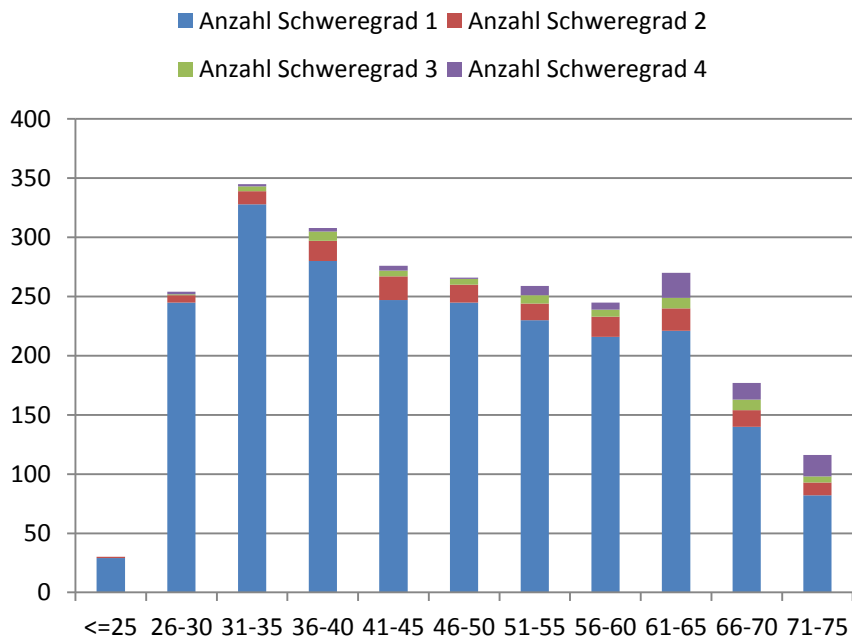


Abbildung 10: Darstellung der Schweregrade in Abhängigkeit des jeweiligen Alters (absolute Zahlen)

Die Altersgruppe 31-35 Jahren stellt hierbei die größte Gruppe mit 345 Probanden, die Altersgruppe <= 25 Jahre stellt mit 30 Probanden die kleinste Gruppe.

Abbildung 11 zeigt denselben Datensatz, allerdings in relativer Darstellungsweise. Der Anteil an Probanden, welche dem Schweregrad 4 zugeordnet wurden, stellt im Altersbereich 71-75 Jahren mit 15,5 % den größten Anteil der Schweregrad 4-Gruppe im Verlauf über alle Altersgruppen dar.

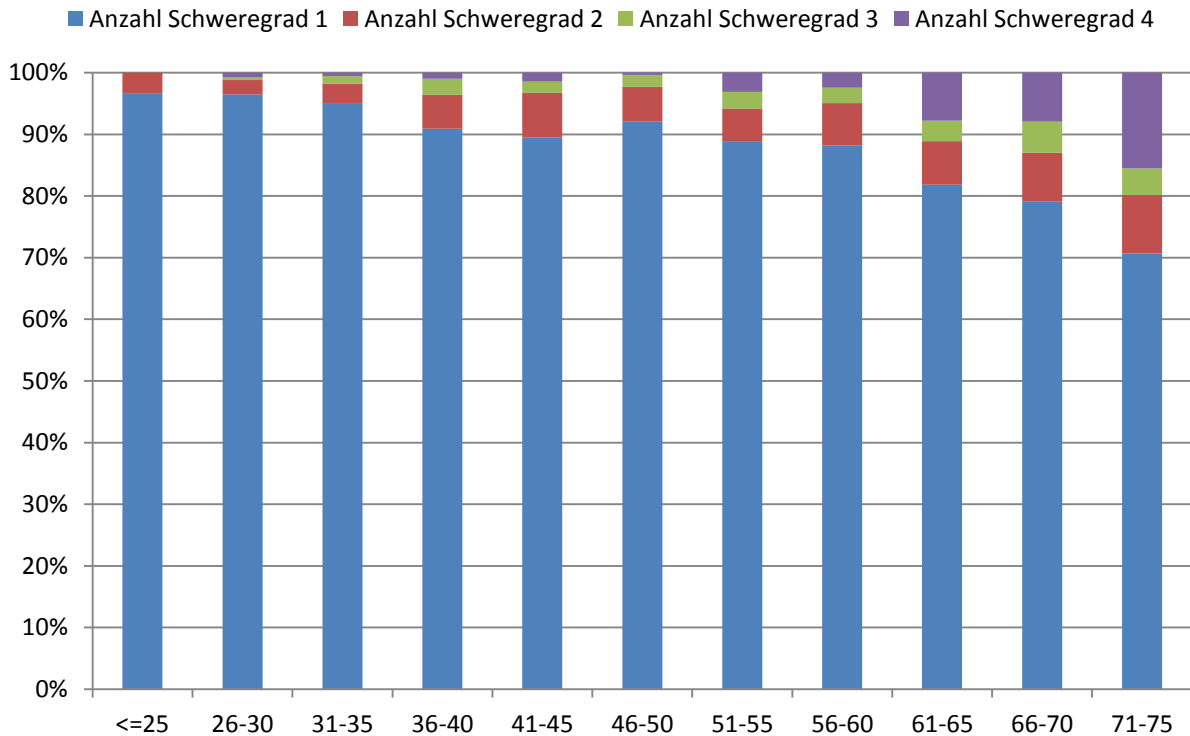


Abbildung 11: Relative Darstellung des jeweiligen Anteils der einzelnen Schweregrade in Abhängigkeit des jeweiligen Altersbereichs

#### 4.2.1.3 Übersicht über den Analysedatensatz $\geq 50$

Der Analysedatensatz  $\geq 50$  stellt den Gesamt-Analysedatensatz mit einer Alterseinschränkung dar, sodass das Mindestalter der Probanden auf 50 festgelegt wird. Der Analysedatensatz  $\geq 50$  enthält 1.125 Probanden, welche nach der in 3.2.1 beschriebenen Systematik anhand einer 4-Stufen-Klassifikation in einzelne Schweregrade unterteilt werden. Tabelle 9 zeigt eine Übersicht über den Analysedatensatz  $\geq 50$  und seine Unterteilung in die verschiedenen Schweregrade.

**Tabelle 9: Übersicht über den Analysendatensatz  $\geq 50$  und seine Unterteilung in Schweregrade abhängig von der Ausprägung der AMD und hinsichtlich medizinischer Parameter, Lifestyle-Faktoren und genetischer Risikomarker.**

	Analysedatensatz $\geq 50$		Schweregrad 1		Schweregrad 2		Schweregrad 3		Schweregrad 4	
	n	Mittelwert $\pm$ SD oder %	n	Mittelwert $\pm$ SD oder %	n	Mittelwert $\pm$ SD oder %	n	Mittelwert $\pm$ SD oder %	n	Mittelwert $\pm$ SD oder %
Anteil an Gesamtpopulation				84,09%		6,67%		3,29%		5,96%
<b>Allgemein</b>										
Alter (in Jahren)	1125	60,64 $\pm$ 6,84	946	60,12 $\pm$ 6,75	75	62,47 $\pm$ 6,56	37	62,24 $\pm$ 7,50	67	64,93 $\pm$ 6,16
Altersbereich	1125	50 – 75	946	50 – 75	75	51 – 74	37	50 – 74	67	52 – 74
Anteil an männlichen Probanden	1125	52,62%	946	51,80%	75	50,67%	37	56,76%	67	64,18%
<b>Medizinische Faktoren</b>										
BMI (in kg/m <sup>2</sup> )	1118	28,18 $\pm$ 4,43	940	28,11 $\pm$ 4,47	75	28,73 $\pm$ 4,37	37	27,83 $\pm$ 3,45	66	28,78 $\pm$ 4,34
Diabetes Mellitus	1122	6,33%	944	6,25%	74	10,81%	37	5,41%	67	2,99%
Arterielle Hypertonie ( $\geq$ WHO Grad 4)	1117	41,81%	939	40,36%	74	45,95%	37	48,65%	67	53,73%
HDL (in mg/dl)	1121	57,35 $\pm$ 16,98	942	57,27 $\pm$ 16,72	75	57,56 $\pm$ 18,00	37	61,12 $\pm$ 19,85	67	56,08 $\pm$ 17,87
LDL (in mg/dl)	1121	150,56 $\pm$ 41,08	942	151,44 $\pm$ 40,60	75	143,65 $\pm$ 40,35	37	153,43 $\pm$ 48,88	67	144,24 $\pm$ 43,55
<b>Lifestyle-Faktoren</b>										
Packyears	1107	14,42 $\pm$ 22,70	930	13,90 $\pm$ 21,96	74	13,82 $\pm$ 19,54	37	13,86 $\pm$ 19,74	66	22,69 $\pm$ 34,08
Proband raucht derzeit	1123	19,32%	944	20,55%	75	17,33%	37	16,22%	67	5,97%
Proband ist Ex-Raucher	1123	37,93%	944	36,23%	75	43,24%	37	61,20%	67	61,12%
High Physical Activity Score (1 et 2)	1116	45,88%	939	45,47%	74	41,89%	36	47,22%	67	55,22%
Score gesunde Ernährung ( $\geq$ Median)	1116	64,25%	939	63,26%	74	71,62%	36	55,56%	67	74,63%
<b>Genetische Faktoren (Allelfrequenzen)</b>										
CFH - rs10737680_A	1013	56,66%	854	56,03%	67	61,94%	32	57,81%	60	59,17%
ARMS2/HTRA1 - rs10490924_T	1013	22,46%	854	21,78%	67	21,64%	32	29,69%	60	29,17%

**(Fußnote zur Tabelle 9)** Für jeden Wert wird entweder der Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (SD) oder der Anteil in Prozent an der jeweiligen Population (%) angegeben. Für jeden Wert wird hierbei angegeben, für wie viele Probanden er erhoben wurde (n).

