

Kuru Tip Yaşa Bağlı Maküla Dejeneresansında Fundus Otofloresans Bulguları ve Takipteki Önemi*

Fundus Autofluorescence Findings of Non-Exudative Age Related Macular Degeneration and Importance During Follow-Up

Yeşim GEDİK OĞUZ¹, Figen BATIOĞLU², Emin ÖZMERT²

ÖZ

Amaç: Erken evre kuru tip yaşa bağlı maküla dejeneresansı (YBMD) ve geografik atrofide (GA) fundus otofloresans (FOF) paternlerini incelemek ve koroid neovaskülarizasyonu (KNV) gelişimi açısından yüksek riskli paternleri belirlemek.

Gereç ve Yöntem: Ankara Üniversitesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı Retina Servisi'nde 2005-2011 yılları arasında erken evre kuru tip YBMD ve GA ile izlenen ve takiplerinde FOF görüntüleri kaydedilen 152 hasta çalışmaya alındı. Ortalama takip süresi 32.3 aydır. Takiplerde en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (ETDRS), fundus muayenesi ve renkli fundus fotoğrafını içeren detaylı oftalmolojik muayene yapıldı. FOF görüntüleme konfokal tarayıcı lazer oftalmoskop (cSLO) ile yapıldı. FOF paternlerinin tanımı için Uluslararası Fundus Otofloresans Çalışma Grubu (IFAG) sınıflandırması kullanıldı.

Bulgular: Çalışmaya 152 hastanın 229 gözü dahil edildi. Gözlerin 178'inde hiperpigmentasyon ve/veya depigmentasyon eşliğinde çeşitli drusen tipleri ve 51'inde GA mevcuttu. Başlangıçta en yaygın FOF paternleri sırasıyla retiküler (48 göz, %27), minimal değişiklik (33 göz, %18.5) ve yama paternleri (23 göz, %13) idi. 178 gözün 22'sinde (%12.3) takipler sırasında KNV gelişti. Başlangıçta yama paterni olan 23 gözün 7'sinde (%30.4), lineer paterni olan 8 gözün 2'sinde (%25), retiküler paterni olan 48 gözün 10'unda (%20.8) takipte yaş tipe geçiş gözlemlendi. Geografik atrofi 51 gözün 16'sında (%31.3) atrofiyi çevreleyen bant paterni, 24'ünde (%47) diffüz patern mevcuttu. Onbir gözde (%21.5) atrofi etrafında FOF anormallliği yoktu. Geografik atrofi 51 gözün bant ve diffüz paternleri içeren 3'ünde (%5.8) takipte KNV gelişti.

Sonuç: Erken kuru tip YBMD' nda yama, lineer ve retiküler paternler KNV gelişiminde yüksek risk taşımaktadır. Geografik atrofi gözlerde ise atrofiyi çevreleyen bant ve diffüz paternler KNV gelişimi ve progresyon açısından yüksek risk taşımaktadır. FOF görüntüleme erken kuru tip YBMD olan hastalarda yüksek riskli gözlerin belirlenmesi için yararlı, invaziv olmayan bir yöntemdir.

Anahtar Kelimeler: Fundus otofloresans görüntüleme, geografik atrofi, kuru tip yaşa bağlı maküla dejeneresansı, progresyon.

ABSTRACT

Purpose: To investigate fundus autofluorescence (FAF) patterns in patients with early nonexudative age-related macular disease (AMD) and geographic atrophy (GA), and to test if FAF patterns have an impact on the development of choroidal neovascularisation (CNV) or GA progression.

Materials and Methods: We retrospectively reviewed the medical records of 152 patients who were diagnosed with non exudative AMD or GA and were followed-up during 2005-2011 at Ankara University Department of Ophthalmology. Autofluorescence imaging was performed with a confocal scanning laser ophthalmoscope (cSLO). The classification of International Fundus Autofluorescence Classification Group (IFAG) was used for description of the FAF patterns.

Results: Two hundred and twenty nine eyes of 152 patients were included. One hundred and seventy eight eyes presented various types of drusen and 51 eyes had GA. At baseline, the most common FAF patterns were reticular in 48 eyes (27%), minimal change in 33 eyes (18.5%) and patchy in 23 eyes (13%). During the follow-up, 22 of 178 eyes (12.3%) developed CNV. Of these 22 eyes; 7 (30.4%) eyes presented with patchy FAF pattern, 2 (25%) eyes had lineer pattern and 10(20.8) eyes had reticular pattern at baseline. Of the 51 eyes with GA, 16 eyes (31.3%) had banded pattern, and 24 eyes (%47) had diffuse pattern surrounding the atrophy. In three of 51 eyes with GA, CNV developed in the vicinity of the atrophy which presented with banded or diffuse pattern in the junctional zone.

