

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Institut für Epidemiologie und Sozialmedizin  
- Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. Ulrich Keil -

Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen den  
Blutserumwerten von Lutein und Zeaxanthin  
und der Prävalenz der altersabhängigen  
Makuladegeneration

*Ergebnisse aus der Münsteraner Altern und Retina Studie (MARS)*

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des doctor medicinae  
der Medizinischen Fakultät  
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster  
vorgelegt von:

**Joachim Schmidt**

aus Wuppertal

2008

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät  
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

- Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Volker Arolt
1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. Hans-Werner Hense
  2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Daniel Pauleikhoff

Tag der mündlichen Prüfung:  
25.02.2008

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Institut für Epidemiologie und Sozialmedizin  
- Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. Ulrich Keil -  
Referent: Univ.- Prof. Dr. med. Hans-Werner Hense  
Koreferent: Prof. Dr. med. Daniel Pauleikhoff

### **Zusammenfassung**

Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen den Blutserumwerten  
von Lutein und Zeaxanthin und der Prävalenz der altersabhängigen Makuladegeneration  
Schmidt, Joachim

**Hintergrund:** Die altersabhängige Makuladegeneration (AMD), eine fortschreitende Degeneration der Makula in höherem Lebensalter, ist die häufigste Ursache für eine Erblindung über dem 65. Lebensjahr. Der Pathomechanismus ist noch weitgehend unbekannt. Wir untersuchten, ob die Serumspiegel von Lutein (L) und Zeaxanthin (Z), die beiden wichtigsten Komponenten des Makulären Pigmentes, mit der Prävalenz der AMD in Zusammenhang stehen.

**Methoden:** Die Münsteraner Altern und Retina Studie (MARS) untersuchte an 1060 Probanden (20,8% normaler Befund, 48,5% frühe AMD, 30,7% späte AMD), welche Faktoren die Progression der AMD determinieren. Die Zuordnung zur AMD erfolgte mit Fundus-Farbphotographien. In der vorliegenden Studie wurden die Serumwerte von (L) und (Z) und anamnestische, biochemische und ophthalmologische Untersuchungsdaten erfasst und ausgewertet.

**Ergebnisse:** Die Serumspiegel von L und Z waren deutlich mit den Lipiden und dem BMI assoziiert, während nur schwache Korrelationen mit dem Alter gefunden wurden. Niedrige L- und Z-Werte fanden sich bei Diabetes, Beziehungen zu Geschlecht und Raucherstatus gab es nicht. Unter Personen, die L- und/oder Z-haltige Supplemente einnahmen, war der Medianwert der Carotenoide signifikant erhöht. Bei nicht substituierten Studienteilnehmern fanden sich nach Adjustierung für die wesentlichen Confounder weder für die Luteinspiegel im Serum noch für den Zeaxanthinwert konsistente Zusammenhänge mit dem Schweregrad der AMD.

**Schlussfolgerungen:** In der Münsteraner Altern und Retina Studie (MARS) bestand keine signifikante Assoziation zwischen den Serumspiegeln der Carotenoide des Makulären Pigmentes und der Prävalenz der AMD. Ein protektiver Effekt wird durch diese Studie nicht belegt.

Tag der mündlichen Prüfung: 25.02.2008

# Inhaltsverzeichnis

|            |   |           |
|------------|---|-----------|
| <b>1.</b>  | <b>Einleitung</b>   | <b>4</b>  |
| <b>1.1</b> | <b>Altersabhängige Makuladegeneration (AMD)</b>                                     | <b>4</b>  |
| 1.1.1      | Bedeutung der AMD   | 4         |
| 1.1.2      | Anatomie des Auges  | 4         |
| 1.1.3      | Physiologie des Auges   | 7         |
| 1.1.4      | Klinische Symptomatik   | 8         |
| 1.1.5      | Diagnostik der AMD  | 9         |
| 1.1.6      | Stadieneinteilung der AMD   | 10        |
| 1.1.7      | Drusen  | 11        |
| 1.1.8      | Hyper- und Hypopigmentationen des retinalen Pigmentepithels                         | 13        |
| 1.1.9      | Geographische Atrophie  | 14        |
| 1.1.10     | Abhebung des retinalen Pigmentepithels  | 15        |
| 1.1.11     | Choroidale Neovaskularisationen   | 16        |
| 1.1.12     | Disziforme Narbe  | 18        |
| <b>1.2</b> | <b>Epidemiologie und Public Health Impact</b>                                       | <b>19</b> |
| <b>1.3</b> | <b>Entstehungsmodelle und Risikofaktoren</b>  | <b>21</b> |
| 1.3.1      | Physiologische Prozesse der Photorezeptoren und des retinalen Pigmentepithels (RPE) | 21        |
| 1.3.2      | Entstehungsmodelle  | 23        |
| 1.3.3      | Risikofaktoren  | 24        |
| 1.3.3.1    | Vaskuläre Risikofaktoren  | 24        |
| 1.3.3.2    | Umweltfaktoren  | 26        |
| 1.3.3.3    | Okuläre Risikofaktoren  | 27        |
| 1.3.3.4    | Genetik   | 27        |
| 1.3.3.5    | Ernährung   | 29        |
| <b>1.4</b> | <b>Makuläres Pigment und Carotenoide</b>  | <b>31</b> |
| 1.4.1      | Die Rolle der Carotenoide   | 31        |
| 1.4.2      | Das makuläre Pigment  | 35        |
| <b>1.5</b> | <b>Arbeitshypothese und Studienfragen</b>   | <b>37</b> |

|            |  |           |
|------------|--|-----------|
| <b>2.</b>  | <b>Material und Methoden</b>   | <b>38</b> |
| <b>2.1</b> | <b>Die Münsteraner Altern und Retina Studie (MARS)</b>                                     | <b>38</b> |
| <b>2.2</b> | <b>Studiendesign</b>   | <b>38</b> |
| <b>2.3</b> | <b>Untersuchungsprogramme</b>  | <b>38</b> |
| <b>2.4</b> | <b>Körperliche Untersuchung und Interview</b>  | <b>39</b> |
| <b>2.5</b> | <b>Befundung der Fundusphotographien</b>   | <b>40</b> |
| <b>2.6</b> | <b>Biochemische Analysen</b>   | <b>42</b> |
| <b>2.7</b> | <b>Statistische Methoden</b>   | <b>43</b> |
| <b>3.</b>  | <b>Ergebnisse</b>  | <b>45</b> |
| <b>3.1</b> | <b>Beschreibung der Probandengruppe</b>  | <b>45</b> |
| <b>3.2</b> | <b>Faktoren mit Einfluss auf den Lutein-/ Zeaxanthinspiegel/ Varianzanalysen</b>           | <b>48</b> |
| 3.2.1      | Stetig verteilte Faktoren  | 48        |
| 3.2.2      | Kategorielle Variablen   | 50        |
| 3.2.2.1    | Kardio-vaskuläre Erkrankungen  | 51        |
| 3.2.2.2    | Diabetes mellitus  | 53        |
| 3.2.2.3    | Rauchen  | 55        |
| <b>3.3</b> | <b>Risikofaktoren für eine altersabhängige Makuladegeneration (potentielle Confounder)</b> | <b>57</b> |
| <b>3.4</b> | <b>Zusammenhangsanalysen von Lutein- und Zeaxanthinspiegel und ARM-Stadien</b>             | <b>61</b> |
| <b>3.5</b> | <b>Multivariate Regressionsanalysen</b>  | <b>62</b> |
| <b>4.</b>  | <b>Diskussion</b>  | <b>64</b> |
| <b>5.</b>  | <b>Fazit/ Schlussfolgerung</b>   | <b>70</b> |

|            |  |            |
|------------|--|------------|
| <b>6.</b>  | <b>Literaturverzeichnis</b>                | <b>71</b>  |
| <b>7.</b>  | <b>Curriculum vitae</b>                    | <b>82</b>  |
| <b>8.</b>  | <b>Danksagung</b>                          | <b>84</b>  |
| <b>9.</b>  | <b>Anhang</b>                              | <b>85</b>  |
| <b>9.1</b> | <b>Befundungskriterien</b>                 | <b>I</b>   |
| <b>9.2</b> | <b>Auszüge aus dem Untersucherhandbuch</b> | <b>VI</b>  |
| <b>9.3</b> | <b>Funduskamera</b>                        | <b>XIV</b> |

# 1. Einleitung

## 1.1 Altersabhängige Makuladegeneration (AMD)

### 1.1.1 Bedeutung der AMD

Die altersabhängige Makuladegeneration (AMD) ist definiert als fortschreitende Degeneration der Makula, der Stelle des schärfsten Sehens im Zentrum der Netzhaut, in höherem Lebensalter. Es handelt sich um die häufigste Ursache für eine Erblindung jenseits des 65. Lebensjahres in der westlichen Welt, deren Pathomechanismus noch weitgehend unbekannt ist (17, 50).

Aufgrund der erheblichen Einschränkungen für den einzelnen Patienten (Erblindung) und der demographischen Entwicklung hat die AMD eine herausragende epidemiologische und gesundheitspolitische Relevanz. Es handelt sich um eine Erkrankung, die sich im hinteren Augenabschnitt manifestiert. Um ein besseres Verständnis der verschiedenen Modelle zur Pathophysiologie und der Risikofaktoren zu erreichen, zunächst eine Darstellung der Anatomie und Physiologie des Auges.

### 1.1.2 Anatomie des Auges

Der Augapfel ist von drei übereinander liegenden Schichten umgeben. Die äußere Augenhaut (Tunica fibrosa bulbi) besteht aus Sclera und Cornea. Die Sclera besteht mikroskopisch aus Kollagenfaserlamellen und dient der Stabilität des Augapfels. Die mittlere Augenhaut umfasst die Choroidea, das Corpus ciliare und die Iris. Den größten Teil der mittleren Augenhaut nimmt die gefäß- und pigmentzellreiche Aderhaut (Choroidea) ein. In dieser verlaufen Gefäße und Nerven in Richtung des Corpus ciliare und der Iris. Die Choroidea ist von der inneren Augenhaut (Retina) durch eine 2µm dicke Membran, die so genannte Bruch-Membran getrennt. Die Bruch-Membran besteht histologisch aus einer mittleren Schicht elastischer Fasern (Stratum elasticum). Auf beiden Seiten dieser elastischen Faserschicht findet eine Sicherung durch Kollagenfasern statt. Die innere Augenhaut (Retina) gliedert sich in die durch

die Ora serrata getrennte Pars caeca retinae und die Pars optica retinae. Die Pars optica besteht aus Sinnes- und Nervenzellen und steht im Fokus der Pathophysiologie der altersabhängigen Makuladegeneration. Bei der Pars caeca retinae handelt es sich um das vordere Retinadrittel, welches keiner direkten Lichteinstrahlung unterliegt („blinder Anteil“). Die Pars optica retinae wird durch die Arteria centralis retinae versorgt.

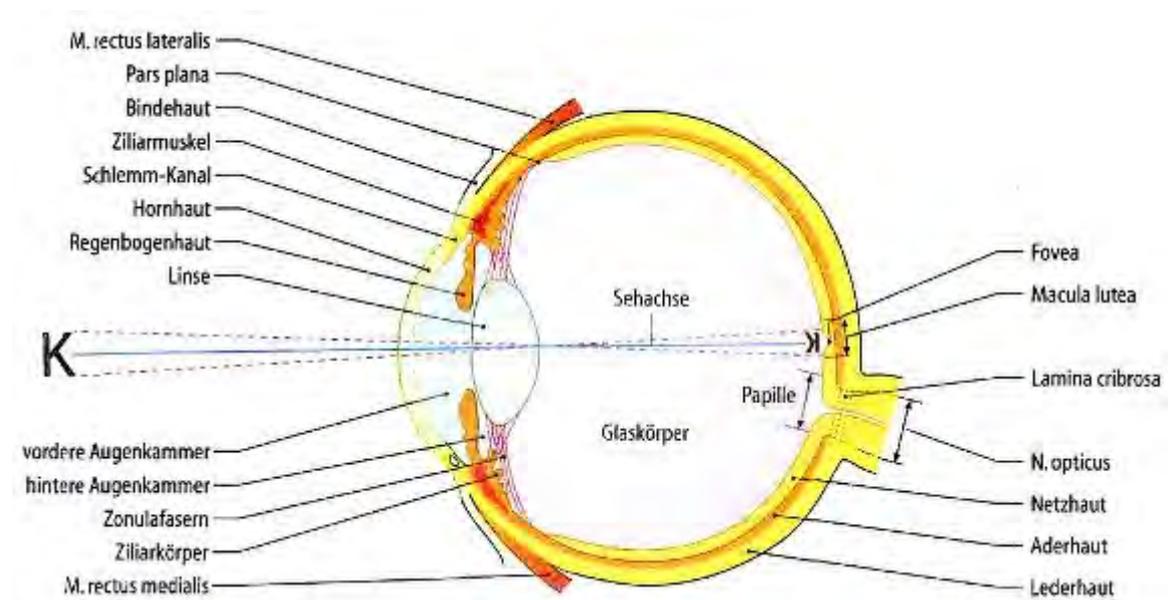


Abbildung 1: Schematischer Schnitt durch den Augapfel (22)

Der Augenhintergrund wird durch den oberen und unteren Gefäßbogen eingeteilt, der durch die Äste der Arteria und Vena centralis retinae gebildet wird. Die Gefäße lagern sich im Discus n. optici („Papille“) aneinander und ziehen gemeinsam mit dem Nervus opticus nach dorsal. Lateral der Papille erkennt man die gefäßarme Macula lutea („gelber Fleck“). In ihrem Zentrum befindet sich mit der Fovea centralis der Bereich in dem die optische Achse auf die Netzhaut trifft. Die mehrschichtige Netzhaut ist ein vorgeschobener Gehirnteil und besteht aus dem Stratum pigmentosum und dem Stratum nervosum.