Schweregrad 1 stellt hier mit 946 Probanden 84,09 % der Gesamtpopulation und somit den größten Anteil des Analysedatensatz $\geq$ 50 dar. Schweregrad 2, 3 und 4 stellen 6,67 %, 3,29 % beziehungsweise 5,96 % des Analysedatensatz $\geq$ 50 dar.

Die Gesamtpopulation des Analysedatensatz $\geq$ 50 weist hierbei ein Durchschnittsalter von 60,64 Jahren auf. Die Durchschnittsalter der einzelnen Schweregrade betragen bei Schweregrad 1 60,12 Jahre, bei Schweregrad 4 64,93 Jahre; der Anteil an männlichen Probanden beträgt insgesamt 52,62 %, dieser schwankt zwischen 50,67 % bei Schweregrad 2 und 64,18 % bei Schweregrad 4.

Die Anzahl an Packyears beträgt im Analysedatensatz $\geq$ 50 durchschnittlich 14,42, diese schwankt zwischen 13,82 bei Schweregrad 2 und 22,69 bei Schweregrad 4.

Bezüglich der genetischen Faktoren ist für CFH die Risikoallelfrequenz (Risikoallel A) bei allen Schweregraden höher als bei Schweregrad 1, wobei sie bei Schweregrad 2 mit 61,94 % ihren höchsten Anteil aufweist. Für ARMS2/HTRA1 zeigen für die Risikoallelfrequenz (Risikoallel T) sich der höchste Anteil bei Schweregrad 3 mit 29,69 % und Schweregrad 4 mit 29,17 %, verglichen mit deutlich niedrigeren Werten bei Schweregrad 1 (21,78 %) und Schweregrad 2 (21,64 %).

#### 4.2.2 Vergleich und Korrelation der Risikofaktoren zwischen den einzelnen Schweregraden der AMD

Ziel soll sein, herauszufinden, ob und wenn ja welche der beschriebenen Faktoren einen Einfluss auf die Entwicklung der AMD haben. Hierzu werden die Probanden, welche dem Schweregrad 1 zugeordnet wurden, als Kontrollgruppe ohne krankheitsrelevante Ausprägungen eingesetzt. Diese Kontrollgruppe soll in 4 Szenarien mit den anderen Gruppen verglichen werden: zum einen mit der Kombination der Probanden der Schweregrade 2, 3 und 4, zum anderen mit den Probanden des Schweregrads 4. Jeder Vergleich soll sowohl für den Gesamt-Analysendatensatz als auch für den Analysendatensatz  $\geq 50$  durchgeführt werden. Um dies zu kennzeichnen, soll die Formatierung „Schweregrad [x] korreliert mit Schweregrad [y] mit Altersgrenze“ verwendet werden.

Es sollen insgesamt 8 verschiedene Korrelationen mittels linearer Regression durchgeführt werden, wobei hier jeweils der Parameter „Schweregrad“ das Outcome darstellt.

1. Alter + Geschlecht + Packyears
2. Alter + Geschlecht + Packyears + Derzeitige Raucher + Ex-Raucher
3. Alter + Geschlecht + Packyears + HDL + LDL + BMI + Arterielle Hypertonie + Diabetes Mellitus
4. Alter + Geschlecht + Packyears + Körperliche Aktivität + Gesunde Ernährung
5. Alter + Geschlecht + CFH
6. Alter + Geschlecht + ARMS2/HTRA1
7. Alter + Geschlecht + Packyears + CFH + ARMS2/HTRA1
8. Alter + Geschlecht + Packyears + HDL + LDL + BMI + Arterielle Hypertonie + Diabetes Mellitus + CFH + ARMS2/HTRA1

#### 4.2.2.1 Alter + Geschlecht + Packyears

Tabelle 10 fasst die Korrelation von Alter, Geschlecht und Packyears für alle vier Szenarien zusammen. Hierbei zeigen sich in allen Szenarien p-Werte  $<0,05$  für das Alter. Die Packyears zeigen nur in den Szenarien, in welchen Schweregrad 4 mit Schweregrad 1 korreliert wird, p-Werte  $<0,05$  mit einer konstant positiven Odds Ratio um 1,01. Die Korrelation des Geschlechts ergibt in diesem, wie in allen anderen Szenarien, nie einen p-Wert  $<0,05$ .

Tabelle 10: Korrelation von Alter, Geschlecht und Packyears

Schweregrad 2+3+4 korreliert mit Schweregrad 1			Schweregrad 2+3+4 korreliert mit Schweregrad 1 mit Altersgrenze			Schweregrad 4 korreliert mit Schweregrad 1			Schweregrad 4 korreliert mit Schweregrad 1 mit Altersgrenze		
Parameter	Odds Ratio	p-Wert	Parameter	Odds Ratio	p-Wert	Parameter	Odds Ratio	p-Wert	Parameter	Odds Ratio	p-Wert
Alter	1,05	<b><math>&lt;2e-16^*</math></b>	Alter	1,07	<b><math>8,8e-09^*</math></b>	Alter	1,09	<b><math>3,1e-15^*</math></b>	Alter	1,12	<b><math>3,04e-08^*</math></b>
Geschlecht	1,18	0,22	Geschlecht	0,88	0,48	Geschlecht	0,79	0,35	Geschlecht	0,75	0,32
Packyears	1,01	0,09	Packyears	1,01	0,07	Packyears	1,01	<b><math>0,01^*</math></b>	Packyears	1,01	<b><math>0,01^*</math></b>

(Fußnote zur Tabelle 10) Signifikante Werte sind fettgedruckt und mit \* gekennzeichnet.

#### 4.2.2.2 Alter + Geschlecht + Packyears + Derzeitige Raucher + Ex-Raucher

Tabelle 11: Korrelation von Alter, Geschlecht und Packyears sowie dem Raucherstatus

Schweregrad 2+3+4 korreliert mit Schweregrad 1			Schweregrad 2+3+4 korreliert mit Schweregrad 1 mit Altersgrenze			Schweregrad 4 korreliert mit Schweregrad 1			Schweregrad 4 korreliert mit Schweregrad 1 mit Altersgrenze		
Parameter	Odds Ratio	p-Wert	Parameter	Odds Ratio	p-Wert	Parameter	Odds Ratio	p-Wert	Parameter	Odds Ratio	p-Wert
Alter	1,04	<b>4,8e-16*</b>	Alter	1,07	<b>8,9e-08*</b>	Alter	1,09	<b>6,8e-13*</b>	Alter	1,11	<b>4,67e-07*</b>
Geschlecht	1,18	0,22	Geschlecht	0,91	0,61	Geschlecht	0,83	0,48	Geschlecht	0,84	0,55
Packyears	1,01	0,06	Packyears	1,01	0,07	Packyears	1,01	<b>0,02*</b>	Packyears	1,01	<b>0,02*</b>
Derzeitiger Raucher	0,79	0,22	Derzeitiger Raucher	0,66	0,15	Derzeitiger Raucher	0,52	0,12	Derzeitiger Raucher	0,35	0,07
Ex-Raucher	1,01	0,94	Ex-Raucher	1,14	0,54	Ex-Raucher	1,30	0,38	Ex-Raucher	1,52	0,20

(Fußnote zur Tabelle 11) Signifikante Werte sind fettgedruckt und mit \* gekennzeichnet.

Tabelle 11 fasst die Korrelation von Alter, Geschlecht, Packyears sowie dem Raucherstatus, unterteilt in derzeitige Raucher und Ex-Raucher, zusammen. Hierbei sind die beiden Faktoren des Raucherstatus nicht signifikant (p-Werte >0,05). Allerdings korreliert der Parameter „Derzeitiger Raucher“ im Szenario Schweregrad 4 mit Schweregrad 1 mit Altersgrenze (p-Wert von 0,07, Odds Ratio von 0,35).

#### 4.2.2.3 Alter + Geschlecht + Packyears + HDL + LDL + BMI + Arterielle Hypertonie + Diabetes Mellitus

Tabelle 12: Korrelation von Alter, Geschlecht, Packyears sowie den Parametern HDL, LDL, BMI, Arterielle Hypertonie und Diabetes Mellitus

Schweregrad 2+3+4 korreliert mit Schweregrad 1			Schweregrad 2+3+4 korreliert mit Schweregrad 1 mit Altersgrenze			Schweregrad 4 korreliert mit Schweregrad 1			Schweregrad 4 korreliert mit Schweregrad 1 mit Altersgrenze		
Parameter	Odds Ratio	p-Wert	Parameter	Odds Ratio	p-Wert	Parameter	Odds Ratio	p-Wert	Parameter	Odds Ratio	p-Wert
Alter	1,04	<b>7,4e-15*</b>	Alter	1,07	<b>1,95e-08*</b>	Alter	1,09	<b>6,1e-14*</b>	Alter	1,12	<b>6,41e-08*</b>
Geschlecht	1,22	0,18	Geschlecht	0,89	0,52	Geschlecht	0,83	0,49	Geschlecht	0,80	0,47
Packyears	1,01	0,10	Packyears	1,01	0,07	Packyears	1,01	0,02	Packyears	1,01	<b>0,01*</b>
HDL	1,00	0,83	HDL	1,01	0,28	HDL	1,00	0,97	HDL	1,00	0,84
LDL	1,00	<b>0,03*</b>	LDL	1,00	<b>0,04*</b>	LDL	0,99	<b>0,08*</b>	LDL	0,99	0,12
BMI	1,01	0,56	BMI	1,02	0,35	BMI	1,03	0,22	BMI	1,02	0,51
Arterielle Hypertonie	1,29	0,07	Arterielle Hypertonie	1,33	0,10	Arterielle Hypertonie	1,32	0,27	Arterielle Hypertonie	1,48	0,15
Diabetes Mellitus	1,14	0,66	Diabetes Mellitus	0,78	0,48	Diabetes Mellitus	0,42	0,17	Diabetes Mellitus	0,28	0,09

(Fußnote zur Tabelle 12) Signifikante Werte sind fettgedruckt und mit \* gekennzeichnet.