Conclusion: Our results indicate that patchy, lineer and reticular patterns have a relatively high risk of developing CNV in early AMD. In eyes with GA; banded and diffuse patterns in the junctional zone have high-risk for progression as well as CNV development. Fundus autofluorescence imaging is auseful, noninvasive tool to identify high-risk characteristics in patients with nonexudative AMD.

Key Words: Fundus autofluorescence imaging, geographic atrophy, non-exudative age-related macular degeneration, progression.

*Bu çalışma TOD 45. Ulusal Oftalmoloji Kongresi'nde sözlü olarak sunulmuştur.

- 1- M.D. Asistant, Ankara University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Ankara/TURKEY
GEDİK OĞUZ Y., yesimgedik@gmail.com
- 2- M.D. Professor, Ankara University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Ankara/TURKEY
BATIOĞLU F., fbatioglu@gmail.com
ÖZMERT E., eozmert@superonline.com

Geliş Tarihi - Received: 10.12.2012
Kabul Tarihi - Accepted: 01.03.2013
Ret-Vit 2013;21:87-92

Yazışma Adresi / Correspondence Address: M.D. Asistant,
Yesim GEDİK OĞUZ
Ankara University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology,
Ankara/TURKEY

Phone: +90 312 595 62 60
E-Mail: yesimgedik@gmail.com

GİRİŞ

Yaşa bağlı maküla dejeneresansı (YBMD) dejeneratif bir maküla hastalığıdır ve gelişmiş ülkelerde 55 yaş ve üzeri nüfusta en yaygın görme kaybı nedenidir.¹⁻³ YBMD erken (kuru tip) ve geç evre (yaş tip) olmak üzere sınıflanır. Erken evre YBMD; 63 mm ve üzerinde drusen, retina pigment epiteli (RPE)'nde pigment birikimi ve atrofi ile karakterizedir. Erken evre YBMD' de görülen drusen, Bruch membranı iç kolajen tabakası ile RPE bazal membranında biriken depozitlerden oluşur ve doğal yaşlanma sürecinin bir sonucudur.⁴⁻⁵ Özellikle geç evre YBMD'de meydana gelen ciddi görme kayıpları koroid neovaskülarizasyonu (KNV) ve geografik atrofi (GA) nedeniyle oluşmaktadır. Geografik atrofi; KNV gelişmeyen kuru tip YBMD olgularında hastalığın doğal seyrinde gelinen son evre olarak düşünülmektedir. Koroid neovaskülarizasyonu, YBMD'de en sık görme kaybı nedeni olsa da GA olgularının yaklaşık %20'sinde ciddi görme kaybından sorumludur ve artmakta olan yaşam süresi ile daha yüksek oranlara ulaşacağı düşünülmektedir.⁶⁻⁹

Retina pigment epiteli hücrelerinin lizozomlarında yaşlanma ile birlikte FOF'ın kaynağı olan lipofusin granülleri birikir. Lipofusin lipidden zengin dış fotoreseptör hücrelerinin kronik fagositozu sonucu oluşan birikimlerdir ve hücre yaşlanma ile oksidatif hasarın bir göstergesidir.¹⁰ Konfokal tarayıcı lazer oftalmoskopun gelişimi ile lipofusin birikimi in vivo olarak gösterilebilmiştir.¹¹⁻¹² Yaşa bağlı maküla dejeneresansı'nda FOF çalışma grubu (FAM), FOF paternlerinin uluslararası standardizasyonu ve hastalık progresyonunda riskli paternlerin tanımlanması için çalışmaktadır. Farklı FOF paternleri geç evre YBMD gelişimi ve görme kaybı için yüksek risk taşıyabilirler, bu paternlerin tanımlanması ile yüksek risk grubundaki hastaların yakın izlemi ve geç evre YBMD gelişiminin erken tedavi ile önlenmesi sağlanabilir.

Bu çalışmada kliniğimizde erken evre kuru tip YBMD ve GA tanısı ile izlenen hastaların FOF paternleri incelenerek KNV gelişimi açısından yüksek riskli paternleri belirlemek amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı Retina Servisi'nde 2005-2011 yılları arasında erken evre kuru tip YBMD ve GA ile izlenen, takiplerinde FOF görüntüleri kaydedilen 152 hastanın 229 gözü dahil edildi. Fundus görüntülemesini engelleyen ortam opasiteleri bulunan gözler çalışma dışı bırakıldı. Hastaların başlangıç ve takip muayenelerinde kaydedilen; en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri (ETDRS), fundus muayeneleri, renkli fundus fotoğrafları ve FOF görüntüleri (HRA2) retrospektif olarak incelendi.