Das Stratum pigmentosum (Pigmentepithel) ist ein einschichtiges und isoprismatisches Epithel. Seine Fortsätze dringen fingerförmig zwischen den Stäbchen und Zapfen ein und enthalten eine große Anzahl von Melaningranula.

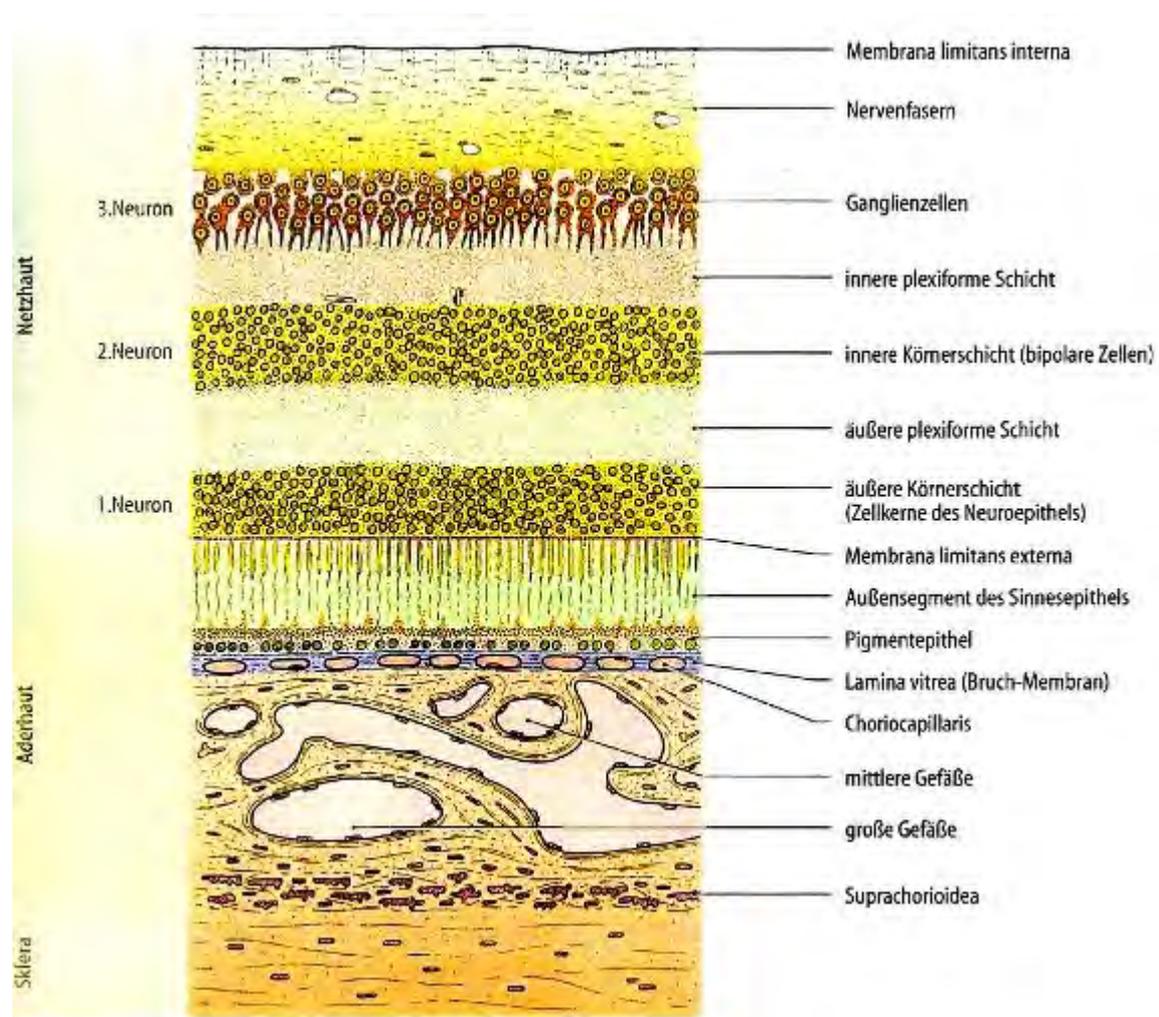


Abbildung 2: Schematischer Schnitt durch Aderhaut und Netzhaut (22)

Die Funktion des Pigmentepithels ist sehr umfangreich und vielfältig. Es dient der Ernährung des Stratum nervosum (insbesondere der Stäbchen und Zapfen), der Phagozytose des Zelldetritus, Verhinderung von Lichtreflexion und der Sehschärfe durch das Melanin. Das Stratum nervosum beinhaltet primäre Sinneszellen. Diese sind dadurch charakterisiert, dass sie sowohl einen Sinnesrezeptor als auch einen die Erregung weiterleitenden Fortsatz -das Axon- enthalten. Man unterscheidet im menschlichen Auge 120 Millionen Stäbchenzellen von 6-7 Millionen Zapfenzellen. Die Außenglieder der Stäbchenzelle sind reich an dem Sehpigment Rhodopsin. Durch Lichteinwirkung entsteht ein Zerfallsprozess, der über den Ablauf einer Kaskade chemischer Prozesse elektrische Impulse auslöst. Die Stäbchen dienen dem skotopischen Sehen, das bedeutet dem Schwarz-Weiß-Sehen

(Dämmerungssehen). Die Außenglieder der Zapfenzelle enthalten hingegen drei verschiedene Sehpigmente. Diese ermöglichen aufgrund ihrer unterschiedlichen Absorptionsmaxima das photopische Sehen (trichromatisches Tagessehen). In der Fovea centralis befinden sich besonders dicht stehende Zapfenzellen, aber keine Stäbchenzellen. Das Stratum nervosum besteht an dieser Lokalisation nur aus dem Sinnesepithel.

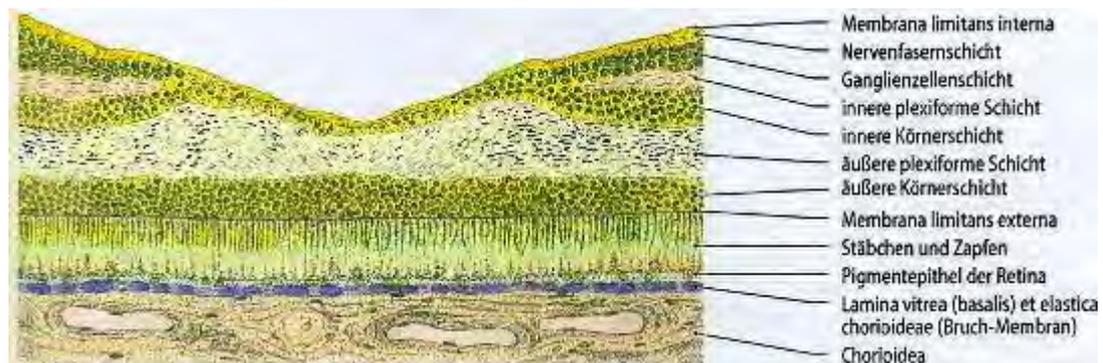


Abbildung 3: Schnitt durch die Macula lutea (22)

### 1.1.3 Physiologie des Auges

Das Auge ist das komplexeste und leistungsfähigste Sinnessystem des Menschen. Es dient der Umwandlung zunächst von Licht in elektrische Impulse und dann in visuelle Empfindungen. Kornea und Linse bilden den optischen Apparat. Dieser wirft ein verkleinertes, umgekehrtes Bild auf die Netzhaut. Dieses Bild wird durch die Photorezeptoren der Netzhaut registriert und weiterverarbeitet. Die Photorezeptoren erfahren durch elektromagnetische Wellen zwischen 400 und 750nm eine adäquate Reizung. Bei der Retina handelt es sich entwicklungs geschichtlich um einen Teil des Gehirns, welcher von der umgebenden Chorioidea versorgt wird. Besondere Leistungen des menschlichen Auges bestehen beim räumlichen Auflösungsvermögen, der Adaptationsfähigkeit, dem zeitlichen Auflösungsvermögen und dem Kontrast- und Farbsehen. Die Netzhaut ist mit besonderen Sinneszellen zur Lichtwahrnehmung –den Photorezeptoren- ausgestattet. In der Netzhaut befinden sich etwa 120 Millionen dämmerungsempfindliche Stäbchenzellen und

etwa 6 Millionen Zapfenzellen. Durch die besonders hohe Dichte von Zapfenzellen ist die räumliche Auflösung in der Fovea centralis und der Foveola am größten. Nach den Umwandlungsprozessen in der Retina werden die aufgenommenen Informationen via Nervus opticus, dem Chiasma opticum und der Sehstrahlung zur primären Sehrinde (Area 17 oder V1) weitergeleitet. Diese befindet sich im Okzipitallappen des Gehirns.

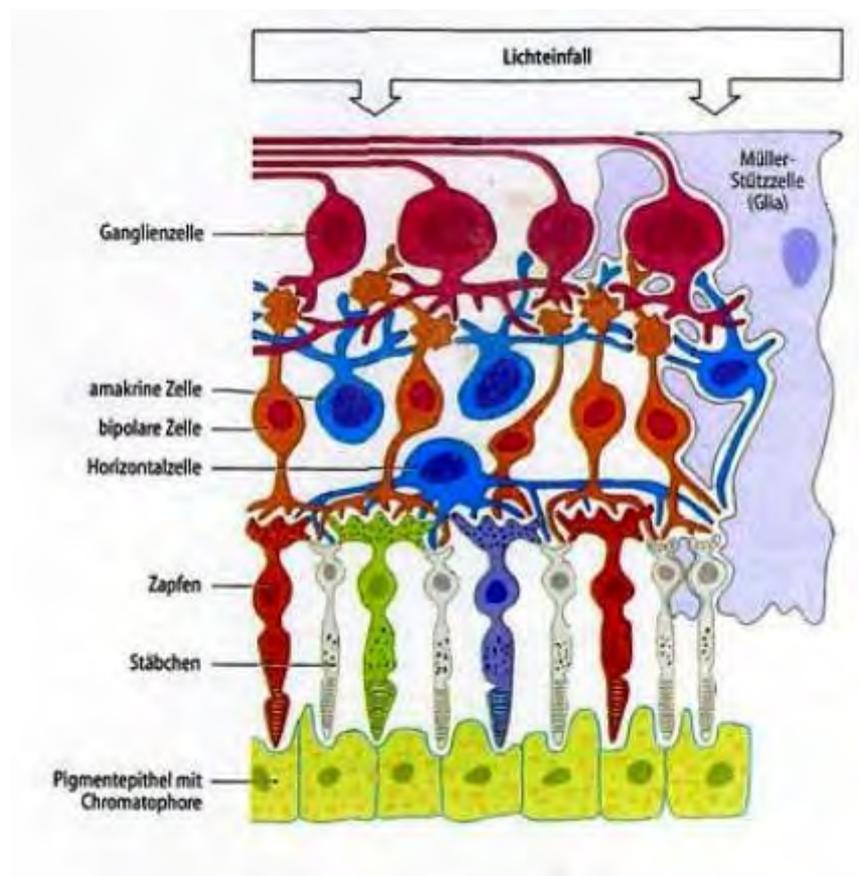


Abbildung 4: Schematischer Schnitt durch die Netzhaut (22)

#### 1.1.4 Klinische Symptomatik

Die altersabhängige Makuladegeneration ist charakterisiert durch einen erheblichen Visusverlust (unter 0,6) bei gleichzeitigem Vorhandensein von Drusen oder Veränderungen des retinalen Pigmentepithels. Häufig sind diese Veränderungen im fortgeschrittenen Stadium assoziiert mit choroidalen Neovaskularisationen. Bei der altersabhängigen Makuladegeneration handelt

es sich um eine Erkrankung, die sich in sehr verschiedenen Formen an der Netzhaut manifestiert. Die Erkrankung tritt in vielen Fällen bilateral auf, allerdings liegt häufig auf den einzelnen Augen ein unterschiedlicher Ausprägungsgrad vor. Pathogenetisch wird das Netzhautzentrum durch eine Anhäufung von verschiedenen Stoffwechselprodukten zerstört. Die Patienten leiden unter einer deutlichen Visusreduktion, einem Zentralskotom und Metamorphopsien. Diese werden durch Fixieren eines Netzes von Gitterlinien (Prüfkarte nach Amsler) diagnostiziert.

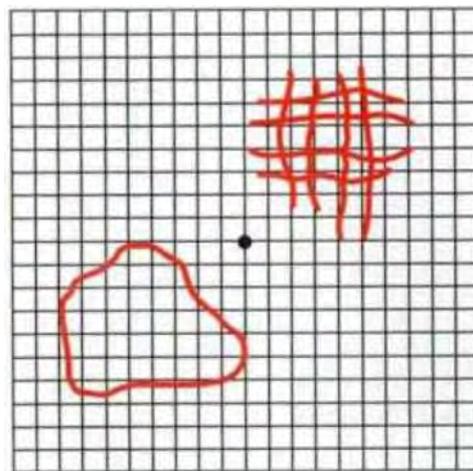


Abbildung 5: Amsler-Netz-Karte mit den Zeichnungen eines Patienten zur Illustration seiner Metamorphopsie und seines relativen Skotoms (zur Verfügung gestellt von A. Franklin) (30)

Kommt es im Rahmen einer neovaskulären Form zu einem Makulaödem, erleiden die Patienten häufig einen plötzlichen Visusverlust und eine Mikro- oder Makropsie. Typisch sind auch Störungen im Kontrast- und Farbsehen.