Tabelle 12 fasst die Korrelation von Alter, Geschlecht und Packyears sowie den objektiven Mess- und Laborparametern bzw. ihrer Einteilung in Schweregrade (für die arterielle Hypertonie) zusammen. Für die Korrelation der Packyears ergibt sich wiederum für beide Schweregrad 4 korreliert mit Schweregrad 1-Szenarien ein p-Wert <0,05; weitere p-Werte <0,05 finden sich auch für den LDL-Wert in beiden Schweregrad 2+3+4 korreliert mit Schweregrad 1-Szenarien, jeweils mit einer Odds Ratio knapp unter 1. Für die arterielle Hypertonie findet sich im Schweregrad 2+3+4 korreliert mit Schweregrad 1-Szenario ohne Altersgrenze ein p-Wert von 0,07 bei einer Odds Ratio von 1,29.

#### 4.2.2.4 Alter + Geschlecht + Packyears + Körperliche Aktivität + Gesunde Ernährung

Tabelle 13: Korrelation von Alter, Geschlecht und Packyears sowie Körperlicher Aktivität und Gesunder Ernährung

Schweregrad 2+3+4 korreliert mit Schweregrad 1			Schweregrad 2+3+4 korreliert mit Schweregrad 1 mit Altersgrenze			Schweregrad 4 korreliert mit Schweregrad 1			Schweregrad 4 korreliert mit Schweregrad 1 mit Altersgrenze		
Parameter	Odds Ratio	p-Wert	Parameter	Odds Ratio	p-Wert	Parameter	Odds Ratio	p-Wert	Parameter	Odds Ratio	p-Wert
Alter	1,04	<b>&lt;2e-16*</b>	Alter	1,07	<b>3,2e-08*</b>	Alter	1,09	<b>2,4e-14*</b>	Alter	1,12	<b>4,36e-08*</b>
Geschlecht	1,16	0,29	Geschlecht	0,85	0,37	Geschlecht	0,73	0,23	Geschlecht	0,68	0,18
Packyears	1,01	0,07	Packyears	1,01	<b>0,04*</b>	Packyears	1,01	<b>4,31e-3*</b>	Packyears	1,01	<b>2,23e-3*</b>
Körperliche Aktivität	1,01	0,93	Körperliche Aktivität	1,21	0,26	Körperliche Aktivität	1,49	0,11	Körperliche Aktivität	1,88	0,02
Gesunde Ernährung	1,14	0,35	Gesunde Ernährung	1,19	0,36	Gesunde Ernährung	1,40	0,22	Gesunde Ernährung	1,50	0,19

(Fußnote zur Tabelle 13) Signifikante Werte sind fettgedruckt und mit \* gekennzeichnet.

Tabelle 13 fasst die Korrelation von Alter, Geschlecht und Packyears sowie der „Lifestyle-Faktoren“ Körperliche Aktivität und Gesunde Ernährung zusammen. Bei letzteren findet sich für körperliche Aktivität im Schweregrad 4 korreliert mit Schweregrad 1-Szenario mit Altersgrenze ein p-Wert von 0,02 bei einer Odds Ratio von 1,88.

#### 4.2.2.5 Alter + Geschlecht + CFH

Tabelle 14: Korrelation von Alter, Geschlecht und Packyears sowie der Allelfrequenz des Risikoallels des CFH-Gens

Schweregrad 2+3+4 korreliert mit Schweregrad 1			Schweregrad 2+3+4 korreliert mit Schweregrad 1 mit Altersgrenze			Schweregrad 4 korreliert mit Schweregrad 1			Schweregrad 4 korreliert mit Schweregrad 1 mit Altersgrenze		
Parameter	Odds Ratio	p-Wert	Parameter	Odds Ratio	p-Wert	Parameter	Odds Ratio	p-Wert	Parameter	Odds Ratio	p-Wert
Alter	1,05	<b>&lt;2e-16*</b>	Alter	1,07	<b>5,33e-07*</b>	Alter	1,09	<b>8,95e-14*</b>	Alter	1,10	<b>3,46e-06*</b>
Geschlecht	1,06	0,66	Geschlecht	0,75	0,10	Geschlecht	0,63	0,07	Geschlecht	0,60	0,07
CFH	1,05	0,63	CFH	1,15	0,26	CFH	1,07	0,70	CFH	1,13	0,54

(Fußnote zur Tabelle 14) Signifikante Werte sind fettgedruckt und mit \* gekennzeichnet.

Tabelle 14 fasst die Korrelation von Alter, Geschlecht und Packyears sowie der Allelfrequenz des Risikoallels des CFH-Gens zusammen. Hierbei zeigen sich für das Risikoallels des CFH-Gens keine p-Werte <0,05. Es fällt auf, dass dies eine von 2 Korrelationen ist, bei denen die Packyears nicht enthalten sind – nun treten p-Werte zwischen 0,1 und 0,05 für den Parameter Geschlecht in den Korrelationen von Schweregrad 4 mit Schweregrad 1 auf.

#### 4.2.2.6 Alter + Geschlecht + ARMS2/HTRA1

Tabelle 15: Korrelation von Alter, Geschlecht und Packyears sowie der Allelfrequenz des Risikoallels des ARMS2/HTRA1-Gens

Schweregrad 2+3+4 korreliert mit Schweregrad 1			Schweregrad 2+3+4 korreliert mit Schweregrad 1 mit Altersgrenze			Schweregrad 4 korreliert mit Schweregrad 1			Schweregrad 4 korreliert mit Schweregrad 1 mit Altersgrenze		
Parameter	Odds Ratio	p-Wert	Parameter	Odds Ratio	p-Wert	Parameter	Odds Ratio	p-Wert	Parameter	Odds Ratio	p-Wert
Alter	1,05	<b>&lt;2e-16*</b>	Alter	1,07	<b>5,4e-07*</b>	Alter	1,09	<b>8,98e-14*</b>	Alter	1,10	<b>3,25e-06*</b>
Geschlecht	1,06	0,67	Geschlecht	0,75	0,10	Geschlecht	0,63	0,07	Geschlecht	0,60	0,07
ARMS2/HTRA1	1,17	0,17	ARMS2/HTRA1	1,26	0,11	ARMS2/HTRA1	1,48	<b>0,05*</b>	ARMS2/HTRA1	1,52	0,06

(Fußnote zur Tabelle 15) Signifikante Werte sind fettgedruckt und mit \* gekennzeichnet.

Tabelle 15 fasst die Korrelation von Alter, Geschlecht und Packyears sowie der Allelfrequenz des Risikoallels des ARMS2/HTRA1-Gens zusammen. In beiden Schweregrad 4 korreliert mit Schweregrad 1-Szenarien treten p-Werte <0,1 für das Risikoallel des ARMS2/HTRA1-Gens auf, nämlich 0,05 in dem Szenario ohne Altersbegrenzung sowie 0,06 in dem Szenario mit Altersbeschränkung. Die Odds Ratio beträgt hier 1,48 bzw. 1,52.

#### 4.2.2.7 Alter + Geschlecht + Packyears + CFH + ARMS2/HTRA1

Tabelle 16: Korrelation von Alter, Geschlecht und Packyears sowie der Allelfrequenzen des Risikoallels des CFH-Gens sowie des ARMS2/HTRA1-Gens

Schweregrad 2+3+4 korreliert mit Schweregrad 1			Schweregrad 2+3+4 korreliert mit Schweregrad 1 mit Altersgrenze			Schweregrad 4 korreliert mit Schweregrad 1			Schweregrad 4 korreliert mit Schweregrad 1 mit Altersgrenze		
Parameter	Odds Ratio	p-Wert	Parameter	Odds Ratio	p-Wert	Parameter	Odds Ratio	p-Wert	Parameter	Odds Ratio	p-Wert
Alter	1,05	<b>&lt;2e-16*</b>	Alter	1,07	<b>3,75e-07*</b>	Alter	1,09	<b>4,89e-13*</b>	Alter	1,11	<b>9,87e-07*</b>
Geschlecht	1,14	0,37	Geschlecht	0,82	0,29	Geschlecht	0,75	0,28	Geschlecht	0,74	0,31
Packyears	1,01	<b>0,05*</b>	Packyears	1,01	0,06	Packyears	1,01	<b>0,02*</b>	Packyears	1,01	<b>0,02*</b>
CFH	1,06	0,55	CFH	1,20	0,15	CFH	1,13	0,51	CFH	1,21	0,34
ARMS2/HTRA1	1,17	0,16	ARMS2/HTRA1	1,28	0,10	ARMS2/HTRA1	1,50	<b>0,04*</b>	ARMS2/HTRA1	1,56	<b>0,04*</b>

(Fußnote zur Tabelle 16) Signifikante Werte sind fettgedruckt und mit \* gekennzeichnet.