Fundus otofloresans paternlerinin tanımı için Uluslararası Fundus Otofloresans Çalışma Grubu (IFAG) sınıflandırması kullanıldı.¹³ Hastaların FOF görüntülerinde normal, minimal değişiklik, fokal artış, fokal plak, dantela, retiküler, benekli, yama ve lineer olmak üzere 9 farklı patern tanımlandı. Çok sayıda küçük (<200 mm) hipootofloresan alanların izlendiği gözler retiküler patern; iyi sınırlı, çizgisel hiperotofloresan alanların izlendiği olgular lineer patern; zemin otofloresansında minimal düzensizliklerin izlendiği gözler minimal değişiklik paterni; çok sayıda geniş (>200 mm) hiperotofloresan alanın izlendiği gözler yama paterni; en az bir iyi sınırlı, küçük (<200 mm) hiperotofloresan alanın izlendiği gözler fokal artış paterni; çok sayıda dallanma gösteren hiperotofloresan alanların izlendiği gözler dantela paterni; çok sayıda küçük hiper/hipootofloresan alanın izlendiği gözler benekli patern; en az bir büyük (>200 mm) hiperotofloresan alanın izlendiği gözler fokal plak paterni ve herhangi bir FOF değişikliğinin izlenmediği gözler normal patern olarak sınıflandırıldı. Aynı gözde farklı FOF paternleri saptandığında baskın olan patern kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 152 hastanın (84 kadın, 68 erkek) 229 gözü dahil edildi. Ortalama yaş 69.7 yıl, ortalama takip süresi 32.3 aydı. Başlangıçta 178 gözde hiperpigmentasyon ve/veya depigmentasyon eşliğinde çeşitli drusen tipleri ve 51 gözde GA mevcuttu.

Başlangıçta 48 (%26.9) gözde retiküler patern, 33 (%18.5) gözde minimal değişiklik paterni, 32 (17.9) gözde normal patern, 23 (%12.9) gözde yama paterni mevcuttu. (Tablo 1, Resim 1a-f). Başlangıçtaki GA'yi çevreleyen FOF paternleri ise 16 (%31.3) gözde bant, 24 (%47) gözde diffüz, 11 (%21.5) gözde normal paternlerdi (Resim 2a-c).

Tablo 1: Başlangıç FOF* paternleri.

Başlangıç FOF Paternleri	Sayı (n)	Yüzde (%)
Retiküler	48	26.9
Minimal değişiklik	33	18.5
Normal	32	17.9
Yama	23	12.9
Fokal artış	12	6.7
Dantela	8	4.4
Lineer	8	4.4
Benekli	7	3.8
Fokal plak	7	3.8

*Fundus Otofloresans

Tablo 2: Takipte izlenen FOF* değişiklikleri.

FOF Paternleri	Başlangıç (n)	Değişiklik yok n (%)	Azalma	Artış	Yaş tipe geçiş (%)
Retiküler	48	35 (%72.9)	1	2	10 (20.8)
Minimal değişiklik	33	29 (% 87.8)	1	3	0
Yama	23	15 (%65.2)	1	0	7 (30.4)
Fokal artış	12	11 (%91.6)	0	1	0
Dantela	8	6 (%90.0)	1	0	1 (12.5)
Lineer	8	6 (% 75.0)	0	0	2 (25.0)
Benekli	7	5 (%71.4)	1	0	1 (14.2)
Fokal plak	7	5 (%71.4)	1	0	1 (14.2)
Normal	32	30 (%93.7)	0	2	0
Toplam	178	142 (%79.7)	6	8	22 (12.3)