### 1.1.5 Diagnostik der AMD

Diagnostisch werden die Patienten primär durch ihre klinische Symptomatik und ophthalmoskopische Veränderungen auffällig. Ophthalmoskopisch fallen zunächst verschiedene Drusen, eine Hyper- oder Hypopigmentation des retinalen Pigmentepithels oder ein Makulaödem auf. Die Prüfkarte nach Amsler dient zur Erkennung der Metamorphopsien. Als weitere diagnostische Optionen

bestehen die Fluoreszenz- bzw. die Indozyaninangiographie. Diese dienen der Unterscheidung, ob die ausgetretene Flüssigkeit sich unter dem retinalen Pigmentepithel oder auch unter der sensorischen Netzhaut befindet.

### 1.1.6 Stadieneinteilung der AMD

Im Rahmen der Münsteraner Altern und Retina Studie erfolgte die Stadieneinteilung der altersabhängigen Makuladegeneration auf der Grundlage der international anerkannten Rotterdam-Klassifikation.

Tabelle 1:

Netzhautbefundung gemäß der Rotterdam-Klassifikation

|           | <b>Stadium</b>  | <b>Definition</b>  |
|-----------|---|--|
| Normal    | 0   | Keine retinalen Anzeichen einer altersabhängigen Makulopathie<br>Nur harte Drusen (< 63µm) |
| Frühe ARM | 1   | a Nur scharf begrenzte, weiche Drusen (>63µm)  |
|           |   | b Nur RPE-Alterationen, keine weichen Drusen (>63µm)                                       |
|           | 2   | a Nur weiche, unscharf begrenzte (>125µm) oder retikuläre Drusen                           |
|           |   | b Weiche, scharf begrenzte Drusen (>63µm) mit RPE-Alterationen                             |
| 3         | Weiche, unscharf begrenzte (>125µm) oder retikuläre Drusen mit RPE-Alterationen |  |
| Späte ARM | 4   | Atrophische oder neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration                           |

Im Weiteren folgt nun eine genauere Beschreibung der verschiedenen morphologischen Merkmale der AMD:

### **1.1.7 Drusen**

Bei den Drusen handelt es sich um asymptomatische gelbe Ablagerungen unter dem retinalen Pigmentepithel, die in Größe, Form und Anzahl deutlich variieren. Sie sind vor dem 45. Lebensjahr nur sehr selten und zwischen dem 45. und 60. Lebensjahr bereits häufiger zu beobachten. Je nach Untersuchungsmethode und Definitionen finden sich bei bis zu 80% der über 60 Jahre alten Patienten Drusen. Sie sind nicht spezifisch für die altersabhängige Makuladegeneration. Allerdings stellt das Vorhandensein von Drusen in bestimmter Form einen Risikofaktor für die Entstehung der Spätformen der AMD dar (46, 24, 34). Bei den Drusen handelt es sich histopathologisch um die Ansammlung und Akkumulation von Zelldetritus auf der Bruch-Membran, der aus dem retinalen Pigmentepithel entstammt.

Es wird diskutiert, inwieweit der Lipidgehalt der Drusen den späteren klinischen Verlauf beeinflusst. Anamnestisch können sich Drusen gegebenenfalls durch marginale Leseschwierigkeiten, diffuse Farbsinnstörungen oder eine verzögerte Dunkeladaptation bemerkbar machen.

Man unterscheidet:

- Harte (noduläre) Drusen
- Weiche (exsudative) Drusen
- Basale laminare (kutikuläre) Drusen

Diese Grundtypen unterliegen verschiedenen Modifikationen, so z.B. der Kalzifikation, der spontanen Resorption aber auch der Vergrößerung und des Überganges harter in weiche Drusen. Dieser Prozess wird als „drusen softening“ bezeichnet. Des Weiteren kommt es bei der Konfluenz von weichen Drusen zur Abhebung des retinalen Pigmentepithels. Harte Drusen sind kleine ( i.d.R. kleiner 50µm), runde, gelbweißlich erscheinende Punkte.

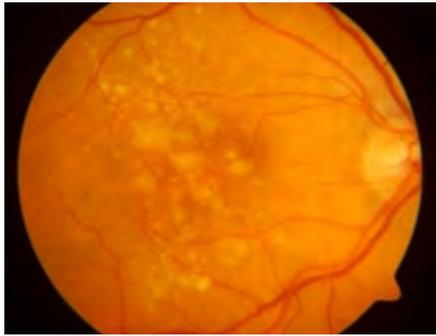


Abbildung 6: Weiche Drusen  
(MARS)

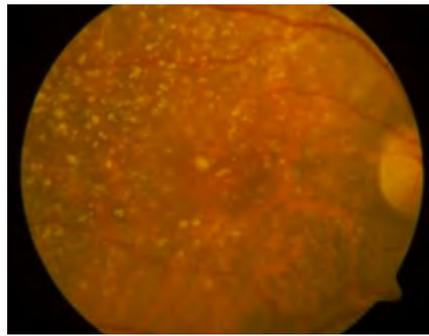


Abbildung 7: Kristalline Drusen  
(MARS)

Weiche Drusen sind größer als harte Drusen und durch unscharfe Ränder charakterisiert. Sie können in einem dynamischen Prozess ineinander übergehen und dadurch Abhebungen des retinalen Pigmentepithels verursachen. Hier besteht ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung visusmindernder Schäden an der Netzhaut. Unter basalen laminären (kutikulären) Drusen versteht man eine große Anzahl kleiner, runder und erhabener Strukturen, die alle eine einheitliche Größe besitzen. Man findet sie häufig bei jüngeren Patienten und sie sind prognostisch relativ günstig (4). Die Fluoreszenzangiographie stellt die beste Möglichkeit dar, ophthalmoskopische Befunde näher zu klassifizieren. In Abhängigkeit der Affinität der Drusen zum hydrophilen Fluoreszeinfarbstoff bzw. ihrer chemischen Zusammensetzung können hypofluoreszente von hyperfluoreszenten Drusen unterschieden werden. Es gibt die Vermutung, dass hypofluoreszente (hydrophobe) Drusen zu Pigmentepithelabhebungen führen, während hyperfluoreszente (hydrophile) Drusen choroidale Neovaskularisationen verursachen.

### 1.1.8 Hyper- und Hypopigmentationen des retinalen Pigmentepithels

Hyperpigmentationen können sich durch zwei verschiedene Mechanismen entwickeln. Einerseits durch eine Veränderung in der Höhe des retinalen Pigmentepithels und andererseits durch in die neurosensorische Netzhaut eingewanderte pigmentierte Zellen. Die Höhenzunahme kann auf einem erhöhten Melaningehalt und auf einer Proliferation und Übereinanderschichtung von Pigmentepithelzellen beruhen. Bei den eingewanderten pigmentierten Zellen handelt es sich i.d.R. um Pigmentepithelzellen oder Makrophagen, die Melanin phagozytiert haben. Hyperpigmentationen sind nach den Ergebnissen mehrerer Studien ein starker Risikofaktor für die Entstehung von choroidalen Neovaskularisationen. Hypopigmentationen entwickeln sich entweder durch einen reduzierten Gehalt an intrazellulären Melaningranula oder durch einen Verlust an retinalen Pigmentepithelzellen.



Abbildung 8: Pigmentepithelverschiebung  
(MARS)

### 1.1.9 Geographische Atrophie

Unter einer geographischen Atrophie versteht man ein depigmentiertes und scharf begrenztes Gebiet des retinalen Pigmentepithels. Dieses erscheint funduskopisch wie ausgestanzt und es werden die großen Gefäße der Choroidea sichtbar. Histopathologisch sind in diesem Areal die retinalen Pigmentepithelzellen, die Choriokapillaris der Aderhaut und die Photorezeptoren zerstört. Diese Schichten sind funktionell so eng miteinander verzahnt, dass sie voneinander abhängig sind.

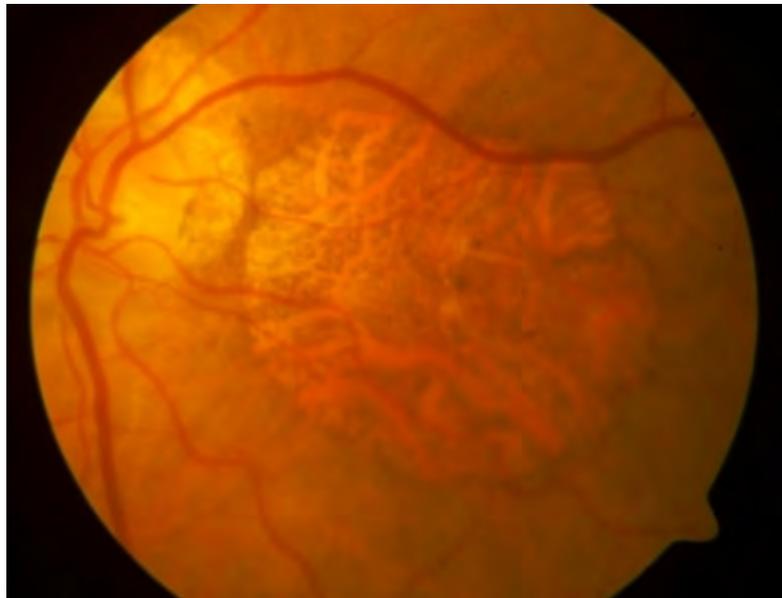


Abbildung 9: Geographische Atrophie  
(MARS)

Häufig entsteht eine geographische Atrophie nicht primär auf einer gesunden Netzhaut, sondern sekundär auf Vorläuferläsionen. Solche können die Auflösung weicher Drusen, die Regression choroidaler Neovaskularisationen, die Abflachung einer Pigmentepithelabhebung oder ein Riss des retinalen Pigmentepithels sein. Bei etwa 20% der AMD-Patienten im fortgeschrittenen Stadium beruht der Verlust der zentralen Sehschärfe auf einer geographischen Atrophie (61).

### 1.1.10 Abhebung des retinalen Pigmentepithels

Es handelt sich um eine klar umgrenzte, rundliche bis eiförmige Erhebung, die durch eine Flüssigkeitsansammlung zwischen der Bruch-Membran und dem retinalen Pigmentepithel entsteht. Man unterscheidet vaskuläre Abhebungen, die durch choroidale Neovaskularisationen hervorgerufen werden von avaskulären bzw. serösen Abhebungen (9). Des Weiteren kann durch Füllung des entstandenen Raumes unter dem Pigmentepithel mit Blut eine hämorrhagische Abhebung entstehen.

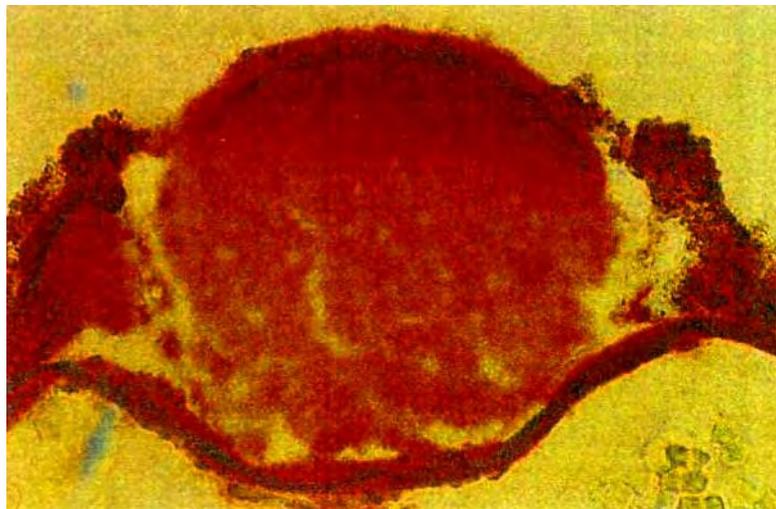


Abbildung 10: Histologie der Pigmentepithelabhebungen:  
Spaltung der inneren Schicht der Bruch-Membran  
mit Einlagerung seröser lipidhaltiger Flüssigkeit  
(Oil red O, 250fach) (24)

### 1.1.11 Choroidale Neovaskularisationen

Durch Öffnungen im Pigmentepithel und in der Bruch-Membran wachsen Gefäßschlingen aus der Choroidea ein. Bei diesen Gefäßschlingen handelt es sich um neu gebildete Kapillaren und es besteht die Gefahr, dass durch insuffiziente interzelluläre Verbindungen Flüssigkeit austritt. In deren Folge kommt es dann zu einer Ansammlung sub- und intraretinaler Flüssigkeit. Bei der funduskopischen Untersuchung weisen ein Makulaödem, eine sub- oder intraretinale Blutung, eine Abhebung des retinalen Pigmentepithels und harte Exsudate auf eine choroidale Neovaskularisation hin.

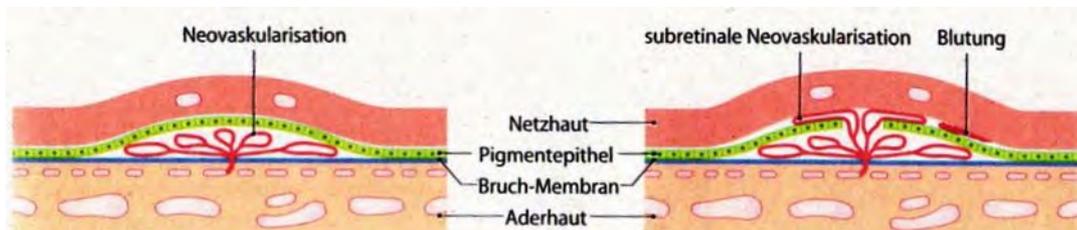


Abbildung 11: Schema der subretinalen Neovaskularisation bei altersbezogener Makuladegeneration (22)

Die choroidalen Neovaskularisationen stellen die häufigste Ursache für einen zentralen Sehverlust bei an altersabhängiger Makuladegeneration erkrankten Patienten dar. Symptomatisch werden die Neovaskularisationen durch Metamorphopsien und Verschwommensehen. In der angiographischen Diagnostik unterscheidet man „klassische“ choroidale Neovaskularisationen von „okkulten“. Diese Unterteilung ist bezüglich der Prognose und der Therapieoptionen, insbesondere der photodynamischen Therapie wertvoll und hilfreich.