Tabelle 16 fasst die Korrelation von Alter, Geschlecht und Packyears sowie der Allelfrequenzen des Risikoallels des CFH-Gens sowie des ARMS2/HTRA1-Gens zusammen. Während für CFH weiterhin keine p-Werte <0,1 auftreten, finden sich nun für das Risikoallel des ARMS2/HTRA1-Gens in beiden Schweregrad 4 korreliert mit Schweregrad 1-Szenarien p-Werte <0,05 bei weiterhin positiven Odds Ratios, nun von 1,50 bzw. 1,56. Auch fällt auf, dass im Vergleich zur alleinigen Korrelation von Alter, Geschlecht und Packyears in dieser Korrelation auch für Schweregrad 2+3+4 korreliert mit Schweregrad 1 ein p-Wert von <0,05 für den Parameter Packyears vorliegt.

#### 4.2.2.8 Alter + Geschlecht + Packyears + HDL + LDL + BMI + Arterielle Hypertonie + Diabetes Mellitus + CFH + ARMS2/HTRA1

Tabelle 17: Korrelation von Alter, Geschlecht, Packyears sowie den Parametern HDL, LDL, BMI, Arterielle Hypertonie, Diabetes Mellitus der Allelfrequenzen des Risikoallels des CFH-Gens sowie des ARMS2/HTRA1-Gens

Schweregrad 2+3+4 korreliert mit Schweregrad 1			Schweregrad 2+3+4 korreliert mit Schweregrad 1 mit Altersgrenze			Schweregrad 4 korreliert mit Schweregrad 1			Schweregrad 4 korreliert mit Schweregrad 1 mit Altersgrenze		
Parameter	Odds Ratio	p-Wert	Parameter	Odds Ratio	p-Wert	Parameter	Odds Ratio	p-Wert	Parameter	Odds Ratio	p-Wert
Alter	1,05	<b>2,7e-13*</b>	Alter	1,07	<b>4,10e-07*</b>	Alter	1,09	<b>5,90e-12*</b>	Alter	1,11	<b>7,94e-07*</b>
Geschlecht	1,18	0,28	Geschlecht	0,80	0,27	Geschlecht	0,75	0,32	Geschlecht	0,76	0,39
Packyears	1,01	<b>0,04*</b>	Packyears	1,01	<b>0,04*</b>	Packyears	1,01	<b>0,02*</b>	Packyears	1,01	<b>0,01*</b>
HDL	1,00	0,77	HDL	1,01	0,16	HDL	1,00	0,77	HDL	1,00	0,68
LDL	1,00	<b>0,02*</b>	LDL	0,99	<b>0,02*</b>	LDL	1,00	0,16	LDL	0,99	0,13
BMI	1,01	0,54	BMI	1,02	0,26	BMI	1,04	0,19	BMI	1,02	0,58
Arterielle Hypertonie	1,31	0,08	Arterielle Hypertonie	1,17	0,39	Arterielle Hypertonie	1,15	0,59	Arterielle Hypertonie	1,24	0,45
Diabetes Mellitus	1,30	0,38	Diabetes Mellitus	0,91	0,78	Diabetes Mellitus	0,50	0,27	Diabetes Mellitus	0,34	0,15
CFH	1,06	0,59	CFH	1,19	0,17	CFH	1,10	0,59	CFH	1,19	0,40
ARMS2/HTRA1	1,17	0,17	ARMS2/HTRA1	1,28	0,10	ARMS2/HTRA1	1,46	0,06	ARMS2/HTRA1	1,52	0,06

(Fußnote zur Tabelle 17) Signifikante Werte sind fettgedruckt und mit \* gekennzeichnet.

Tabelle 17 fasst die Korrelation von Alter, Geschlecht und Packyears, den objektiven Mess- und Laborparametern bzw. ihrer Einteilung in Schweregrade (für die arterielle Hypertonie), sowie der Allelfrequenzen des Risikoallels des CFH-Gens sowie des ARMS2/HTRA1-Gens zusammen. P-Werte < 0,05 finden sich in allen Korrelationen sowohl für das Alter als auch für die Packyears, des Weiteren in beiden Schweregrad 2+3+4 korreliert mit Schweregrad 1-Szenarien für LDL mit einer Odds Ratio wiederum <1. Die Allelfrequenz des Risikoallels des ARMS2/HTRA1-Gens weist hier keine p-Werte <0,05 auf.

## 5 Diskussion

Die vorliegende Arbeit ordnet Farbfundusfotographien von 2.546 Probanden der KORA S4-Studie (1999 – 2001) einem nach AREDS definiertem Risikostadium der AMD zu und korreliert das Krankheitsstadium mit mehreren potenziellen genetischen und nicht-genetischen Risikofaktoren. Sie stellt damit eine auf einer deutschen Population basierende Arbeit zur Evaluation umweltbedingter und genetischer Risikofaktoren zur Entwicklung der AMD dar. Es fanden sich das Alter, die Anzahl an Packyears bei Rauchern und ein genetisches Risiko am ARMS2/HTRA1-Genort als signifikante Risikofaktoren.

Mit 2.546 Probanden, zu welchen befundbare Fundusfotos vorlagen, zeigt sich eine mäßig große Population zur Korrelation der Risikofaktoren mit dem Krankheitsstadium der AMD. Vergleichbare Studien schließen etwa 4.500 Probanden ein, beispielsweise umfasst die Beaver Dam Eye Study (durchgeführt in Beaver Dam, Wisconsin, U.S.A.) 4.439 Probanden(70), die Gutenberg Health Study (durchgeführt an einer Kohorte innerhalb von Rheinland-Pfalz), umfasst 4.340 Probanden(71). Die vorliegende Arbeit erfasst sowohl die Prävalenz der AMD als auch ihre Assoziation zu einer Reihe von potentiellen Risikofaktoren: Für die Einteilung der AMD wird hierbei die Methodik der AREDS-Studien übernommen, welche sich seit über 10 Jahren bewährt hat. Unter der Prämisse, dass die Probanden, welche dem Schweregrad 4 zugeordnet wurden, als an AMD erkrankt bezeichnet werden, finden sich hier 3,1 % der Probanden im gesamten Altersbereich. Eine geschätzte Prävalenz der AMD in der Bundesrepublik Deutschland beträgt 2 %, sodass die untersuchte Subpopulation der KORA S4-Studie bezogen auf die von AMD betroffenen Probanden einen repräsentativen Anteil der Bevölkerung darzustellen scheint. Dennoch ist der Anteil der nach dieser

Einteilung an AMD erkrankten Probanden deutlich höher als die in der Literatur beschriebene Prävalenz (etwa 155 % der in der Literatur beschriebenen Werte). Hierfür sind prinzipiell zwei Gründe denkbar: Zum einen kann es sich bei einem Teil der Einstufungen als AMD-Erkrankungen um „Phänokopien“ handeln, also Fundusbefunde, welche morphologisch der AMD ähneln; dies wird später noch näher erläutert. Um die Wahrscheinlichkeit der Phänokopien zu reduzieren, wurde die Altersgrenze von 50 Jahren eingeführt. Bezieht man die dem Schweregrad 4 zugeordneten Probanden ab einem Alter von 50 Jahren ( $n = 67$ ) auf die gesamte Population, errechnet sich eine Prävalenz von 2,63 %. Im Vergleich zur geschätzten Prävalenz von 2 % in der Bundesrepublik Deutschland erscheint dieser Wert als realistischer. Als zweiter Grund für die Diskrepanz ist auch eine uneinheitliche Definition des Krankheitsstadiums der AMD bezogen auf den Fundusbefund zu bedenken, so wird hier der Anteil an Probanden mit einem Schweregrad von 4 (entspricht AREDS „Scale Step“ 4 und höher) als an AMD erkrankt angesehen.

Wenn der Gesamt-Analysendatensatz in Altersgruppen, welche einen Bereich von 5 Jahren umfassen, unterteilt wird, zeigt sich anschaulich, wie der Anteil an Probanden mit einem Schweregrad 4 pro Altersgruppe kontinuierlich steigt, um sein Maximum in der höchsten Altersgruppe (71 – 75 Jahre) zu erreichen. Da die AMD eine altersbedingte Erkrankung ist, überrascht dies ebenso wenig wie die hohe Signifikanz des Alters als Risikofaktor, welche in durchweg allen Korrelationen zu finden ist.