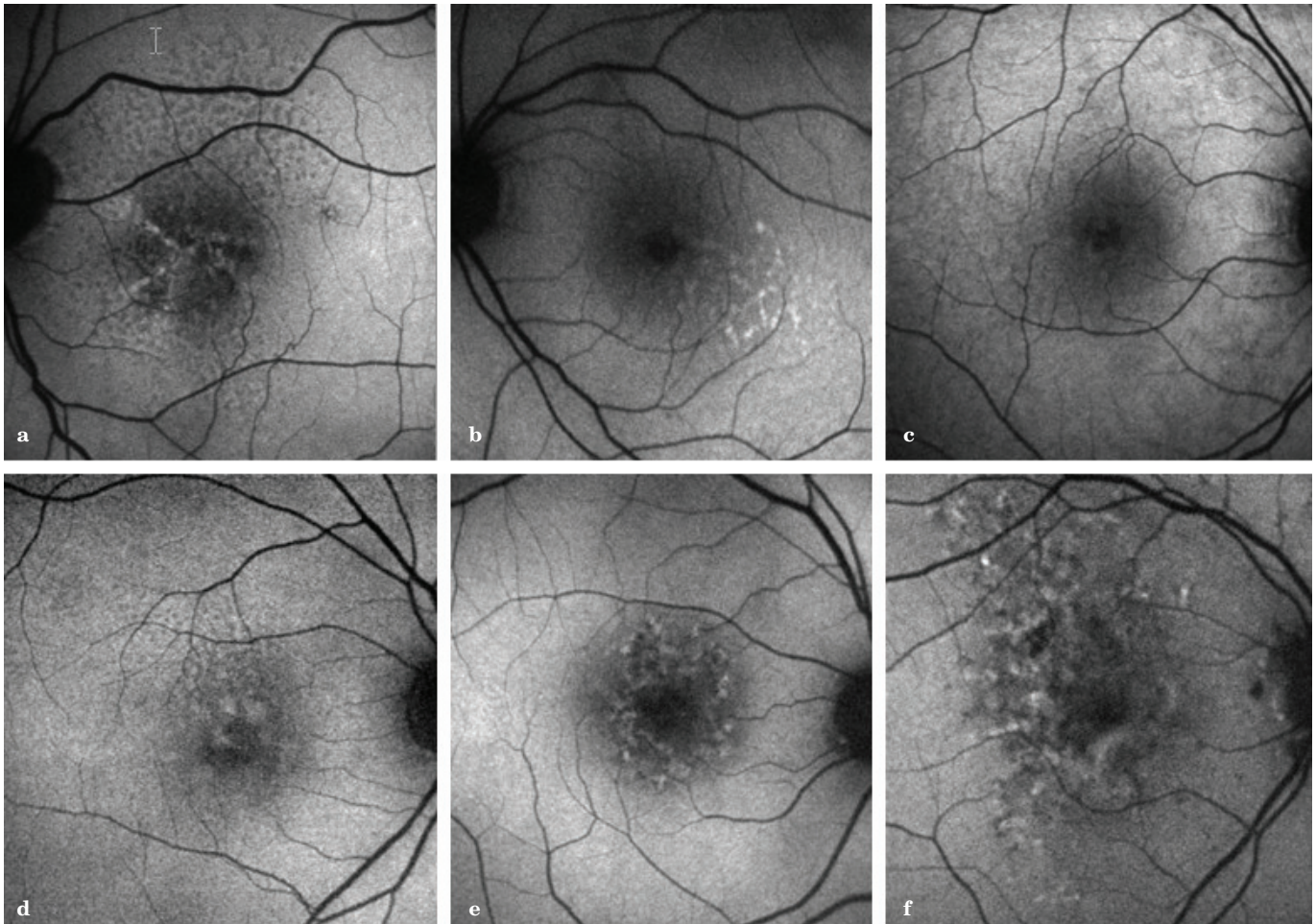
*Fundus Otofloresans

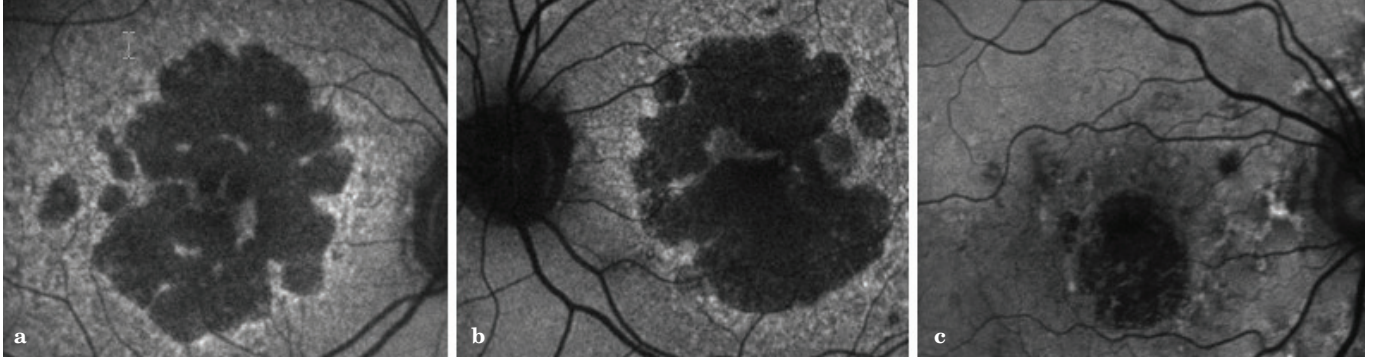
Tablo 3: Yaş tipe geçiş izlenen olguların başlangıç FOF* paternleri.