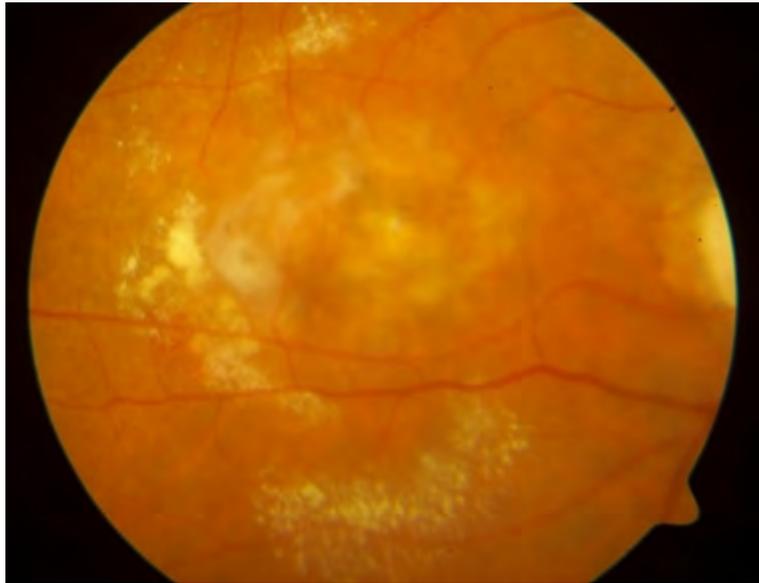


Abbildung 12: Choroidale Neovaskularisation mit Lipiden (MARS)

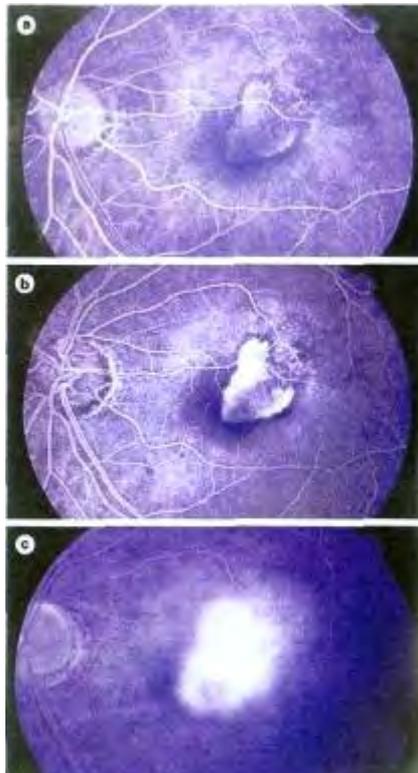


Abbildung 13: Fluoreszenzangiographie der choroidalen Neovaskularisationen (30)

### 1.1.12 Disziforme Narbe

Die choroidalen Neovaskularisationen unterliegen in ihrem natürlichen Verlauf einem dynamischen Umbauprozess. Dieser führt durch eine Abnahme der Kapillarisation und eine Abschwächung des angiogenetischen Faktors zu einer Fibrosierung und einer nachhaltigen Ausbildung von Narbengewebe. Der dargestellte Prozess geht mit einem weitgehenden Verlust der Funktion und Morphologie der Retina einher. Eine seltene Komplikation dieser fibrotischen Defektheilung besteht im Auftreten einer Blutung.

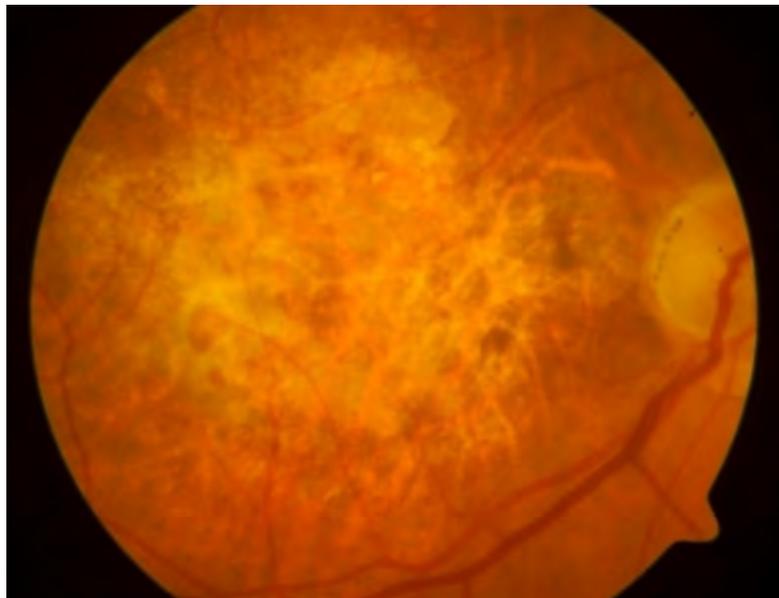


Abbildung 14: Disziforme Narbe  
(MARS)

## 1.2 Epidemiologie und Public Health Impact

Die herausragende gesundheitspolitische und epidemiologische Bedeutung der altersabhängigen Makuladegeneration wird darin deutlich, dass sie in den Industrienationen die häufigste Erblindungsursache bei der Bevölkerung über 65 Jahren darstellt. Obwohl die altersabhängige Makuladegeneration in einer Vielzahl von epidemiologischen Studien untersucht wurde, sind ihre spezielle Pathophysiologie und die die Progression beeinflussenden Faktoren weitgehend unverstanden. Die gesundheitspolitische Bedeutung auch für Deutschland wurde insbesondere für den süddeutschen Raum durch umfangreiche Studien eindeutig belegt (65). Im Durchschnitt gehen epidemiologische Studien von einer Prävalenz für eine frühe ARM (age-related macular degeneration) unter Kaukasiern in der Altersgruppe 65 – 74 Jahren von 15%, in der Altersgruppe von 75 – 84 Jahren von 25% und in der Gruppe über 85 Jahre von 30% aus. Die Prävalenz der späten ARM in der Altersgruppe 65 – 74 Jahren beträgt ca.1%, in der Altersgruppe 75 – 84 Jahren 5% und in der Gruppe ab 85 Jahren 13%.

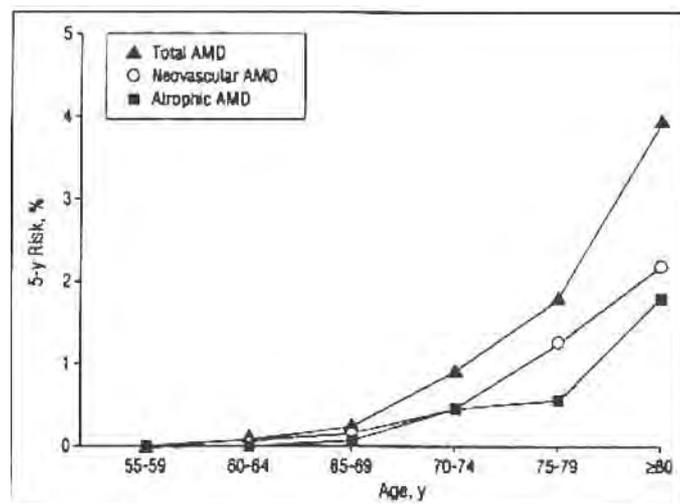


Abbildung 15: Altersabhängige Inzidenz an einer atrophischen, neovaskulären oder totalen AMD zu erkranken, dargestellt als 5 Jahres Risiko (37)

| <b>Age, y</b> | <b>Total Person-years</b> | <b>No. of Cases</b> | <b>Incidence (95% CI) per 1000 Person-years</b> | <b>5-y Risk</b> |
|---------------|---------------------------|---------------------|---|-----------------|
| 55-59         | 2179                      | 3                   | 1.4 (0.4-4.3)                                   | 0.7             |
| 60-64         | 6085                      | 32                  | 5.3 (3.7-7.4)                                   | 2.6             |
| 65-69         | 6376                      | 69                  | 10.8 (8.6-13.7)                                 | 5.3             |
| 70-74         | 5102                      | 97                  | 19.0 (15.6-23.2)                                | 9.1             |
| 75-79         | 3212                      | 102                 | 31.8 (26.2-38.6)                                | 14.7            |
| ≥80           | 2159                      | 110                 | 51.0 (42.3-61.4)                                | 22.5            |
| <b>Total</b>  | <b>25 113</b>             | <b>413</b>          | <b>16.4 (14.9-18.1)</b>                         | <b>7.9</b>      |

Abbildung 16: Altersspezifische Inzidenz der frühen ARM (37)

Die umfangreichsten Daten der Prävalenz der AMD, insbesondere bezogen auf verschiedene Altersklassen, bieten die Beaver Dam Studie (USA), die Rotterdam Studie (Niederlande) und die Blue Mountains Studie (Australien). Um die Beziehung zwischen der Variablen „Alter“ und den beiden Subtypen der AMD besser zu erfassen, wurden die Daten dieser drei Studien zu einer Dreikontinente Studie zusammengefasst (57). Dieses war aufgrund sehr ähnlicher diagnostischer Kriterien der Studien gut möglich. In den Ergebnissen zeigte sich, dass mit zunehmendem Alter als erstes die Prävalenz der neovaskulären AMD und dann die Prävalenz der geographischen Atrophie ansteigt. Die Prävalenz der Mischtypen der AMD erhöht sich erst signifikant in den gehobenen Altersklassen.

| <b>Stage of ARM</b> | <b>Age, y</b> |              |            | <b>Total</b> |
|---------------------|---------------|--------------|------------|--------------|
|                     | <b>60-69</b>  | <b>70-79</b> | <b>≥80</b> |              |
| 0                   | 0.0           | 0.1          | 0.0        | 0.0          |
| 1                   | 0.5           | 1.1          | 2.4        | 0.9          |
| 2                   | 3.0           | 9.2          | 11.9       | 7.8          |
| 3                   | 17.5          | 22.5         | 42.0       | 28.0         |
| <b>Total</b>        | <b>0.2</b>    | <b>1.3</b>   | <b>3.3</b> | <b>0.9</b>   |

Abbildung 17: Absolute 5 Jahres Risiken differenziert nach dem Erkrankungsstadium und dem Alter (37)

## 1.3 Entstehungsmodelle und Risikofaktoren

### 1.3.1 Physiologische Prozesse der Photorezeptoren und des retinalen Pigmentepithels (RPE)

Um einen Einblick in die altersabhängigen Veränderungen zu gewinnen, muss man zunächst die normalen physiologischen Prozesse im Bereich der Photorezeptoren und dem retinalen Pigmentepithel (RPE) darstellen. Das retinale Pigmentepithel befindet sich zwischen Bruch-Membran und neurosensorischer Netzhaut.

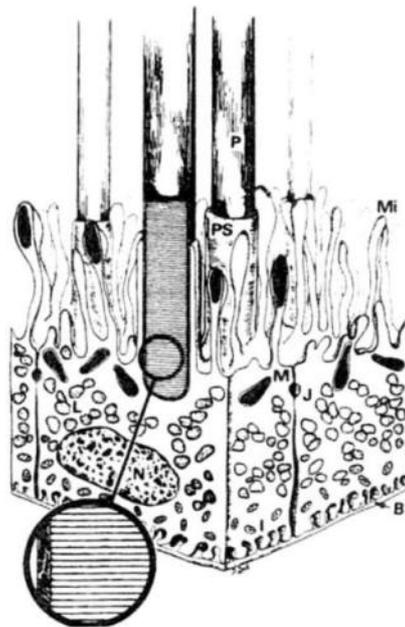


Abbildung 18: Schematische Darstellung des RPE-/  
Photorezeptor-Außensegment-  
Komplexes (24)

Morphologisch handelt es sich um eine einlagige Zellschicht hexagonaler Zellen, die streng polarisiert sind. Ein funktionsfähiges retinales Pigmentepithel erfüllt eine Vielzahl von Aufgaben, die für eine normale Funktion der Photorezeptoren unerlässlich sind.

Dabei sind im Wesentlichen bisher bekannt:

- die Synthese von Melanin zur Lichtabsorption
- die Synthese von extrazellulärer Matrix
- der Transport von Molekülen zu und von der Interphotorezeptormatrix
- die Teilnahme am Vitamin-A-Kreislauf (Sehzyklus)
- die Phagozytose von distalen Photorezeptor- Außensegmentanteilen

Funktionseinheit dieser vielfältigen Aufgaben ist die Pigmentepithelzelle. Die Einzigartigkeit dieser Leistung ist insbesondere dadurch geprägt, dass es sich bei den retinalen Pigmentepithelzellen um postmitotische Zellen handelt. Dies sind mitotisch nicht mehr aktive Zellen, die ihre Aufgabe im Gegensatz zu normalen Makrophagen nicht temporär, sondern über ein ganzes Leben erfüllen.



Abbildung 19: Elektronenmikroskopische Darstellung des retinalen Pigmentepithels und der Bruch-Membran mit Anteilen der Choriokapillaris (24)

Morphologisch werden von jeder Pigmentepithelzelle mehrere 100 Außen-segmente von Photorezeptoren umfasst. Dies geschieht im apikalen Teil der Zelle mit Hilfe von Mikrovilli. Die Photorezeptoren geben periodisch über den Tag verteilt über ihre distalen Außensegmente verbrauchte Membranscheibchen ab. Umgerechnet phagozytiert jede einzelne Pigmentepithelzelle mehrere 1000 dieser lipidreichen Membranscheibchen pro Tag und baut diese mit Hilfe von ca. 40 Enzymen in ihren Lysosomen ab.