Die Erhebung der epidemiologischen Daten fand im Rahmen der KORA-Studie statt. Hierbei handelt es sich bereits um die 4. Querschnittsstudie, sodass eine repräsentative Stichprobe und eine präzise Datenerhebung gegeben sind(64,72–75). Durch die Erhebung multipler Risikofaktoren, welche bereits in vorhergehender

Literatur (vergleiche (27–29,38)) mit der AMD assoziiert wurden, konnte eine breite Untersuchung hinsichtlich der möglichen Risikofaktoren durchgeführt werden. Als signifikanter Risikofaktor finden sich hier die Packyears bei (ehemaligen und aktuellen) Rauchern: Beim Vergleich der Subpopulation der KORA S4-Studiengruppe, für welche befundbare Fundusfotos vorlagen („Gruppe I“, 2.546 Probanden) mit der Komplementärgruppe („Gruppe II“), fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen für die Packyears. Die Korrelation des Schweregrads 4 (also dem höchsten Krankheitsstadium nach der an AREDS angelehnten, in dieser Arbeit verwendeten 4-Stufen-Klassifikation) mit der Kontrollgruppe, adjustiert für Alter und Geschlecht, ergab eine Odds Ratio von 1,01 (95 % Confidence Interval: 1,002; 1,019) bei einem p-Wert von 0,01; somit ergibt sich für jedes Packyear ein um Faktor 1,01, also 1,09 % (Odds Ratio: 1,0109), erhöhtes Risiko für eine AMD-Erkrankung. Keine signifikante Korrelation fand sich für derzeitige Raucher und Ex-Raucher. Das signifikant erhöhte Risiko für Packyears steht im Einklang zu Ergebnissen von Myers et al (2014). Diese beschreiben in ihrer Auswertung der Beaver Dam Eye Study allerdings auch eine Assoziation des Status „Raucher“ („current smoker“, deutsch: derzeitiger Raucher) mit sowohl einer frühen als auch einer späten AMD(70). Diese Beobachtung lässt sich in der vorliegenden Arbeit nicht nachvollziehen, wobei allerdings der Anteil der Probanden, welche derzeit rauchen, vom Schweregrad 3 mit 28,8 % auf 11,39 % im Schweregrad 4 deutlich abfällt; der Anteil der Probanden, welche anamnestisch als Ex-Raucher eingestuft werden, steigt sprunghaft von 33,9 % auf 54,43 %. Hierbei ist allerdings zu bedenken, dass die Stichprobe mit 59 Probanden im Schweregrad 3 und 79 Probanden im Schweregrad 4 recht klein ist. Unsere Daten zeigen, dass derzeitige Raucher ein niedrigeres Risiko zur Entwicklung einer AMD aufweisen während Ex-Raucher ein höheres Risiko aufweisen. Obgleich hierbei keine signifikanten p-Werte

erreicht werden, wird zumindest für derzeitige Raucher teilweise ein Trend bei einem p-Wert  $<0,1$  erkannt. Die Interpretation dieser Ergebnisse, die so in anderen Studien nicht erreicht wurden, ist ungleich schwieriger: Am ehesten ist zu erwarten, dass diejenigen Probanden, welche sich anamnestisch als „Ex-Raucher“ bezeichnen, bereits über eine deutlich überdurchschnittliche Anzahl an Packyears verfügen. Der Status „derzeitiger Raucher“ wiederum erlaubt keinen Rückschluss darauf, seit wann der Proband raucht, bzw. wieviel er in seiner Vergangenheit bereits geraucht hat. Auch muss für eine Deutung die Verteilung an Rauchern und Ex-Rauchern beachtet werden: Bei einer Altersbegrenzung auf 50 Jahre und ältere Probanden findet sich besonders im Schweregrad 4 nur ein sehr kleiner Anteil an Rauchern, dieser liegt bei unter 6 % im Vergleich zu über 20 % im Schweregrad 1. Der Anteil an Ex-Rauchern liegt hierbei bei Probanden mit einem Schweregrad von 1 bei 36,23 %, während dieser auf 61,12 % bei Probanden mit einem Schweregrad von 4 ansteigt, welche mit durchschnittlich 22,69 Packyears auch einen überdurchschnittlichen Tabakkonsum aufweisen. Es ist somit davon auszugehen, dass der Status „Ex-Raucher“ in der vorliegenden Arbeit altersassoziiert ist und vor allem im fortgeschrittenen Alter erreicht wird, während der Status „derzeitiger Raucher“ wohl verstärkt mit einem jüngeren Alter assoziiert ist.

Bezogen auf die Pathologie der AMD stellt sich allerdings die Frage, ob zur Entwicklung der AMD das derzeitige Rauchen oder die über die Jahre angesammelte Kumulativdosis relevanter ist, wobei unsere Studie mit Betonung der Packyears auf eine Kumulativdosis hindeutet. Unsere Ergebnisse legen nahe, dass das Risiko zur Entwicklung einer AMD mit jedem Packyear um 1,09 % (Odds Ratio: 1,0109) steigt. Unbeantwortet bleibt die Frage nach einem möglichen Effekt, wenn der Proband mit dem Rauchen aufgehört hat und nun als Ex-Raucher klassifiziert wird. Um diesen zu

untersuchen, wäre es perspektivisch sinnvoll, die Anzahl an Jahren seit der letzten gerauchten Zigarette sowie die kumulativen Packyears zu erheben.

Letztendlich kann die vorliegende Arbeit daher die Aussage erbringen, dass jedes Packyear das Risiko zur Entwicklung einer AMD um 1,09 % steigert; ob es einen Unterschied macht, ob die kumulativen Packyears innerhalb weniger Jahre erreicht werden oder konstant und langsam akkumulierend über Dekaden entstehen, und welchen möglichen Effekt es bringt, auch nach vielen Jahren mit dem Rauchen aufzuhören, lässt sich dem vorliegenden Datenmaterial nicht entnehmen.

Der Fokus dieser Arbeit hinsichtlich der genetischen Risikofaktoren liegt auf den zwei am häufigsten beschriebenen Risikoallelen in den Genen CFH (rs10737680) und ARMS2/HTRA1 (rs10490942), wie sie beispielsweise ebenfalls im Rahmen der Beaver Dam Eye Study einbezogen wurden<sup>(76)</sup>. In der letztgenannten Arbeit wurden die beiden Loci jeweils getrennt und gemeinsam, ebenso jeweils adjustiert für Alter und Geschlecht, ausgewertet. Die Ergebnisse der einzelnen Auswertungen unterscheiden sich nur marginal von dem der gemeinsamen Auswertung. Einen signifikanten Risikofaktor stellt das Risikoallel des ARMS2/HTRA1-Gens dar; hierbei zeigte sich, bei Korrelation kompensiert für Alter, Geschlecht, Packyears und CFH-Gen, eine Odds Ratio von 1,50 (bei Korrelation des Schweregrads 4 mit der Kontrollgruppe) bzw. eine Odds Ratio von 1,56 (bei Korrelation des Schweregrads 4 mit der Kontrollgruppe und Altersgrenze) bei einem p-Wert von jeweils 0,04. Das Vorliegen dieses Risikoallels erhöht somit das Risiko einer AMD um Faktor 1,5. Allerdings ist dieses Ergebnis nur eingeschränkt zu verwerten, da sich Gruppe I und Gruppe II im Anteil derjenigen Probanden mit vorliegendem Risikoallel für das ARMS2/HTRA1-Gen signifikant unterscheiden ( $p=0,02$ ). Somit stellt die Gruppe I rein statistisch keine repräsentative Stichprobe des KORA S4-Datensatzes dar.

Klein et al. beschreiben in der Beaver Dam Eye Study das Risiko einer Kohorte zur Entwicklung einer AMD unter anderem in Abhängigkeit ihres Genotyps, hierbei liegt der Fokus ebenso auf CFH (rs1061170) und ARMS2/HTRA1 (rs10490924). Hierbei weisen Probanden mit einem Hochrisiko-Genotyp zwar eine deutlich höhere Assoziation mit Spätstadien der AMD auf, allerdings findet sich auch für frühe Stadien eine Assoziation. Es wird aber auch betont, dass ein genetisches Screening nicht indiziert sei(76).

Weitere Veröffentlichungen beschreiben eine Assoziation von CFH und ARMS2/HTRA1 mit der Entwicklung einer AMD in einer brasilianischen Kohorte(77) sowie von CFH, ARMS2/HTRA1 bei spanischen Patienten(78). Holliday et al (2013) beschreiben in einer Meta-Analyse einer genomweiten Assoziationsstudie für die frühe AMD signifikante Assoziationen für Variationen des CFH-Gens (rs1329424,  $p=1,5 \cdot 10^{-31}$ ) und Variationen des ARMS2/HTRA1-Gens (rs3793917,  $p=4,3 \cdot 10^{-24}$ ). Hierbei wurde die frühe AMD durch die Anwesenheit von entweder Drusen  $>63 \mu\text{m}$  oder Depigmentation oder der Kombination aus Drusen mit Pigmentepithelverschiebungen („increased pigment“) und / oder Depigmentation ohne Zeichen einer späten AMD definiert. Die späte AMD wurde durch die Anwesenheit von exsudativer AMD oder geographischer Atrophie definiert(79). Im Vergleich mit der vorliegenden Arbeit sind allerdings die Unterschiede der Definition zwischen früher und später AMD bzw. wie hier verwendet Vorstufen von AMD zu beachten, auch wurden zur Korrelation der genetischen Risikofaktoren nicht dieselben Genorte verwendet.

Wong et al (2014) beschreiben eine geschätzte Prävalenz von 8,69 % jeglicher AMD weltweit bei Individuen im Alter von 45 – 85 Jahren, sowie eine Prävalenz von 0,37 % fortgeschrittener AMD in derselben Gruppe. Diese ist allerdings nicht direkt

mit dem Score 4 dieser Arbeit vergleichbar, da dieser Individuen inkludiert, die nach Wong als frühe AMD zu klassifizieren wären. Die vorliegende Arbeit weist eine Prävalenz jeglicher Form der AMD von knapp 15 % im Altersbereich von 50-75 Jahren auf. Die nach Wong(5) als u.a. mit geographischer Atrophie und subretinaler Blutung definierte späte AMD tritt im vorliegenden Datensatz bei den wenigsten Probanden auf. Daher lässt diese Arbeit keine Rückschlüsse darauf zu, welche Risikofaktoren zwar zu einer frühen, nicht aber zu einer späten AMD führen; so auch welche Risikofaktoren das Fortschreiten einer frühen Form der AMD in eine späte bedingen.