Başlangıç FOF Paternleri	Sayı - n	Yüzde - %
Yama	7 (23)	30.4
Lineer	2 (8)	25.0
Retiküler	10 (48)	20.8

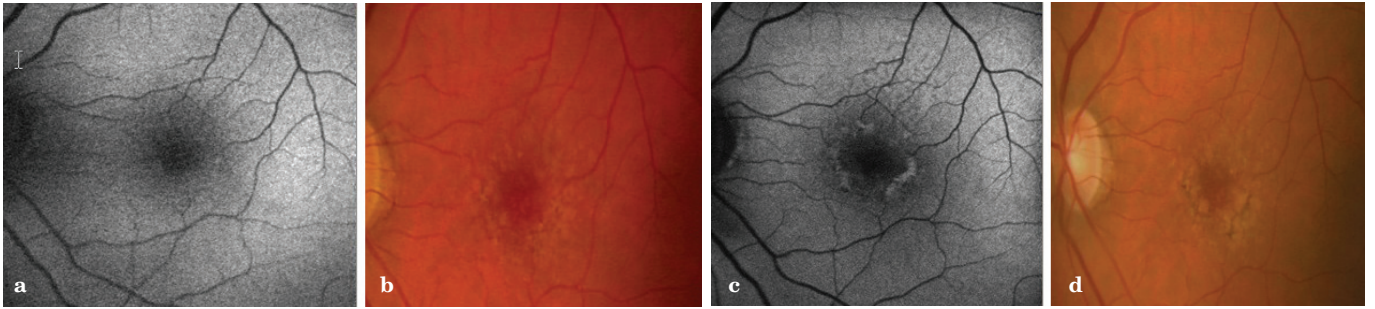
*Fundus Otofloresans

Koroid neovaskularizasyonu gelişmeyen gözlerde takipler sırasında izlenen FOF değişiklikleri de kaydedildi. Buna göre gözlerin %79.8'inde FOF değişikliği izlenmezken, %3.3'ünde azalma ve %4.4'ünde ise artış izlendi. Paternlere göre takipteki FOF değişiklikleri Tablo 2' de özetlenmiştir (Resim 3a-d, 4a,b). Takip süresince 178 gözün 22'sinde (%12.3) yaş tipe geçiş gözlemlendi. Ortalama yaş tipe geçiş süresi 29.2 aydı.

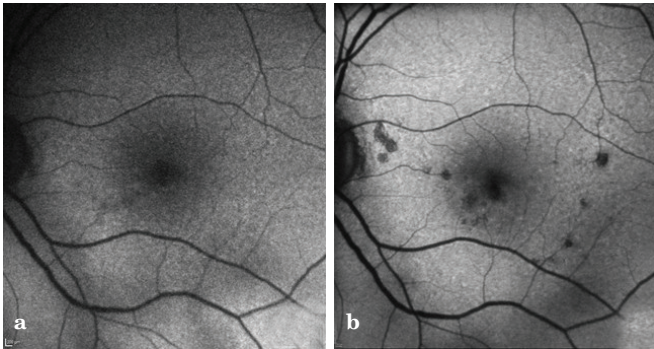
**Resim 1a-f:** Lineer ve retiküler paternler (a), Fokal artış paterni (b), Minimal değişiklik paterni (c), Yama paterni (d), Dantela paterni (e), Benekli paterni (f).



Resim 2a-c: Geografik atrofiyi çevreleyen bant patern (sağ-sol göz), (a,b), Geografik atrofiyi çevreleyen diffüz patern (c).



Resim 3a-d: Başlangıçta homojen fundus otofloresans görünümü (a), Fundus fotoğrafında çok sayıda yumuşak drusen ve hiperpigmente spotlar (b), 2 yıl sonraki otofloresans görüntülemeye hiperpigmentasyona bağlı artmış hiperotofloresans (c), 2 yıl sonraki fundus fotoğrafında artmış hiperpigmentasyon (d).



Resim 4a-b: Başlangıçta homojen fundus otofloresans görünümü (a), 5 yıl sonra hipotofloresan alanlar (b).