Der normale physiologische Prozess besteht in einem Abgeben des nicht zu verwertenden Materials von der Pigmentepithelzelle an die Bruch-Membran, welche mit Hilfe einer Diffusion überwunden wird. Die sich anatomisch im Anschluss befindende Choroidea mit ihren Blutgefäßen übernimmt den Abtransport.

### **1.3.2 Entstehungsmodelle**

Bei Patienten mit früher AMD entstehen am Augenhintergrund verschiedene Formen so genannter Drusen. Dabei handelt es sich um fettreiche Ablagerungen unter dem retinalen Pigmentepithel. Das Charakteristikum der Entstehung einer späten AMD ist das Auftreten von choroidalen Neovaskularisationen im Rahmen einer Angiogenese. Diese Gefäßproliferationen schieben sich durch Defekte in der Bruch'schen Membran unter das retinale Pigmentepithel. Durch eine Leckage dieser neu entstandenen Gefäße gelangt Blut und Flüssigkeit in den Subretinalraum, so dass es im Weiteren zu einer Abhebung des retinalen Pigmentepithels kommt. Der entscheidende Punkt dieses pathophysiologischen Modells und auch vielfältiger therapeutischer Ansatzpunkt ist die Angiogenese. Unter der Angiogenese versteht man das Wachstum von Blutgefäßen durch Aussprossung aus einem vorgebildeten Kapillarsystem.

Dabei handelt es sich um einen sehr komplexen Prozess, bei dem Endothelzellen, glatte Muskelzellen und Perizyten interagieren. Diese werden durch den Wachstumsfaktor VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) zur Bildung der neuen Blutgefäße angeregt. Hierbei wird zunächst das die Kapillare umgebende Bindegewebe enzymatisch aufgeweicht und es kommt zu einer Wanderung kleiner Zellausläufer in das Gewebe. Einerseits können neue Kapillaren

ausschließlich durch Migration (Wanderung) von bereits vorhandenen Endothelzellen gebildet werden, andererseits kommt es gegebenenfalls auch zu einer Vermehrung von Endothelzellen (Proliferation).

Aus verschiedenen Studien weiß man, dass der Initialfaktor für die Angiogenese im Auge oxidativer Stress ist. Gerade im Bereich der Makula entstehen in großer Menge freie toxische Radikale. Diese entstehen durch eine außergewöhnlich hohe Sauerstoffrate und eine ausgeprägte Phototransduktion. Durch den oxidativen Stress erfolgt eine forcierte Expression diverser angiogener Faktoren, insbesondere der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor A (VEGF-A). Dadurch wird die angiogene Kaskade in Gang gesetzt, die in dem beschriebenen Einbruch der Gefäßproliferationen in den subretinalen Raum mündet. Die endotheliale Zellproliferation und die modifizierten tight junctions der Endothelzellen stellen die typischen pathophysiologischen Veränderungen der späten AMD dar. Auf der Endothelzelloberfläche sind zwei VEGF-A-Rezeptoren ausgebildet, zu denen VEGF-A eine Affinität besitzt.

### **1.3.3 Risikofaktoren**

Nach dem aktuellen Stand des Wissens handelt es sich bei der altersabhängigen Makuladegeneration um eine multifaktoriell bedingte Erkrankung. Seit über 20 Jahren wird versucht mit vielen Fallkontroll- und populationsbasierten Studien, Risikofaktoren für die Erkrankung an einer AMD zu identifizieren. Vorteil dieser Studien war, dass insgesamt ein umfangreiches Datenmaterial erhoben werden konnte. Nachteilig ist es, dass den einzelnen Studien verschiedene Einschlusskriterien zugrunde lagen. Zurzeit werden als Risikofaktoren systemische Erkrankungen, ophthalmologische Befunde, genetische Aspekte und Umweltfaktoren diskutiert. Hierbei gilt insbesondere dem Rauchen und der Ernährung eine besondere Aufmerksamkeit.

#### **1.3.3.1 Vaskuläre Risikofaktoren**

Bei diesem Risikofaktor steht immer wieder im Mittelpunkt der Diskussion, inwieweit eine krankhafte Veränderung der Choriokapillaris von diesen Faktoren getriggert wird. Als unmittelbare Folge könnte eine dauerhafte

Unterversorgung des retinalen Pigmentepithels mit Nährstoffen auftreten, die schlussendlich ein Mitfaktor für die AMD ist (20, 36, 18). Als mögliche Parameter zur Erfassung des kardiovaskulären Risikos können eine Hypertension, eine Hyperglykämie und Diabetes mellitus, der Cholesterolspiegel und eine ausführliche Anamnese kardiovaskulärer Erkrankungen dienen (28, 32). Insgesamt wurde zu diesem Risikoprofil eine Vielzahl von Studien durchgeführt, die aber durchaus zu sehr konträren Ergebnissen kamen.

Im Rahmen der Münsteraner Altern und Retina Studie sind das Rauchen, ein erhöhter Blutdruck, Hypercholesterinämie sowie Herzinfarkt und Schlaganfall in der Anamnese bei Patienten mit einer ARM signifikant häufiger. Hingegen ergaben sich keine signifikanten, multivariaten Beziehungen zu einem erhöhten Body-Mass-Index, Diabetes mellitus oder den koronaren Vorerkrankungen (12).

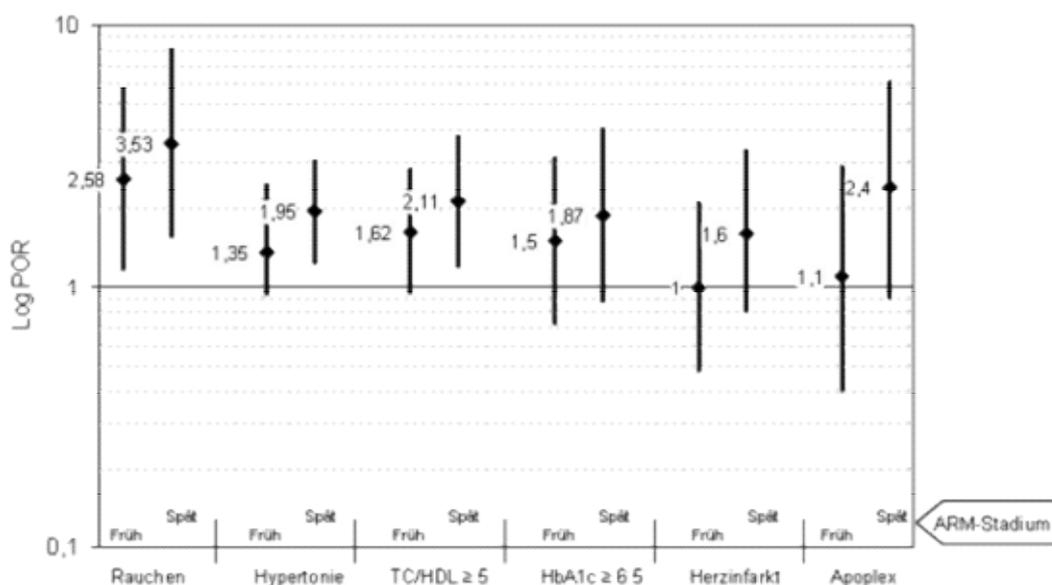


Abbildung 20: Multivariate Zusammenhangsanalyse zwischen früher und später ARM und dem Vorhandensein von kardiovaskulären Risikofaktoren (12)

Die Studienergebnisse bezüglich des Body-Mass-Index (BMI) sind inkonsistent. Es wurde aber ein erhöhtes Risiko sowohl für besonders niedrige BMI-Werte als auch für besonders erhöhte BMI-Werte festgestellt. Allerdings gilt dies primär für spezielle Verlaufsformen (32, 57). Sowohl die Blue Mountain Studie als auch die Beaver Dam Studie zeigen eine negative Auswirkung eines erhöhten Cholesterolspiegels auf den Verlauf einer altersabhängigen Makuladegeneration.

### **1.3.3.2 Umweltfaktoren**

Unter diesem Punkt sind das Rauchen, der Alkoholkonsum und die Bedeutung der Lichtexposition für das Auftreten der Erkrankung zu betrachten. Das Rauchen wurde in vielen verschiedenen Studien als Risikofaktor identifiziert. Besonders deutlich wird dieser Zusammenhang bei dem Auftreten einer neovaskulären AMD. Es werden zurzeit mehrere Mechanismen diskutiert, wie das Rauchen die Entstehung einer AMD triggert. Man vermutet am ehesten, dass die Schädigung durch eine Reduktion der antioxidativ wirkenden Enzyme der Netzhaut und durch eine Reduktion der Serumantioxidantien zustandekommt. Der genannte Pathomechanismus wird durch mehrere Studien bestätigt (48, 60, 52). Diese Enzyme haben die Aufgabe, die Makula vor Sauerstoffradikalen zu schützen. Die Entstehung der Sauerstoffradikale findet kontinuierlich durch die Lichtexposition statt. Eine weitere Hypothese ist die Störung des choroidalen Blutflusses durch das Rauchen (18, 59). Klinisch bedeutsam ist es, dass in dem Beenden des Rauchens ein durchaus präventiver Ansatz bezüglich des Auftretens und Fortschreitens der AMD besteht.

Der Alkohol als potentieller Risikofaktor spielt eine absolut untergeordnete Rolle. Eine große Anzahl von Studien konnte keine Beziehung zwischen dem Alkoholkonsum und der Manifestation einer AMD nachweisen. Ausschließlich die Beaver Dam Eye Studie an weißen Amerikanern sah zwischen dem Konsum von Alkohol und der AMD einen Zusammenhang (49). Die häufig diskutierte Rolle der ausgeprägten Lichtexposition bei an einer AMD erkrankten Patienten ist im Rahmen von Studien sehr schwierig zu erfassen.

Dies liegt darin begründet, dass die Selbstangaben der Patienten zur Lichtexposition sehr subjektiv sind und auch nur unzureichend an bestimmten Berufsgruppen festzumachen sind. Des Weiteren ist es häufig unklar, wie groß das Zeitfenster zwischen einer überdurchschnittlichen Lichtexposition und dem Auftreten eines okulären Ereignisses ist. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen diesem Risikofaktor und der AMD konnte nicht gezeigt werden (28). Es besteht Konsens darüber, dass ein grundsätzlicher Zusammenhang zwischen der überdurchschnittlichen Lichtexposition und der Schädigung des retinalen Pigmentepithels und der Photorezeptoren besteht (74). Besonders interessant ist die Rolle des Lichtes für den blauen Wellenbereich, da hier eine Assoziation zum Vorhandensein einer neovaskulären AMD gezeigt werden konnte (62). Die UV-A und UV-B Belastung scheint hingegen keine Rolle zu spielen.

### **1.3.3.3 Okuläre Risikofaktoren**

In erster Linie werden die Irisfarbe, das Vorliegen einer Katarakt, das Risiko nach Kataraktextraktion und Brechungsfehler des erkrankten Auges diskutiert. Mehrere Studien haben festgestellt, dass die Netzhaut und insbesondere das retinale Pigmentepithel durch eine dunkle Irisfarbe besser geschützt sind (67). Diese Korrelation konnte durch andere Studien nicht untermauert werden. Allerdings kann eine vom Patienten bemerkte Abnahme des Irispigments mit einer ARM assoziiert sein (23). Die Entwicklung einer altersabhängigen Makuladegeneration nach Kataraktextraktion wird durch mehrere Studien belegt (47). Als in Erwägung zu ziehende Auslöser werden postoperative Entzündungsprozesse und intraoperative Lichtschäden diskutiert. Die Datenlage zum Risiko durch einen Brechungsfehler oder eine Katarakt, die Erkrankung zu forcieren, ist unzureichend und inkonsistent.

### **1.3.3.4 Genetik**

Bei der Entstehung der altersabhängigen Makuladegeneration spielen neben Umweltfaktoren auch prädisponierende Gene eine Rolle (12, 28, 25, 55). Sowohl bei der frühen AMD als auch bei verschiedenen Manifestationen der

späten AMD wurde eine bilaterale Symmetrie beobachtet, die auf eine genetische Komponente hindeuten. Darüber hinaus zeigen Zwillingsstudien eindeutig, dass genetische Aspekte bei der Krankheitsentstehung eine Bedeutung haben. Die familiäre Häufung einer chorioretinalen Erkrankung mit Auftreten von Drusen bei drei Schwestern beobachtete man erstmals im Jahre 1875 (27). Rassenspezifische Variationen wurden immer wieder untersucht, scheinen aber von untergeordneter Bedeutung zu sein. Eindeutiger sind die Studienergebnisse bezüglich der Aussagekraft des Geschlechts. Mehrere Studien und eine Metaanalyse legen nahe, dass Frauen ein leicht erhöhtes Risiko gegenüber Männern haben (17). Als mögliche Ursache wird der mangelnde Östrogenschutz vor Arteriosklerose bei postmenopausalen Patientinnen in Betracht gezogen. Bei der AMD handelt es sich um eine sog. komplexe Erkrankung, die nicht durch einen einzelnen Genlocus bestimmt wird. Es liegen Vererbungsgänge zugrunde, bei denen sehr viele genetische Varianten zusammenwirken. Die genetische Analyse der AMD wird durch verschiedene Faktoren erschwert. Darunter fallen der späte Krankheitsbeginn, Phänokopien, die inkomplette Penetranz und die klinische Heterogenität. Die Entschlüsselung des menschlichen Genoms, die Verbesserung der Charakterisierung klinischer Phänotypen und der weitere Fortschritt in der Gentechnologie werden das Verständnis der genetischen Komponenten der Erkrankung wesentlich verbessern.