Hinsichtlich der AMD-Klassifikation erweisen sich mehrere Punkte als problematisch, die die Abweichung erklären können:

Eine Schwierigkeit besteht in der Auswertung der Farbfundusfotos nach AREDS: Während im AREDS Report No 17(62) zwar eine klare Vorgabe zur Klassifikation einer AMD gegeben wird, wird nicht klar definiert, bis zu welchem Stadium es sich noch um normale Alterserscheinungen und ab welchem Stadium es sich definitionsgemäß um eine AMD handelt. Besonders bei den Stadien 2 und 3 mit einer maximalen Gesamtdrusenfläche entsprechend einem Durchmesser von  $< 250 \mu\text{m}$  bzw.  $< 360 \mu\text{m}$  ist eine Zuordnung schwierig; wie bereits erwähnt werden Drusen von  $< 125 \mu\text{m}$  Durchmesser als physiologisch und nicht zwingend als mit der AMD assoziiert betrachtet. Das Vorliegen von wenigen Drusen mit einem Durchmesser  $< 125 \mu\text{m}$  reicht also bereits aus, um den AREDS-Stadien 2 oder 3 zugeordnet zu werden, da hierfür nicht der Durchmesser der einzelnen Druse, sondern die Gesamtfläche gewertet wird. In der Bundesrepublik Deutschland wird die Prävalenz von sogenannten AMD-Frühstadien laut Weißbuch zur Situation der ophthalmologischen Versorgung in Deutschland, September 2012, auf etwa 3,23 %

geschätzt (2.610.000 betroffene Menschen in Deutschland)(7); in der vorliegenden Arbeit finden sich 5,7 % der Probanden mit einem Schweregrad 2, sowie 2,32 % der Probanden mit einem Schweregrad 3, sodass es bei der sensitiven Methodik der AREDS-Studien wahrscheinlich erscheint, dass diese Schweregrade als normale Alterserscheinungen gewertet werden sollten. Die Formulierung „AMD-Frühstadien“ ist hier irreführend; etwaige kleine Drusen sollten nach Meinung des Autors (wie auch in anderen Publikationen, bspw. Verlaufsformen der altersbedingten Makuladegeneration, Schargus, 2015(9) beschrieben), sofern sie sich noch keinem AMD-Stadium zuordnen lassen, allgemein als normale Alterserscheinungen beschrieben werden.

Eine weitere Problematik der Auswertung der Farbfundusfotos stellt die inakkurate Papillengröße nach AREDS dar, in der im AREDS Report No 6 beschriebenen Methodik wird die Papille mit einem Durchmesser von 1500 µm definiert, während eine Größe von 1800-2000 µm realistisch erscheint(10). Da die Messung aller Pathologien in Relation zur Pupille stattfindet, kann es hierbei zu Messfehlern kommen, welche allerdings zu fälschlicherweise zu hohen Einteilungen führen würden.

Problematisch zeigt sich auch die Größe des Analysendatensatzes, dieser umfasst mit 2.546 Probanden nur 59,75 % der KORA S4-Studie (4.261 Probanden). Somit konnten 40,25 % der KORA S4-Studie nicht hinsichtlich der AMD klassifiziert werden. Gründe hierfür waren zum einen, dass bei 1.510 Probanden keine Bildaufnahmen zur Verfügung standen. Zum anderen wurden nur diejenigen Probanden in den Analysendatensatz eingeschlossen, zu denen verwertbare Farbfundusfotos von beiden Augen vorlagen, da die AMD als Systemerkrankung anzusehen ist und sich die Risikofaktoren somit auf beide Augen auswirken. Bei 26

Probanden lag eine Pathologie, die nicht der AMD entsprach, auf mindestens einem Auge vor, bei 189 Probanden war mindestens ein Auge aufgrund von schlechter Qualität nicht befundbar und zu 38 Probanden lagen nur zu einem Auge Farbfundusfotos vor.

Der Komplementärdatensatz, die „Gruppe II“, stellt hierbei die im Durchschnitt ältere Population dar; obwohl sie im Vergleich zu Gruppe I weniger Personen aufweist, finden sich mehr Probanden ab einem Alter von 66 Jahren in der Gruppe II. Ein Erklärungsansatz hierfür ist die im Alter abnehmende Pupillengröße, welche bedingt, dass sich hier vermehrt Farbfundusfotos finden, welche sich aufgrund schlechter Qualität nicht auswerten lassen. Zudem beträgt das maximale Alter innerhalb der KORA S4-Studie 75 Jahre, der jüngste Proband ist 24 Jahre jung. Im Vergleich dazu beträgt das Mindestalter der im Rahmen der Rotterdam-Studie untersuchten Population 55 Jahre(30), auch AREDS untersuchte Probanden mit einem Mindestalter von 55 Jahren(58). Auch das Vorhandensein von nur 4 Probanden mit einem Spätstadium der AMD, einer CNV oder ausgeprägten geographischen Atrophie, demonstriert den durchschnittlich recht jungen und gesunden Datensatz mit wenig Probanden im fortgeschrittenen Alter.

Es besteht daher die Problematik, dass Probanden aufgrund ihres funduskopischen Befundes alleine ohne Betrachtung der ophthalmologischen Anamnese in der vorliegenden Studie dem Krankheitsbild der AMD zugeordnet werden. Diese „Phänokopien“, also Fundusbefunde, welche morphologisch der AMD ähneln, z.B. durch verstärkte Pigmentierung oder Atrophie, allerdings keine Progredienz und keine klinische Symptomatik aufweisen, erhöhen die Prävalenz in der vorliegenden Arbeit zusätzlich. Vergleichbare Studien wie die Beaver Dam Eye Study weisen in ihrer Kohorte Probanden mit einem Mindestalter von 43 Jahren und einem

Höchstalter von 86 Jahren auf, wobei diese bis zu 20 Jahre lang nachverfolgt werden, im letzten Follow-Up daher der jüngste Proband 63 Jahre alt ist(70).

In verschiedenen Studien wird ein Alter ab 50 Jahren als „Grenzwert“ angesehen(2,71), sodass der Datensatz dementsprechend erneut reduziert wurde. Der „Analysendatensatz $\geq$ 50“ erfasst dementsprechend noch 1.125 Probanden mit einem Mindestalter von 50 Jahren. Die Einschränkung wurde gewählt, um das Auftreten von Phänokopien möglichst gering zu halten. Insgesamt handelt es sich bei der KORA S4-Studie also um eine recht junge Population, für welche im „Analysendatensatz $\geq$ 50“ nur noch 26,4 % der ursprünglichen Population einbezogen werden können. Hierbei finden sich 67 Probanden, die dem Schweregrad 4 zugeordnet werden können, sodass die Aussagekraft der hier gefundenen Signifikanzen stark abnimmt. Dennoch, die in dieser Arbeit gefundenen Signifikanzen für Alter, Packyears und ARMS2/HTRA1 Genotypen zeigen sich allesamt sowohl für den „Analysendatensatz $\geq$ 50“ als auch den „Gesamt-Analysendatensatz“.

Neben den in dieser Analyse erfassten Risikofaktoren deuten neuere Studien darauf hin, dass Allergien unabhängig von dem eigentlichen Allergen einen protektiven Faktor hinsichtlich der Entwicklung einer AMD darstellen(80). Dies wird weniger auf die systemische Aktivierung des Komplementsystems in Allergikern zurückgeführt, sondern vielmehr auf die Präsenz verschiedenen Interleukine, welche in Allergikern gehäuft gefunden werden. Diese haben sowohl negative, als auch positive Effekte auf das Fortschreiten der AMD. Hinsichtlich weiterer populationsbasierter Studien der AMD wäre somit eine Erfassung, ggf. mit Aufschlüsselung, der Allergien eines jeden Probanden wünschenswert.

Als Risikofaktor zur Entwicklung einer Neovaskularisation wird auch die ASS-Einnahme genannt, allerdings fehlen auch hier groß angelegte Studien(81). Auch hier wäre die Erfassung einer möglichen ASS-Einnahme bei Probanden wünschenswert.