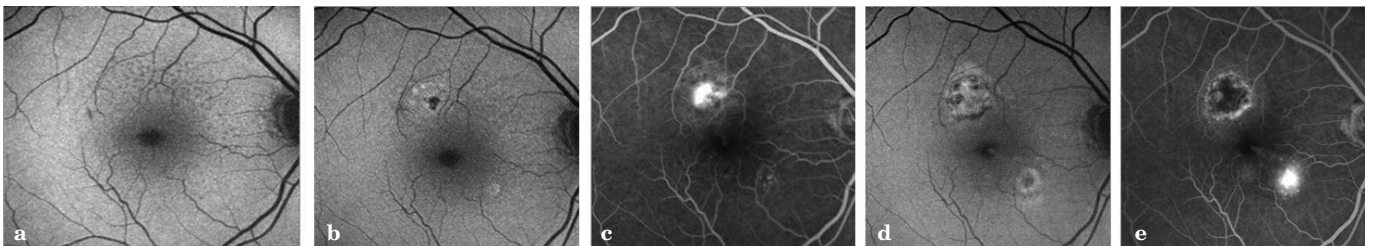
Başlangıçta yama paterni olan 23 gözün 7'sinde (%30.4), linear paterni olan 8 gözün 2'sinde (%25) ve retiküler paterni olan 48 gözün 10'unda (%20.8) takipte KNV gelişti. (Tablo 3, Resim 5 a-e ve 6 a-e)

Geografik atrofi 51 gözün 16' sında (%31.3) takipler sırasında genişleme gözlendi (Resim 7 a,b,8 a-d).

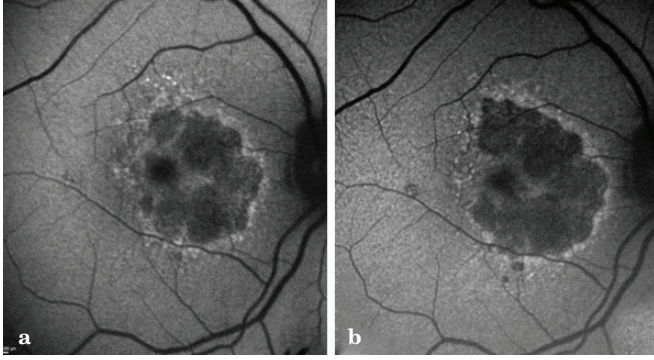
Gözlerin 14'ünde atrofi etrafında bant ve diffüz paternler mevcutken 2'sinin etrafında FOF anormalliyi yoktu. Geografik atrofi 51 gözün ise bant ve diffüz paternleri içeren 3'ünde (%5.8) takipte KNV gelişti.



Resim 5a-e: Başlangıçta retiküler patern izlenen FOF görüntüsü (a), 2 yıl sonra eksudatif değişiklikler (FOF ve FA görüntüleri), (b,c), 3 yıl sonra eksudatif değişikliklerde artış (FOF ve FA görüntüleri), (d,e).

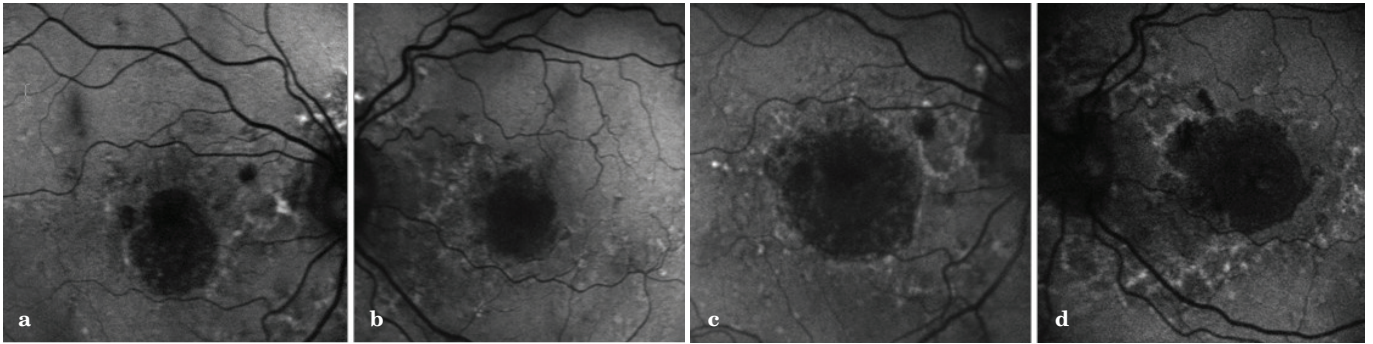


Resim 6a-e: Başlangıç FOF görüntülemeye retiküler patern (a), 1 yıl sonra ektrafoveal KNV gelişimi (FOF ve FA görüntüleri), (b,c), Termal lazer uygulamasından 7 ay sonra alt nazalde yeni KNV gelişimi (FOF ve FA görüntüleri), (d,e).