Neuere Studien vermuten, dass sogar mehr als zwei Drittel der AMD Erkrankungen auf genetische Ursachen zurückzuführen sind. In den letzten Jahren wurden verschiedene molekulargenetische Studien mit der Zielsetzung, eine Prädisposition auf molekularer Ebene zu identifizieren, durchgeführt. Diese Identifikation ist im Komplementfaktor -H- (CFH-) Gen, einem hochsignifikanten Risikoallel -Y402H- gelungen. Nach Studienergebnissen wird das relative Risiko für die Entwicklung einer AMD bei heterozygoten Trägern des Risikoallels mit 2,4 bis 4,6 angegeben und für homozygote mit 3,3 bis 7,4. Das Gesamtrisiko an einer AMD zu erkranken wird nach dieser Berechnung zu 20-50% durch diesen genetischen Polymorphismus geprägt (53).

### **1.3.3.5 Ernährung**

Besondere Aufmerksamkeit und Interesse gilt der Frage, inwieweit die Ernährung und eine Vitaminsubstitution Einfluss auf die Entstehung und das Fortschreiten der altersabhängigen Makuladegeneration haben. Diese Faktoren sind nicht nur als Risikofaktoren zu betrachten, sondern auch als möglicherweise im Rahmen protektiver Maßnahmen gut zu beeinflussende Faktoren. Darüber hinaus sind als Parameter des Ernährungsstatus auch die Nahrungsfette und der Body-Mass-Index (BMI) in Betracht zu ziehen. Der oxidative Stress hat eine führende Rolle bei der Pathogenese der altersabhängigen Makuladegeneration. Dies lässt sich anhand des starken Anstiegs der Erkrankungshäufigkeit mit dem Alter, der Schädigung durch das Rauchen und der negativen Auswirkung einer gesteigerten Lichtexposition belegen.

Die Netzhaut besitzt zu ihrem Schutz eine Reihe von antioxidativen Enzymen, die lokal in hoher Konzentration vorliegen. Dazu zählen im Wesentlichen die Glutathionperoxidase und die Superoxiddismutase. Diese Enzyme benötigen um ihre volle Wirksamkeit zu entfalten Kofaktoren (Kupfer und Zink), die mit der Ernährung aufgenommen werden müssen. Man findet diese Kofaktoren daher auch in hohen Konzentrationen im Augengewebe. Die eindrucksvollsten Ergebnisse zur Rolle der Nahrungsergänzung und Vitaminsubstitution liefert die multizentrische Age-Related-Eye-Disease-Study (1). Hierbei handelte es sich um eine randomisierte kontrollierte Interventionsstudie in deren Rahmen das umfangreichste Datenmaterial zu dieser Fragestellung erhoben wurde und dabei gab es ein eindeutiges Ergebnis im Sinne eines protektiven Ergebnisses einer Vitaminsubstitution. Bei den Probanden lagen verschiedene Stadien der AMD vor. Es wurden verschiedene Untergruppen geschaffen, in denen ein Placebo oder Vitamine (Vitamin C, Beta-Karotin, Vitamin E) oder Zink oder beides zur Nahrungsergänzung verabreicht wurden. Den deutlichsten Nutzen hatten nach einem durchschnittlichen follow-up von 6,3 Jahren Patienten, die sowohl Zink als auch Vitamine verabreicht bekamen. Sie hatten ein deutlich reduziertes Risiko, eine fortgeschrittene AMD zu entwickeln. Die Einnahme von Zink oder Vitaminen zeigte hingegen nur eine geringe Risikosenkung.

Allerdings führten diese Maßnahmen leider nur zu einer Verlangsamung des Fortschreitens der Erkrankung und nicht zu einer wirklichen Stagnation. Eine besondere physiologische und auch präventive Rolle spielen die Carotenoide Lutein und Zeaxanthin. Im Jahr 2005 wurden aus der Kohorte der Rotterdam Studie neue Ergebnisse veröffentlicht. Die Daten von 4170 Probanden aus einem Rotterdamer Stadtteil wurden in der Auswertung berücksichtigt. Hierbei zeigte sich, dass eine erhöhte Aufnahme von Beta-Carotinen, Vitamin C und Vitamin E und Zink mit einem geringeren Risiko an einer altersabhängigen Makuladegeneration zu erkranken, insbesondere bei älteren Patienten assoziiert war (69).

Zusammenfassend erhofft man sich den größten protektiven Schutz durch die Vitamine C und E und Lutein. Die Wirksamkeit dieser Antioxidantien besteht darin, dass sie freie Radikale unschädlich machen. Eine besondere Aufgabe kommt in diesem Zusammenhang dem gelben Pflanzenstoff Lutein zu. Es handelt sich um ein Carotenoid, das freie Radikale umwandelt und als Lichtschutzfaktor dient. Das Lutein kann nicht vom Körper synthetisiert werden und muss daher mit der Nahrung aufgenommen werden.

## 1.4 Makuläres Pigment und Carotenoide

### 1.4.1 Die Rolle der Carotenoide

1831 wurde erstmals eine Kohlenwasserstoffverbindung aus Karotten durch den Chemiker Heinrich Wackenroder isoliert. Diese bezeichnete er als Carotin. In den folgenden Jahren entwickelte sich die Bezeichnung „Carotenoide“ als Sammelbegriff für alle Farbstoffe dieser Gruppe.

Man unterteilt die Carotenoide anhand ihrer chemischen Struktur in sauerstofffreie (Carotine) und sauerstoffhaltige (Xanthophylle). Die sauerstoffhaltigen Xanthophylle fallen dem Betrachter durch ihre markante gelbe Farbe auf (70).

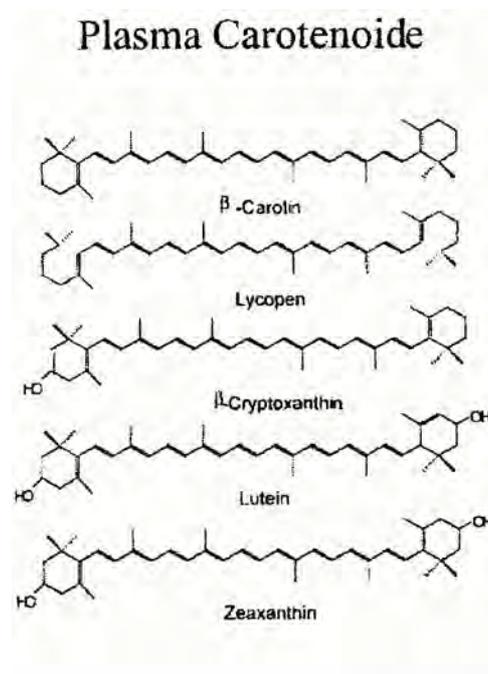


Abbildung 21: Strukturformeln der Plasma Carotenoide

Unter den Carotinen unterscheidet man das alpha-Carotin, das beta-Carotin und das Lycopin; unter den Xanthophyllen hingegen das Lutein, das Zeaxanthin und das beta-Cryptoxanthin. Die Carotenoide zählen chemisch betrachtet zu den Terpenoiden. Dabei handelt es sich in der Regel um Isoprenderivate, die acht bis neun konjugierte Doppelbindungen enthalten. Daher sind diese intensiv rot oder gelb gefärbt. Zurzeit sind etwa 650 Carotenoide bekannt.

Von diesen können allerdings nur etwa 50 auf Grund ihrer chemischen Struktur in Vitamin A umgewandelt werden. Die Carotenoide werden ausschließlich von höheren Pflanzen und Mikroorganismen synthetisiert. Der menschliche Organismus muss diese Substanzen aufnehmen, da sie vom Körper nicht hergestellt werden können. In Pflanzen sind die Carotenoide überwiegend in den Blättern enthalten, in denen sie eine Schutzfunktion vor schädigendem Lichteinfluss erfüllen. Im menschlichen Körper werden sie als Provitamin A in Retinol umgewandelt (73).

Im Weiteren wird kurz die Bioverfügbarkeit und der Stoffwechsel der Carotenoide skizziert. Carotene findet man hauptsächlich in orange-gelb-rottem Gemüse und Obst. An Obstsorten sind rote Grapefruit, Aprikosen, Pfirsiche, Orangen und Nektarinen zu nennen. Xanthophylle kommen hingegen vorwiegend in grünblättrigem Gemüse vor (45). Auffällig ist, dass der Carotenoidgehalt im Gemüse etwa zehnmal höher ist als im Obst. In erster Linie sind Grünkohl, Tomaten, Karotten, Spinat und Brokkoli die Gemüsearten mit dem höchsten Gehalt an Carotenoiden (Tabelle 2).

Die Aufnahme der Carotenoide geschieht durch vergleichbare Mechanismen wie bei den Fetten. Im Verdauungstrakt (Dünndarm) werden die Carotenoide aufgenommen. Die Absorption der Carotenoide hängt von verschiedenen Faktoren ab, die diese beeinflussen. Carotenoidhaltige Lebensmittel benötigen für eine optimale Absorption die gleichzeitige Anwesenheit von Fett und Gallensäuren. Ein weiterer Aspekt sind die Faktoren, die die Freisetzung der Carotenoide aus ihrer pflanzlichen Zellmatrix bestimmen. Dies berücksichtigt bereits die Art der Zubereitung des Lebensmittels, die Zerkleinerung im Mund und den pH-Wert des Magens (51).

Tabelle 2:

Gehalt von Lutein und Zeaxanthin in verschiedenen Früchten und Gemüse (70)

|                | <b>Lutein<br/>+<br/>Zeaxanthin<br/>mol%</b> | <b>Lutein<br/>mol%</b> | <b>Zeaxanthin<br/>mol%</b> |
|----------------|---|------------------------|----------------------------|
| Eigelb         | 89  | 54                     | 35                         |
| Mais           | 86  | 60                     | 26                         |
| Zucchini       | 52  | 47                     | 5                          |
| Spinat         | 47  | 47                     | 0                          |
| Paprika orange | 45  | 8                      | 37                         |
| Gurke          | 42  | 38                     | 4                          |
| Paprika grün   | 39  | 36                     | 3                          |
| Apfelsine      | 22  | 7                      | 15                         |
| Brokkoli       | 22  | 22                     | 0                          |
| Apfel          | 20  | 19                     | 1                          |
| Pfirsich       | 13  | 5                      | 8                          |
| Tomaten        | 6   | 6                      | 0                          |
| Möhren         | 2   | 2                      | 0                          |

Untersuchungen haben ergeben, dass die mittlere Gesamt- Carotenoidzufuhr in der Bundesrepublik Deutschland bei etwa 5,3 mg pro Tag liegt. Dabei entfallen 84% der Zufuhr auf Gemüseprodukte und 4% auf Obst. Eine relevante Ausnahme stellt das Lykopen dar. Es wird nahezu vollständig durch Tomaten und Tomatenprodukte aufgenommen. Die Frage nach der täglich wünschenswerten Aufnahmemenge von Carotenoiden ist zurzeit noch nicht ausreichend beantwortet. Um eine zielgerichtete Primärprävention von Herz-, Kreislauf- und Krebserkrankungen zu erreichen, geht man von einem Wert von mindestens 0,4  $\mu\text{mol/l}$  im Plasma für Beta-Carotin aus (Tabelle 3). Diese Größenordnung ist anhand von epidemiologischen Studien bestätigt. Um diese Plasmawerte und gegebenenfalls die gewünschten Effekte zu erreichen, ergibt sich eine tägliche Zufuhr von 2-6 mg für das Beta-Carotin (Tabelle 4). Dies entspricht täglich etwa fünf Portionen an Obst und Gemüse. Bei dem im Rahmen dieser Arbeit wichtigen Lutein rechnet man im Optimalfall mit einer täglichen Mindestzufuhr von 6 mg.

Tabelle 3:

Konzentrationsbereich für Carotenoide im Plasma  
(70)

| <b>Carotenoid</b> | <b>Konzentration in <math>\mu\text{mol/l}</math></b> |
|-------------------|--|
| Alpha- Carotin    | 0,02- 0,47   |
| Beta- Carotin     | 0,04- 2,26   |
| Lutein            | 0,10- 1,30   |
| Zeaxanthin        | 0,05- 0,50   |

Lutein kommt besonders in Brokkoli, Feldsalat und grünem Paprika vor. Die adäquate Versorgung des menschlichen Körpers mit Lutein ist insofern besonders wichtig, weil Lutein als Schutzpigment des Auges fungiert. Man vermutet, dass mit zunehmendem Alter die Konzentration des Schutzpigmentes Lutein sinkt und damit kontinuierlich die Gefahr steigt, dass die Netzhaut durch verschiedene Faktoren (in erster Linie freie Radikale) geschädigt wird. Mit dieser Schädigung steigt das Risiko an einer AMD zu erkranken. Epidemiologische Daten über die Prävalenz belegen, welche herausragende gesundheitspolitische Bedeutung diese Erkrankung in einer alternden Gesellschaft besitzt. Gleichzeitig zeigen diese Daten aber auch, wie wichtig eine gezielte Prävention für den Einzelnen ist (43).

Studien legen den Rückschluss nahe, dass eine ausreichende Versorgung mit Vitaminen (Tabelle 4), das Risiko an einer AMD zu erkranken, senkt. Durch eine dauerhafte Substitution mit Lutein wird die Luteinkonzentration in der Netzhaut wieder erhöht und damit die erwünschte Schutzfunktion unterstützt (42). Man vermutet, dass dieser Effekt durch die zusätzliche Einnahme von Vitamin E, Vitamin C und Zink noch forciert wird.