## **5.1 Schlussfolgerung**

Alter und Packyears sind signifikante Risikofaktoren zur Entwicklung einer AMD. Diese Ergebnisse, die bereits in anderen Studien beschrieben wurden, konnten in der vorliegenden Arbeit bestätigt werden. Zudem fand sich ein signifikant erhöhtes Risiko für den SNP rs10490942 mit dem Risikoallel T des ARMS2/HTRA1-Genortes, wobei dieses Ergebnis nicht uneingeschränkt generalisiert werden kann, da die Gruppe I wie beschrieben sich statistisch von der Gruppe II unterscheidet und somit keine repräsentative Stichprobe der KORA S4-Studie hinsichtlich der Verteilung der Allelfrequenz des Risikoallels des ARMS2/HTRA1-Genortes darstellt. Es erscheint sinnvoll, die gewonnenen Erkenntnisse als Basis zu einer Längsschnittstudie basierend auf Nachuntersuchungen der Probanden der KORA S4-Studie zu nutzen.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Aumüller G, Aust G, Doll A. Duale Reihe Anatomie. Thieme; 2010. 1237 p.
2. Jager RD, Mieler WF, Miller JW. Age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2008 Jun 12;358(24):2606–17.
3. Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, Kocur I, Pararajasegaram R, Pokharel GP, et al. Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull World Health Organ*. 2004 Nov;82(11):844–51.
4. Friedman DS, O'Colmain BJ, Muñoz B, Tomany SC, McCarty C, de Jong PTVM, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol*. 2004 Apr;122(4):564–72.
5. Wong WL, Su X, Li X, Cheung CMG, Klein R, Cheng C-Y, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2014 Feb;2(2):e106–16.
6. Gupta OP, Brown GC, Brown MM. Age-related macular degeneration: the costs to society and the patient. *Curr Opin Ophthalmol*. 2007 May;18(3):201–5.
7. Wolfram C, Pfeiffer N. Weißbuch zur Situation der ophthalmologischen Versorgung in Deutschland. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, München [Internet]. 2012 [cited 2015 Mar 4]; Available from: [http://www.dog.org/wp-content/uploads/2013/03/DOG\\_Weissbuch\\_2012\\_fin.pdf](http://www.dog.org/wp-content/uploads/2013/03/DOG_Weissbuch_2012_fin.pdf)
8. Staat & Gesellschaft - Bevölkerung - Statistisches Bundesamt (Destatis) [Internet]. [cited 2015 Mar 4]. Available from: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerung.html>
9. Schargus M. Verlaufsformen der altersbedingten Makuladegeneration. *Der Ophthalmologe*. 2015 Apr;112(4):373–86.
10. 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*. 2001 Nov;132(5):668–81.
11. Hoh Kam J, Lenassi E, Jeffery G. Viewing Ageing Eyes: Diverse Sites of Amyloid Beta Accumulation in the Ageing Mouse Retina and the Up-Regulation of Macrophages. *PLoS One* [Internet]. 2010 Oct 1 [cited 2015 Mar 5];5(10). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2948519/>
12. Nita M, Strzałka-Mrozik B, Grzybowski A, Mazurek U, Romaniuk W. Age-related macular degeneration and changes in the extracellular matrix. *Med Sci Monit*. 2014 Jun 18;20:1003–16.
13. Khan M, Agarwal K, Loutfi M, Kamal A. Present and Possible Therapies for Age-Related Macular Degeneration. *ISRN Ophthalmol* [Internet]. 2014 Apr 16 [cited 2015 Mar 5];2014. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4009180/>

14. Holz FG, Schmitz-Valckenberg S, Fleckenstein M. Recent developments in the treatment of age-related macular degeneration. *J Clin Invest*. 2014 Apr 1;124(4):1430–8.
15. Morreale B. Normal Macula Compared to Wet and Dry Macular Degeneration [Internet]. [cited 2012 Dec 5]. Available from: <http://www.ahaf.org/macular/about/understanding/normal-macula-compared.html>
16. Sunness JS, Rubin GS, Applegate CA, Bressler NM, Marsh MJ, Hawkins BS, et al. Visual function abnormalities and prognosis in eyes with age-related geographic atrophy of the macula and good visual acuity. *Ophthalmology*. 1997 Oct;104(10):1677–91.
17. Slakter JS, Stur M. Quality of life in patients with age-related macular degeneration: impact of the condition and benefits of treatment. *Surv Ophthalmol*. 2005 Jun;50(3):263–73.
18. Faes L, Bodmer NS, Bachmann LM, Thiel MA, Schmid MK. Diagnostic accuracy of the Amsler grid and the preferential hyperacuity perimetry in the screening of patients with age-related macular degeneration: systematic review and meta-analysis. *Eye*. 2014 Jul;28(7):788–96.
19. Novartis. Amsler-Gitter.
20. File:Amsler grid - age-related macular degeneration EC04.JPG - Wikimedia Commons [Internet]. [cited 2015 Jun 13]. Available from: [http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Amsler\\_grid\\_-\\_age-related\\_macular\\_degeneration\\_EC04.JPG](http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Amsler_grid_-_age-related_macular_degeneration_EC04.JPG)
21. File:Normalamslergrid.gif - Wikimedia Commons [Internet]. [cited 2015 Jun 13]. Available from: <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Normalamslergrid.gif>
22. Keane PA, de Salvo G, Sim DA, Goverdhan S, Agrawal R, Tufail A. Strategies for improving early detection and diagnosis of neovascular age-related macular degeneration. *Clin Ophthalmol*. 2015 Feb 17;9:353–66.
23. Heid IM. AugUR - Universität Regensburg [Internet]. [cited 2015 Apr 3]. Available from: <http://www.uni-regensburg.de/medizin/epidemiologie-praeventivmedizin/genetische-epidemiologie/augur/index.html>
24. Barbazetto I, Burdan A, Bressler NM, Bressler SB, Haynes L, Kapetanios AD, et al. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization with verteporfin: fluorescein angiographic guidelines for evaluation and treatment--TAP and VIP report No. 2. *Arch Ophthalmol*. 2003 Sep;121(9):1253–68.
25. Do DV, Gower EW, Cassard SD, Boyer D, Bressler NM, Bressler SB, et al. Detection of new-onset choroidal neovascularization using optical coherence tomography: the AMD DOC Study. *Ophthalmology*. 2012 Apr;119(4):771–8.
26. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, et al. Optical coherence tomography. *Science*. 1991 Nov 22;254(5035):1178–81.
27. Frederick PA, Kleinman ME. The Immune System and AMD. *Curr Ophthalmol Rep*. 2014 Mar 1;2(1):14–9.

28. Velilla S, García-Medina JJ, García-Layana A, Dolz-Marco R, Pons-Vázquez S, Pinazo-Durán MD, et al. Smoking and Age-Related Macular Degeneration: Review and Update. *J Ophthalmol* [Internet]. 2013 [cited 2015 Mar 7];2013. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3866712/>
29. Ni Dhubhghaill SS, Cahill MT, Campbell M, Cassidy L, Humphries MM, Humphries P. The pathophysiology of cigarette smoking and age-related macular degeneration. *Adv Exp Med Biol*. 2010;664:437–46.
30. Vingerling JR, Dielemans I, Hofman A, Grobbee DE, Hijmering M, Kramer CF, et al. The prevalence of age-related maculopathy in the Rotterdam Study. *Ophthalmology*. 1995 Feb;102(2):205–10.
31. Mitchell P, Smith W, Attebo K, Wang JJ. Prevalence of age-related maculopathy in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. 1995 Oct;102(10):1450–60.
32. Chakravarthy U, Wong TY, Fletcher A, Piau E, Evans C, Zlateva G, et al. Clinical risk factors for age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmol*. 2010;10:31.
33. Tomany SC, Wang JJ, Van Leeuwen R, Klein R, Mitchell P, Vingerling JR, et al. Risk factors for incident age-related macular degeneration: pooled findings from 3 continents. *Ophthalmology*. 2004 Jul;111(7):1280–7.
34. Rochtchina E, Wang JJ, Flood VM, Mitchell P. Elevated Serum Homocysteine, Low Serum Vitamin B12, Folate, and Age-related Macular Degeneration: The Blue Mountains Eye Study. *American Journal of Ophthalmology*. 2007 Feb;143(2):344–6.
35. Johnson EJ. Obesity, lutein metabolism, and age-related macular degeneration: a web of connections. *Nutr Rev*. 2005 Jan;63(1):9–15.
36. Chong EW-T, Simpson JA, Robman LD, Hodge AM, Aung KZ, English DR, et al. Red meat and chicken consumption and its association with age-related macular degeneration. *Am J Epidemiol*. 2009 Apr 1;169(7):867–76.
37. Grassmann F, Fritsche LG, Keilhauer CN, Heid IM, Weber BHF. Modelling the Genetic Risk in Age-Related Macular Degeneration. *PLoS One* [Internet]. 2012 May 30 [cited 2012 Sep 29];7(5). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3364197/>
38. Fritsche LG, Chen W, Schu M, Yaspan BL, Yu Y, Thorleifsson G, et al. Seven new loci associated with age-related macular degeneration. *Nat Genet*. 2013 Mar 3;
39. Bowes Rickman C, Farsiu S, Toth CA, Klingeborn M. Dry Age-Related Macular Degeneration: Mechanisms, Therapeutic Targets, and Imaging. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013 Dec;54(14):ORSF68–80.
40. Nowak JZ. Age-related macular degeneration (AMD): pathogenesis and therapy. *Pharmacol Rep*. 2006 Jun;58(3):353–63.
41. Jones AA. Age related macular degeneration--should your patients be taking additional supplements? *Aust Fam Physician*. 2007 Dec;36(12):1026–8.