Resim 7a-b: Geografik atrofiyi çevreleyen bant patern (a), 9 ay sonra geografik atrofide genişleme (b).

Literatürde YBMD hastalarında FOF paternlerinin tanımı ile ilgili yapılan çok sayıda çalışma olmakla birlikte, bu tanımlamaların prognostik önemi ile ilgili az sayıda çalışma vardır. Einbock ve ark.,¹⁴ 2004 yılında yayınladıkları bir çalışmada daha önce lazer tedavisi yapılmamış olan ve yumuşak drusenli bulunan 125 göz çalışmaya dahil edilmiş, 18 aylık takip süresinde 11 gözde ciddi görme kaybı oluşmuş, bunların 2'si GA'ye gidiş nedeniyle, 9'u ise yaş tipe geçiş nedeniyle gelişmiştir. Yaş tipe geçiş gösteren gözlerin başlangıçtaki FOF paternleri gözlerin %4.8'inde yama patern, %1.6'sında fokal plak paterni, %0.08'inde ise retiküler paternidir.



Resim 8a-d: Başlangıçta aynı hastanın sağ ve sol gözünde geografik atrofiyi çevreleyen diffüz patern (a,b), 4 yıl sonra her iki gözde geografik atrofide izlenen genişleme (c,d).

TARTIŞMA

Dijital tarayıcı lazer oftalmoskopun gelişimi ile RPE seviyesinde lipofusin dağılımı in vivo olarak görüntülenebilmektedir. Fundus otofloresans görüntüleme; konvansiyonel görüntüleme yöntemlerinden fundus flöresein anjiyografi ve optik koherens tomografiye ek olarak RPE' nin durumu hakkında ek bilgiler sağlamaktadır. Kuru tip YBMD'de FOF görüntüleri dikkate alınarak oluşturulan IFAG sınıflandırması, drusen tipleri, dağılımı ve pigmentasyon düzeylerinin dikkate alındığı daha önceki sınıflandırmalara göre olası prognostik faktörlerle ilgili daha fazla bilgi vermektedir. Genellikle FOF bulguları YBMD hastalarında görülebilir fundus değişiklikleri ile çok güçlü korelasyon göstermez. Artmış otofloresans alanları hiperpigmentasyon ile ya da sarı yumuşak drusen ile birliktelik gösterebileceği gibi tamamen normal fundus görünümü ile de birlikte olabilir. Geniş drusende daha fazla otofloresans değişikliği gözlenmektedir. Fundus fotoğraflarındaki hipopigmente alanlar RPE defekti ve yokluğuna bağlı olarak azalmış otofloresans ile birliktedir. Bunun yanında fundoskopik olarak görülebilir drusenli olan gözlerde otofloresans değişiklikleri gözlenmeyebilir ya da minimal değişiklikler gözlenebilir. Bu fundoskopik değişiklikler ile FOF değişiklikleri arasındaki farklılıkların farklı florofor materyallerin olması ve bu materyellerin yerleşiminin RPE' nin farklı hücre tabakalarında olması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.¹¹

Bizim çalışmamızda YBMD ve GA'sı olan 158 hastanın 229 gözü çalışmaya dahil edilmiştir. Başlangıçta gözlerin 178'inde hiperpigmentasyon ve/veya depigmentasyon eşliğinde çeşitli drusen tipleri mevcuttur. Ortalama 32.3 aylık takip süresince 178 gözün 22'sinde (%12.3) yaş tipe geçiş gözlenmiştir. Einbock ve ark.,¹⁴ çalışmasına benzer olarak en yüksek yaş tipe geçiş başlangıçta yama paterni olan 23 gözün 7'inde (%30.4) izlenmiştir ve sırasıyla lineer paterni olan 8 gözün 2'sinde (%25), retiküler paterni olan 48 gözün 10'unda (%20.8) takipte KNV gelişmiştir.