Tabelle 4:

Tagesdosis der wichtigsten Carotenoide (Zufuhr in mg/Tag)

| <b>Carotenoid</b> | <b>Menge in mg/Tag</b> |
|-------------------|------------------------|
| Lutein            | 1,91                   |
| Beta-Carotin      | 1,81                   |
| Lykopin           | 1,28                   |
| Alpha-Carotin     | 0,29                   |
| Cryptoxanthin     | 0,05                   |

### **1.4.2 Das makuläre Pigment**

Lutein und Zeaxanthin sind nur in der zentralen Netzhaut nachweisbar und werden dort als makuläres Pigment bezeichnet. Ihre spezifischen Eigenschaften erklären, warum sie dort als sozusagen natürliche Sonnenbrille fungieren und die Netzhaut sehr effektiv vor Schädigungen durch den Lichteinfall schützen. Wie oben bereits erwähnt, besitzen Carotenoide im Allgemeinen die Fähigkeit, blaues, kurzwelliges Licht zu absorbieren. Der Vorteil von Lutein und Zeaxanthin gegenüber den anderen Carotenoiden ist, dass sie aufgrund ihrer polaren Eigenschaften in Biomembranen eine optimale Ausrichtung gegenüber dem schädigenden Licht erreichen können (54). Des Weiteren können sie einen lang andauernden Oxidationsschutz gewährleisten, da ihre eigenen Moleküle gegenüber den oxidativen Schäden des einfallenden Lichtes besonders resistent sind. Lutein und Zeaxanthin sind in der höchsten Konzentration im Zentrum der Fovea zu finden (8).

In Richtung der Peripherie nimmt die Konzentration kontinuierlich ab und ist im Abstand von 1,5mm zum Zentrum nur noch marginal. Es gibt noch weitere Auffälligkeiten in der Verteilung des makulären Pigmentes in der Netzhaut. Zeaxanthin ist das vorherrschende Carotenoid in den Zapfen und erreicht seine höchste Konzentration im Zentrum der Fovea. Lutein hingegen ist in den Stäbchen dominierend und scheint sich in den parafoveolären Makulaanteilen zu befinden. Die Untersuchung der räumlichen Anordnung des makulären Pigments hat ergeben, dass sich die größte Konzentration in der Henleschen Schicht befindet. Diese Lokalisation entspricht den axonalen Ausläufern der Innensegmente der foveolären Photorezeptoren und hier kann das makuläre Pigment das einfallende Licht filtern und absorbieren. Darüber hinaus können Carotenoide die durch energiereiches Licht entstandenen Elektronen abfangen. In den Außensegmenten der Photorezeptoren ist dies von großer Bedeutung, da hier eine besondere Vulnerabilität aufgrund des Vorhandenseins einer hohen Konzentration von mehrfach ungesättigten Fettsäuren besteht. Diese potenzieren die Schäden durch oxidative Einflüsse (72).

Es stehen verschiedene Nachweismethoden für das makuläre Pigment zur Verfügung. In makulären Gewebeproben können Carotenoide mittels der HPLC

biochemisch nachgewiesen werden. In vitro besteht die Möglichkeit der Mikrodensitometrie. In vivo wird das Scanning Laser ophthalmoskopische Verfahren (SLO) eingesetzt. Hierbei handelt es sich um eine neuere Untersuchungsmethode, bei der mittels eines konfokalen Scanning-Laser-Ophthalmoskopes bestimmte Netzhautareale durch Licht gereizt werden. Das SLO ist in der Lage, Filme oder Einzelbilder der Netzhaut zu liefern. Dazu tastet ein Laserstrahl die Netzhaut 25-mal pro Sekunde ab. Ein optisches Element nimmt die Reflexion des Laserstrahles auf. Diese wird dann in ein Videosignal umgewandelt, welches mit einem PC weiterverarbeitet wird.

## **1.5 Arbeitshypothese und Studienfragen**

Hintergrund dieser Studie ist, dass oxidative Schäden eine wesentliche Rolle bei der Pathogenese der AMD spielen. Man vermutet, dass die in der Makula besonders angereicherten Carotenoide Lutein und Zeaxanthin über ihre antioxidativen Eigenschaften und den Lichtschutzeffekt eine protektive Wirkung auf die Entstehung einer AMD haben.

Die Kernfrage der Arbeit beschäftigt sich damit, inwieweit eine Korrelation zwischen den Blutserumwerten von Lutein und Zeaxanthin und der Prävalenz der altersabhängigen Makuladegeneration besteht.

Um sich dieser Frage systematisch zu nähern, sollen im Rahmen dieser Arbeit folgende Fragen beantwortet werden:

1. Wie sind Lutein und Zeaxanthin im Serum in der Bevölkerung verteilt?
2. Welches sind die Determinanten der Blutspiegel von Lutein und Zeaxanthin?
3. Wie häufig erfolgt eine Supplementierung mit Präparaten, die Lutein und Zeaxanthin enthalten in der Bevölkerung, und welchen Einfluss hat dies auf den Blutspiegel?
4. Welche potentiellen Confounder für die Beziehung von makulärem Pigment im Blut und prävalenter Makulopathie bzw. Makuladegeneration liegen vor?
5. Welches ist die Assoziation zwischen Blutspiegeln von Lutein und Zeaxanthin und prävalenter Makulopathie bzw. Makuladegeneration, wenn man potentielle Confounder in multivariaten Analysen mitberücksichtigt?

## **2. Material und Methoden**

### ***2.1 Die Münsteraner Altern und Retina Studie (MARS)***

Die Münsteraner Altern und Retina Studie (MARS) ist eine Kohortenstudie, deren Ziel es ist, Risiko- und Prognosefaktoren, welche die Progression der AMD determinieren, zu identifizieren.

### ***2.2 Studiendesign***

In dem Zeitraum von Juli 2001 bis Oktober 2003 wurde in Kooperation mit den Augenärzten aus der Stadt Münster und dem westfälischen Umland eine Kohorte von 1060 Patienten gebildet. Als Einschlusskriterium wurde eine Altersgrenze von 60 - 80 Jahren definiert. Acht Probanden hatten diese Altersgrenze nur marginal unter- bzw. überschritten und wurden auch in die Studie aufgenommen. Als Ausschlusskriterium wurde die Erkrankung an einem Engwinkelglaukom festgelegt, da eine Mydriasis unabdingbare Voraussetzung zur Photographie der Netzhautbefunde war. Des Weiteren wurden Probanden mit einer maturen und hypermaturen Katarakt und anderen determinierenden Faktoren, die eine Fundusphotographie verhinderten, ausgeschlossen.

### ***2.3 Untersuchungsprogramme***

Das Untersuchungsprogramm beinhaltete eine augenärztliche Untersuchung mit Bestimmung des korrigierten Nah- und Fernvisus, Spaltlampenuntersuchung (Abbildung 23) und Augenhintergrundspiegelung. Metamorphopsien wurden mit Hilfe des Amsler-Tests erfasst. Nach Applikation eines Mydriatikums wurde der Fundus erneut am Spaltlampenmikroskop untersucht. Anschließend wurden von beiden Augen des Patienten in einem Winkel von 30 Grad stereoskopische Farbphotographien erstellt, die digital abgespeichert wurden (ZEISS FF 450 Fundus Kamera, ZEISS Oberkochen, Deutschland). Das Zentrum des Photos sollte nach Möglichkeit in der Fovea liegen.

Für die digitale Bearbeitung wurde eine Kodak Professionell DCS Kamera (Eastman Kodak Company, Rochester, New York, USA) mit ungefähr 1200 x 1152 Pixel Auflösung und eine VISUPAC Bildanalysesoftware (HIKO Pirmasens, Deutschland) verwendet.



Abbildung 22: Funduskamera

## ***2.4 Körperliche Untersuchung und Interview***

Informationen zu ophthalmologischen Vorerkrankungen, kardiovaskulären Begleiterkrankungen, Lebensstil, Ernährung, Medikamenteneinnahme und individueller visueller Lebensqualität (NEI-VFQ-25; (9,10)) wurden in einem standardisierten Interview erhoben. Die Körpergröße und das Körpergewicht wurden bestimmt und daraus der Body-Mass-Index (BMI) berechnet. Die Blutdruckmessung wurde nach einer mindestens zehnmütigen Ruhepause des Probanden in sitzender Position zweimalig mit einem automatischen Blutdruckmessgerät (Omron HEM-705 CP) vorgenommen. Zusätzlich erfolgte eine venöse Blutabnahme.



Abbildung 23: Spaltlampenuntersuchung

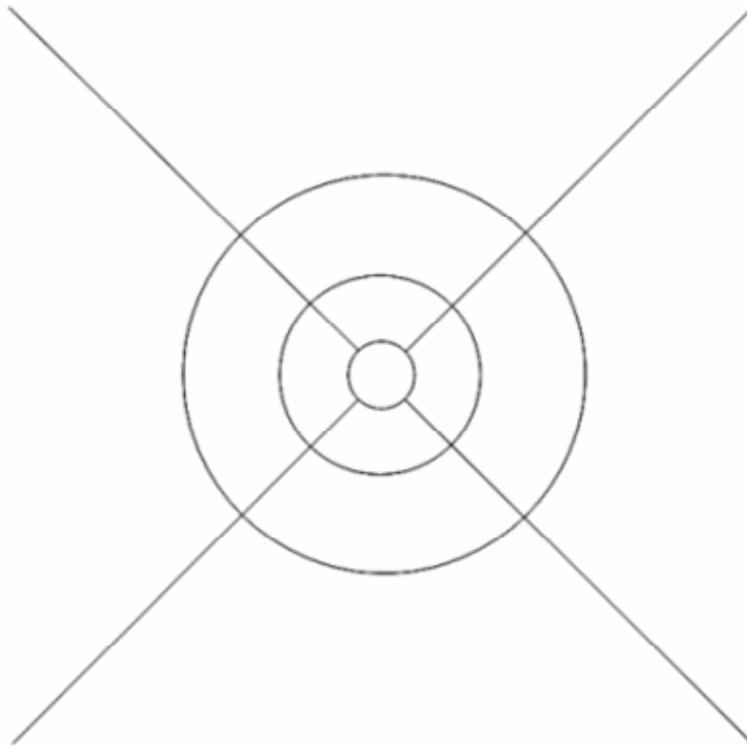
## ***2.5 Befundung der Fundusphotographien***

Zur Definition des ARM-Schweregrades wurden die Kriterien der Rotterdam-Klassifikation zugrunde gelegt. Probanden, deren Netzhaut entsprechend Stadium 0 der Rotterdam-Klassifikation befundet wurden, bildeten die Kontrollgruppe mit unauffälligem Netzhautbefund. Studienteilnehmer mit Stadium 1, 2 oder 3 wurden der Gruppe mit einer ARM-Frühform zugeordnet. Dem entsprechend ergab sich für Patienten mit Stadium 4 die Einordnung zur Gruppe der ARM-Spätform. Grundsätzlich entschied immer der Befund des jeweils schlechteren Auges des Probanden über die Eingruppierung in die jeweilige Makulopathiegruppe (normal, frühe ARM, späte ARM). Die exakte Netzhautbefundung gemäß der Rotterdam-Klassifikation ist in Tabelle 1 auf Seite 10 dargestellt.



Abbildung 24: Befundung der Fundusphotographien

Die Befundung der digitalen stereoskopischen Fundusphotographien wurde von mehreren Befundern standardisiert nach internationalen Bedingungen mit Hilfe eines aufgelegten Grids, welches den Fundus in verschiedene Areale unterteilt, durchgeführt und in einem standardisierten Computersystem erfasst (s. u. 9. Anhang). Die Befundung der digitalen stereoskopischen Fundusphotographien wurde im Februar 2004 einer Reliabilitätsprüfung unterzogen. Diese wurde sowohl intern zwischen den einzelnen Münsteraner Befundern als auch extern gegen ein Rotterdamer Befundungsteam durchgeführt. Die Übereinstimmung lag bei der Beurteilung der ARM- Stadien zwischen Befunder 1 und Rotterdam bei 0,76. Das einfache Kappa bei 0,61, das gewichtete bei 0,66. Dies belegt die gute Qualität der Befundung.



innerer Kreis: 1000 $\mu$ m  
mittlerer Kreis: 3000 $\mu$ m  
äußerer Kreis: 6000 $\mu$ m

Abbildung 25: Befundungsgrid

## **2.6 Biochemische Analysen**

Zur Analyse der Blutserumspiegel der Carotenoide wurde eine modifizierte Methode verwandt, die von Dachtler et al. 2001 beschrieben wurde. Zu 300 $\mu$ l Serum wurden 20 $\mu$ l interner Standard, 2ml Hexan-Isopropanol 3:2 (v/v) und 1ml 0,85% NaCl hinzugefügt. Dieses wurde für eine Minute durchgemischt und anschließend mit 800g für zwei Minuten zentrifugiert. Der Überstand wurde entfernt und der Extraktionsvorgang mit 2ml Hexanen wiederholt. Die vereinten Überstände wurden unter einem Strahl von Nitrogen (30 Grad C) verdunstet und in 200 $\mu$ l Ethanol aufgelöst. 200 $\mu$ l dieser Ethanollösung wurden in einen 116 liquid Chromatographen (Beckman Coulter GmbH, Krefeld, Deutschland) injiziert, geschnitten mit einem Modell 168 Dioden array detector.