42. Girmens J-F, Sahel J-A, Marazova K. Dry age-related macular degeneration: A currently unmet clinical need. *Intractable Rare Dis Res.* 2012 Aug;1(3):103–14.
43. Arnold C, Winter L, Fröhlich K, Jentsch S, Dawczynski J, Jahreis G, et al. Macular xanthophylls and  $\omega$ -3 long-chain polyunsaturated fatty acids in age-related macular degeneration: a randomized trial. *JAMA Ophthalmol.* 2013 May;131(5):564–72.
44. SanGiovanni JP, Chew EY, Clemons TE, Davis MD, Ferris FL 3rd, Gensler GR, et al. The relationship of dietary lipid intake and age-related macular degeneration in a case-control study: AREDS Report No. 20. *Arch Ophthalmol.* 2007 May;125(5):671–9.
45. Van Leeuwen R, Boekhoorn S, Vingerling JR, Witteman JCM, Klaver CCW, Hofman A, et al. Dietary intake of antioxidants and risk of age-related macular degeneration. *JAMA.* 2005 Dec 28;294(24):3101–7.
46. Weber BHF, Issa PC, Pauly D, Herrmann P, Grassmann F, Holz FG. The Role of the Complement System in Age-Related Macular Degeneration. *Dtsch Arztebl Int.* 2014 Feb;111(8):133–8.
47. Solomon SD, Lindsley K, Vedula SS, Krzystolik MG, Hawkins BS. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;8:CD005139.
48. Fong AH, Lai TY. Long-term effectiveness of ranibizumab for age-related macular degeneration and diabetic macular edema. *Clin Interv Aging.* 2013;8:467–83.
49. Takeda AL, Colquitt J, Clegg AJ, Jones J. Pegaptanib and ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: a systematic review. *Br J Ophthalmol.* 2007 Sep;91(9):1177–82.
50. Bayer erhält EU-Zulassung für Augenarznei Eylea® [Internet]. DAZ.online. [cited 2013 Mar 19]. Available from: <http://www.deutsche-apothekerzeitung.de/pharmazie/news/2012/11/27/bayer-erhaelt-eu-zulassung-fuer-augenarznei-eyleaR/8880.html>
51. Semeraro F, Morescalchi F, Duse S, Parmeggiani F, Gambicorti E, Costagliola C. Aflibercept in wet AMD: specific role and optimal use. *Drug Des Devel Ther.* 2013;7:711–22.
52. The Age-Related Eye Disease Study (AREDS): Design Implications AREDS Report No. 1. *Control Clin Trials.* 1999 Dec;20(6):573–600.
53. Chew EY, Klein ML, Clemons TE, Agrón E, Ratnapriya R, Edwards AO, et al. No clinically significant association between CFH and ARMS2 genotypes and response to nutritional supplements: AREDS report number 38. *Ophthalmology.* 2014 Nov;121(11):2173–80.
54. AREDS2 Research Group, Chew EY, Clemons T, SanGiovanni JP, Danis R, Domalpally A, et al. The Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2): study design and baseline characteristics (AREDS2 report number 1). *Ophthalmology.* 2012 Nov;119(11):2282–9.

55. Leske MC, Chylack LT, Wu SY. The Lens Opacities Case-Control Study. Risk factors for cataract. *Arch Ophthalmol*. 1991 Feb;109(2):244–51.
56. Newsome DA, Swartz M, Leone NC, Elston RC, Miller E. Oral zinc in macular degeneration. *Arch Ophthalmol*. 1988 Feb;106(2):192–8.
57. Sperduto RD, Ferris FL, Kurinij N. Do we have a nutritional treatment for age-related cataract or macular degeneration? *Arch Ophthalmol*. 1990 Oct;108(10):1403–5.
58. Age-Related Eye Disease Study Results - Background [NEI] [Internet]. [cited 2012 Oct 31]. Available from: <http://www.nei.nih.gov/amd/background.asp>
59. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol*. 2001 Oct;119(10):1417–36.
60. Tanvetyanon T, Bepler G. Beta-carotene in multivitamins and the possible risk of lung cancer among smokers versus former smokers: a meta-analysis and evaluation of national brands. *Cancer*. 2008 Jul 1;113(1):150–7.
61. Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group. 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 May 15;309(19):2005–15.
62. Davis MD, Gangnon RE, Lee L-Y, Hubbard LD, Klein BEK, Klein R, et al. The Age-Related Eye Disease Study severity scale for age-related macular degeneration: AREDS Report No. 17. *Arch Ophthalmol*. 2005 Nov;123(11):1484–98.
63. KORA - kooperative gesundheitsforschung in der region augsburg: Über KORA [Internet]. [cited 2012 Nov 19]. Available from: <http://www.helmholtz-muenchen.de/kora/ueber-kora/index.html?fontSize=>
64. Holle R, Happich M, Löwel H, Wichmann HE, MONICA/KORA Study Group. KORA - a research platform for population based health research. *Gesundheitswesen*. 2005 Aug;67 Suppl 1:S19–25.
65. Holzapfel C, Grallert H, Huth C, Wahl S, Fischer B, Doring A, et al. Genes and lifestyle factors in obesity: results from 12 462 subjects from MONICA/KORA. *Int J Obes (Lond)*. 2010 Oct;34(10):1538–45.
66. Winkler G, Döring A. Validation of a short qualitative food frequency list used in several German large scale surveys. *Z Ernährungswiss*. 1998 Sep;37(3):234–41.
67. Classification of diabetic retinopathy from fluorescein angiograms. ETDRS report number 11. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology*. 1991 May;98(5 Suppl):807–22.
68. Jonas JB, Gusek GC, Guggenmoos-Holzmann I, Naumann GO. Variability of the real dimensions of normal human optic discs. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1988;226(4):332–6.
69. R: What is R? [Internet]. [cited 2015 May 25]. Available from: <http://www.r-project.org/about.html>

70. Myers CE, Klein BEK, Gangnon R, Sivakumaran TA, Iyengar SK, Klein R. Cigarette Smoking and the Natural History of Age-related Macular Degeneration: The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 2014 Jun 19;
71. Korb CA, Kottler UB, Wolfram C, Hoehn R, Schulz A, Zwiener I, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in a large European cohort: Results from the population-based Gutenberg Health Study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014 Feb 25;
72. Wolfenstetter SB, Menn P, Holle R, Mielck A, Meisinger C, von Lengerke T. Body weight changes and outpatient medical care utilisation: Results of the MONICA/KORA cohorts S3/F3 and S4/F4. *Psychosoc Med [Internet]*. 2012 Oct 25 [cited 2015 Jun 13];9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3488805/>
73. Von Lengerke T, Mielck A. Body weight dissatisfaction by socioeconomic status among obese, preobese and normal weight women and men: results of the cross-sectional KORA Augsburg S4 population survey. *BMC Public Health*. 2012 May 9;12:342.
74. Hivert M-F, Sullivan LM, Shrader P, Fox CS, Nathan DM, D'Agostino RB, et al. Insulin resistance influences the association of adiponectin levels with diabetes incidence in two population-based cohorts: KORA S4/F4 study and Framingham Offspring Study. *Diabetologia*. 2011 May;54(5):1019–24.
75. Wahl S, Vogt S, Stücker F, Krumsiek J, Bartel J, Kacprowski T, et al. Multi-omic signature of body weight change: results from a population-based cohort study. *BMC Med [Internet]*. 2015 Mar 9 [cited 2015 Jun 13];13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4367822/>
76. Klein R, Myers CE, Meuer SM, Gangnon RE, Sivakumaran TA, Iyengar SK, et al. Risk alleles in CFH and ARMS2 and the long-term natural history of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. *JAMA Ophthalmol*. 2013 Mar;131(3):383–92.
77. Almeida LN, Melilo-Carolino R, Veloso CE, Pereira PA, Bastos-Rodrigues L, Sarubi H, et al. Association analysis of CFH and ARMS2 gene polymorphisms in a Brazilian cohort with age-related macular degeneration. *Ophthalmic Res*. 2013;50(2):117–22.
78. Cruz-González F, Cieza-Borrella C, López Valverde G, Lorenzo-Pérez R, Hernández-Galilea E, González-Sarmiento R. CFH (rs1410996), HTRA1 (rs112000638) and ARMS2 (rs10490923) gene polymorphisms are associated with AMD risk in Spanish patients. *Ophthalmic Genet*. 2014 Jun;35(2):68–73.
79. Holliday EG, Smith AV, Cornes BK, Buitendijk GHS, Jensen RA, Sim X, et al. Insights into the Genetic Architecture of Early Stage Age-Related Macular Degeneration: A Genome-Wide Association Study Meta-Analysis. *PLoS One [Internet]*. 2013 Jan 11 [cited 2015 Jun 15];8(1). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3543264/>
80. Ristau T, Ersoy L, Lechanteur Y, den Hollander AI, Daha MR, Hahn M, et al. Allergy is a protective factor against age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014 Jan;55(1):210–4.

81. Wu Y, Zhu W, Li Y-H, Yu J. Aspirin and age related macular degeneration; the possible relationship. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol*. 2013;2(3):59–68.

## 7 Danksagung

Zunächst möchte ich Herrn Prof. Dr. Bernhard Weber meinen herzlichen Dank für die Überlassung des Themas sowie die kompetente Betreuung und Motivation aussprechen. Weiterhin gilt mein Dank Frau Dr. Caroline Brandl, die mich in jeder Phase dieser Arbeit fachkundig begleitet und unterstützt hat. Für die vielen Anregungen und Motivation bin ich ihr sehr verbunden.

Zudem möchte ich mich bei Herrn Felix Grassmann und Herrn Thomas Winkler für die geduldige Hilfe und Erläuterungen der statistischen Auswertungen herzlich bedanken, sowie bei Frau Prof. Dr. Iris Heid für die konstruktive Zusammenarbeit und die Unterstützung bei der Interpretation der Daten.

Nicht zuletzt möchte ich meiner Familie danken: Meinen Eltern, die mir mein Medizinstudium und diese Arbeit erst ermöglicht haben, meinem Bruder für die Hinweise eines Nicht-Mediziners sowie meiner Partnerin Vivien für ihre Geduld.