Geografik atrofi kuru tip YBMD'nin geç formudur. YBMD hastalarındaki görme kayıplarının yaklaşık %35'inden sorumludur, yaş tipe geçiş gerçekleşmediğinde hastalığın doğal seyrinin sonucu olduğu düşünülmektedir ve uzayan yaşam süresi ile birlikte artış göstereceği düşünülmektedir.^{15,16} Bu nedenle son yıllarda GA progresyonu için olası risk faktörleri üzerinde çalışılmaktadır. Geografik atrofiyi çevreleyen anormal lipofusin birikimine bağlı farklı FOF paternleri tanımlanmıştır ve bazı paternlerin GA progresyonu ve KNV gelişimi açısından riskli olduğu vurgulanmıştır.¹³ Literatürde bu konuda yapılmış tek kantitatif çalışma Holz ve ark.,¹⁷ aittir. Bu çalışmada GA'sı olan 129 hastanın 195 gözü çalışmaya dahil edilmiş, atrofiyi çevreleyen anormal FOF paternlerine göre sınıflandırma yapılmıştır.

Ortalama 20 ay süresince GA progresyonu kaydedilmiş, GA'yi çevreleyen bant ve diffüz paternlerde GA progresyonu daha fazla bulunmuştur. Çalışmamızda da benzer sonuçlar elde edilmekle birlikte kısıtlılığı kantitatif analize dayanmamasıdır Progresyon gözlenen GA'li gözlerin 14'ünde atrofi etrafında bant ve diffüz paternler mevcuttur. Ayrıca GA'li 51 gözün bant ve diffüz paternleri içeren 3'ünde (%5.8) takipte KNV gelişmiştir.

Sonuç olarak erken kuru tip YBMD'da yama, lineer ve retiküler paternler KNV gelişiminde yüksek risk taşımaktadır. Geografik atrofiyi çevreleyen FOF paternlerinden ise bant ve diffüz formlar progresyon ve KNV gelişimi açısından yüksek risklidir. Fundus otofloresans görüntüleme erken kuru tip YBMD ve GA'si olan hastalarda yüksek riskli gözlerin belirlenmesi için yararlı, invaziv olmayan bir yöntemdir.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Bressler NM. Age-related macular degeneration is the leading cause of blindness. *JAMA* 2004;291:1900-1.
2. Chakravarthy U. Age related macular degeneration. *BMJ* 2006;333:869-70.
3. Jager RD, Mieler WF, Miller JW. Age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2008;358:2606-17.
4. Pauleikhoff D, Hermans P, Holz FG, et al. Histopathology. In: Holz FG, Pauleikhoff D, Spaide RF, Bird AC, eds. Age-related macular degeneration. New York, NY: Springer-Verlag 2004:47-67.
5. Weiter JJ, Delori FC, Wing GL, et al. Retinal pigment epithelial lipofuscin and melanin and choroidal melanin in human eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1986;27:145-52.
6. Sunness JS, Gonzalez-Baron J, Applegate CA, et al. Enlargement of atrophy and visual acuity loss in the geographic atrophy form of age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1999;106:1768-79.
7. Sunness JS. The natural history of geographic atrophy, the advanced atrophic form of age-related macular degeneration. *Mol Vis* 1999;5:25-29.
8. Ferris FL III, Fine SL, Hyman L. Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1984;102:1640-2.
9. Göbel AP, Fleckenstein M, Schmitz-Valckenberg S. Imaging geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Ophthalmologica* 2011;226:182-90.
10. Delori CD, Dorey CK, Staurengi G, et al. In vivo fluorescence of the ocular fundus exhibits retinal pigment epithelium lipofuscin characteristics. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36:718-29.
11. Delori FC, Fleckner MR, Goger DG, et al. Autofluorescence distribution associated with drusen in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:496-504.
12. Lois N, Halfyard AS, Bunce C, et al. Reproducibility of fundus autofluorescence measurements obtained using a confocal scanning laser ophthalmoscope. *Br J Ophthalmol* 1999;83:276-9.
13. Bindewald A, Bird AC, Dandekar SS, et al. Classification of fundus autofluorescence patterns in early age-related macular disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005 Sep;46:3309-14.
14. Einbock W, Moessner A, Schnurrbusch U. Changes in fundus autofluorescence in patients with age-related maculopathy. Correlation to visual function: a prospective study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* (2005) 243:300-5.
15. Klein R, Klein BF, Knudtsun MD, et al. Fifteen year cumulative incidence of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 2007;114:253-62.
16. Augood CA, Vingerling JR, de Jong PT, et al. Prevalence of age-related maculopathy in older Europeans: the European Eye Study (EUREYE). *Arch Ophthalmol* 2006;124:529-35.
17. Holz FG, Bindewald-Wittich A, Fleckenstein M, et al. Progression of geographic atrophy and impact of fundus autofluorescence patterns in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2007;143:463-72.