Die Proben wurden mit einem Durchfluss von 1 ml/min isokratisch eluiert. Der chromatographische Ablauf wurde bei einem Absorptionsvermögen von 450nm überwacht. Die Abspaltung wurde ausgeführt auf einem ProntoSIL 120-3C30 (Bischoff Analysentechnik GmbH, Leonberg, Deutschland) in umgekehrter Phase bei Raumtemperatur. Zur Kalibrierung wurde das Standard Referenz Material 968c (fettlösliche Vitamine, Carotenoide und Cholesterin im menschlichen Serum) des National Institute of Standards and Technology, Gaithersburg, USA verwendet. Lutein und Zeaxanthin wurden von Carl Roth (Karlsruhe, Deutschland) bereitgestellt. Alle Lösemittel verfügten über HPLC Qualität und wurden von Merck (Darmstadt, Deutschland) eingekauft.

Die Abweichungskoeffizienten der Zwischenproben betragen 8,2% für die Messung von Lutein im Blutserum, beziehungsweise 9,8% für die Messung von Zeaxanthin.

## **2.7 Statistische Methoden**

Aus den 1060 untersuchten Teilnehmern der Ausgangsuntersuchung verfügten 910 (85,9%) der Probanden über bilateral auswertbare photographische Fundusdokumentationen und vollständige Daten bezüglich der Lutein- und Zeaxanthinsubstitution. Des Weiteren waren alle als potentielle Confounder vermuteten Faktoren wie Alter, Geschlecht, Raucherstatus, Body-Mass-Index, HDL- Cholesterin und arterieller Blutdruck vollständig erfasst. Die Teilnehmer wurden in folgende Gruppen unterteilt: normaler Befund, frühe ARM und späte ARM. Die Einteilung erfolgte entsprechend dem schlechtesten Befund eines der beiden Augen.

Grundcharakteristika der Studienteilnehmer wurden für jede der Untergruppen mit Hilfe des Kruskal-Wallis Tests (kontinuierliche Variablen) und des Chi-Quadrat-Tests (kategoriale Variablen) verglichen. Wir differenzierten die Probanden nach der Lutein und/ oder Zeaxanthin Supplementation. Da die Verteilung der Lutein- und Zeaxanthinkonzentration nach links verzerrt war, wurde der Mann-Whitney U-Test angewendet.

Die Analysen wurden alternativ mit Hilfe von logarithmierten Werten der Carotenoidserumwerte durchgeführt, so dass t-Tests anwendbar waren. Die Beziehungen zwischen Lutein- und Zeaxanthinwerten und den ARM-Gruppen wurden durch Korrelationsanalysen überprüft. Multivariate Methoden wurden angewandt, um die Assoziation zwischen dem Makulären Pigment und dem Auftreten der ARM darzustellen. Adjustierte Serummittelwerte von Lutein und Zeaxanthin und 95% Konfidenzintervalle (CI) wurden in jeder der ARM-Gruppen berechnet. Dadurch wurden die Effekte der potentiellen Störvariablen wie Alter, Geschlecht, Raucherstatus, BMI und das HDL-Cholesterin kontrolliert. Alle Analysen wurden mit Hilfe des Statistischen Analyse-Systems (SAS, Version 8.02.) durchgeführt.

## 3. Ergebnisse

### 3.1 Beschreibung der Probandengruppe

An der Münsteraner Altern und Retina Studie (MARS) haben 1060 Probanden teilgenommen. Von diesen erfüllten 910 Personen die Studienkriterien und sind in den statistischen Auswertungen berücksichtigt worden. Das bedeutet, dass bei den Probanden bilateral auswertbare photographische Fundusdokumentationen und vollständige anamnestische Daten vorlagen. Die Grundcharakteristika der MARS- Studienpopulation sind in Tabelle 5 (kategoriale Variablen) und Tabelle 6 (kontinuierliche Variablen) dargestellt.

Tabelle 5:

**Beschreibung der Studiengruppe nach Grundcharakteristika  
(kategoriale Variablen)**

|   | <b>Anzahl</b> | <b>Prozent</b> |
|---|---------------|----------------|
| <b>Gesamtzahl der Probanden</b>                           | 910           | 100            |
| <b>Frauen</b>   | 545           | 59,9           |
| <b>Raucher Status</b>                                     |               |                |
| niemals   | 452           | 49,7           |
| ehemals   | 379           | 41,7           |
| aktuell   | 79            | 8,6            |
| <b>Body Mass Index</b>                                    |               |                |
| < 25 kg/m <sup>2</sup>                                    | 280           | 30,8           |
| 25-29,9 kg/m <sup>2</sup>                                 | 430           | 47,2           |
| > 30 kg/m <sup>2</sup>                                    | 200           | 22             |
| <b>Hypertonie vorhanden</b>                               | 683           | 75,1           |
| <b>Diabetes mellitus vorhanden</b>                        | 107           | 11,8           |
| <b>CVD-Anamnese positiv</b>                               | 97            | 10,7           |
| <b>Einnahme von Supplementen<br/>(Lutein/ Zeaxanthin)</b> | 142           | 15,6           |

Tabelle 6:

**Beschreibung der Studiengruppe nach Grundcharakteristika  
(kontinuierliche Variablen)**

|  | <b>Mittelwert</b> | <b>Standard-<br/>Abweichung</b> |
|--|-------------------|---------------------------------|
| <b>mittleres Alter (Jahre)</b>         | 70,9              | 5,5                             |
| <b>HDL-Cholesterin<br/>(in mg/dl)</b>  | 64,3              | 19                              |
| <b>Blutdruck<br/>systolisch (mmHg)</b> | 144,8             | 20,5                            |
| <b>diastolisch (mmHg)</b>              | 83,1              | 10,9                            |
| <b>HbA1c (mg/dl)</b>                   | 5,3               | 0,9                             |
| <b>Lutein (µg/ml)</b>                  | 0,148             | 0,124                           |
| <b>Zeaxanthin (µg/ml)</b>              | 0,022             | 0,02                            |

Aus den Tabellen 5 und 6 lässt sich ablesen, dass es sich um eine relativ alte Kohorte mit einer hohen Raucher- und Exraucherquote und einer ausgeprägten Tendenz zur Adipositas handelt. Des Weiteren sind eine vergleichsweise hohe Anzahl von Probanden von einer Hypertonie, CVD (cardio-vascular disease) und Diabetes mellitus betroffen. In Tabelle 7 und Abbildung 26 ist die Verteilung der ARM-Stadien in der Studienpopulation dargestellt. Dies ist anhand der bereits in der Einleitung dargestellten international anerkannten Rotterdam Klassifikation erfolgt.

Tabelle 7:

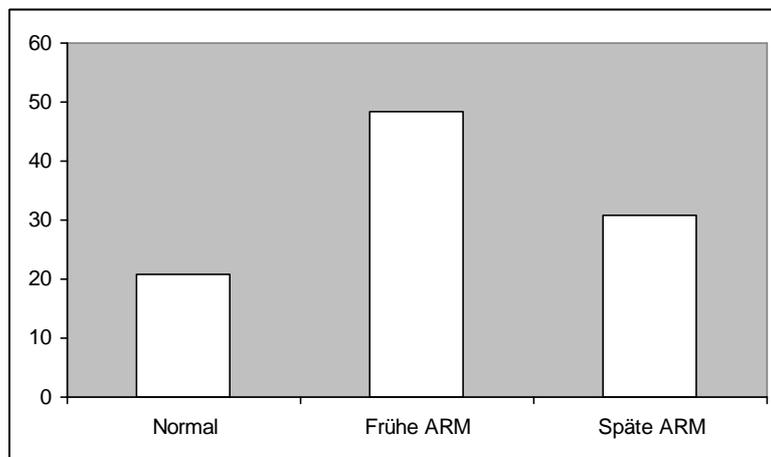
**Verteilung der ARM-Stadien in der Studienpopulation  
(nach der Rotterdam Klassifikation)**

|                    | <b>Anzahl</b> | <b>Prozent</b> |
|--------------------|---------------|----------------|
| <b>ARM-Stadium</b> |               |                |
| normal             | 190           | 20,8           |
| frühe ARM          | 441           | 48,5           |
| späte ARM          | 279           | 30,7           |

Die in Tabelle 7 vorgenommene Auswertung bezieht sich jeweils auf die Augenpaare. Bei den Normalbefunden handelt es sich um gesunde Probanden, die als Kontrollen fungieren und dem Umfeld (Verwandte, Freunde) der Erkrankten entstammen.

Abbildung 26:

**Stadienverteilung der Studienpopulation**



Bevor auf die Korrelation zwischen den verschiedenen Faktoren und den Lutein- / Zeaxanthinspiegeln eingegangen wird, zunächst die Darstellung der Lutein- und Zeaxanthinmittelwerte differenziert nach nicht substituierten und substituierten Probanden.

Tabelle 8:

**Verteilung der Lutein-/ Zeaxanthinmittelwerte differenziert nach nicht substituierten/ substituierten Probanden**

|                           |                   | nicht substituierte<br>Probanden | substituierte<br>Probanden |
|---------------------------|-------------------|----------------------------------|----------------------------|
| <b>Anzahl</b>             | <b>N</b>          | 853                              | 155                        |
| <b>Lutein</b>             | <b>(in µg/ml)</b> |                                  |                            |
| <b>Mittelwert</b>         |                   | 0,121                            | 0,275                      |
| <b>Standardabweichung</b> |                   | 0,082                            | 0,196                      |
| <b>Zeaxanthin</b>         | <b>(in µg/ml)</b> |                                  |                            |
| <b>Mittelwert</b>         |                   | 0,021                            | 0,029                      |
| <b>Standardabweichung</b> |                   | 0,016                            | 0,031                      |

In Tabelle 8 stellt sich dar, dass der überwiegende Teil der Probanden bisher nicht vitaminsubstituiert war. Bezüglich der Mittelwerte von Lutein und Zeaxanthin im Blutserum der Probanden erkennt man, dass bei den substituierten Probanden, insbesondere beim Lutein, deutlich höhere Werte vorliegen.

### ***3.2 Faktoren mit Einfluss auf den Lutein-/ Zeaxanthinspiegel/ Varianzanalysen***

#### **3.2.1 Stetig verteilte Faktoren**

Wir untersuchten weiter, welche der uns zur Verfügung stehenden Faktoren einen Einfluss auf die Höhe und Verteilung der Lutein- bzw. Zeaxanthinwerte in der Studienbevölkerung hatten.

Im nächsten Schritt analysierten wir dann, welche Faktoren mit den Serumspiegeln von Lutein bzw. Zeaxanthin korreliert waren. Zur Beurteilung des statistischen Zusammenhanges verwendeten wir Pearson's Korrelationskoeffizienten. Dieser wurde nur in der Gruppe der nicht-substituierten Probanden berechnet, da substituierte Personen aufgrund ihres durch die Nahrungsergänzung erhöhten Lutein- und Zeaxanthinspiegels das Ergebnis verzerren.

Tabelle 9:

**Zusammenhang zwischen Lutein- und Zeaxanthinspiegeln und verschiedenen anthropometrischen und physiologischen Variablen**

**Pearson Korrelationskoeffizient**

**(bei nicht substituierten Probanden)**

|                             | <b>Alter</b> | <b>HDL</b> | <b>LDL</b> | <b>BMI</b> | <b>SBD</b> |
|-----------------------------|--------------|------------|------------|------------|------------|
| <b>Lutein</b>               | -0,09        | 0,18       | 0,13       | -0,23      | -0,05      |
| <b>p-Wert Lutein</b>        | 0,0176       | <0,0001    | 0,0005     | 0,0001     | 0,1676     |
| <b>Zeaxanthin</b>           | -0,07        | 0,11       | 0,11       | -0,14      | -0,03      |
| <b>p-Wert Zeaxanthin</b>    | 0,0651       | 0,0024     | 0,0018     | 0,0002     | 0,4465     |
| <b>Probanden mit Angabe</b> | 768          | 768        | 757        | 768        | 741        |

HDL: High Density Lipoprotein

LDL: Low Density Lipoprotein

BMI: Body-Mass-Index

SBD: systolischer Blutdruck

Darüber hinaus führten wir die Berechnung des Pearson Korrelationskoeffizienten auf der Basis der logarithmierten Lutein- und Zeaxanthinwerte durch, um eine unregelmäßige Verteilung der Werte statistisch auszugleichen. Hierbei ergab sich noch eine etwas stärkere Beziehung zwischen den Lutein- und Zeaxanthinwerten und den Parametern HDL, LDL und BMI. Der Pearson Korrelationskoeffizient zwischen Luteinwert und HDL beträgt auf der Basis von logarithmierten Werten 0,258, auf der Basis von nicht logarithmierten Werten 0,183 (Tabellen 9 und 10).

Tabelle 10:

**Zusammenhang zwischen Lutein- und Zeaxanthinspiegeln und verschiedenen anthropometrischen und physiologischen Variablen**

**Pearson Korrelationskoeffizient für logarithmierte Werte von Lutein und Zeaxanthin im Serum (bei nicht-substituierten Probanden)**

|                             | <b>Alter</b> | <b>HDL</b> | <b>LDL</b> | <b>BMI</b> | <b>SBD</b> |
|-----------------------------|--------------|------------|------------|------------|------------|
| <b>lut_log</b>              | -0,10        | 0,26       | 0,18       | -0,27      | -0,049     |
| <b>p-Wert</b>               | 0,0074       | <0,0001    | <0,0001    | <0,0001    | 0,1903     |
| <b>zea_log</b>              | -0,06        | 0,16       | 0,14       | -0,15      | -0,03      |
| <b>p-Wert</b>               | 0,1018       | <0,0001    | <0,0001    | <0,0001    | 0,4313     |
| <b>Probanden mit Angabe</b> | 768          | 768        | 757        | 768        | 741        |

HDL: High Density Lipoprotein

LDL: Low Density Lipoprotein

BMI: Body-Mass-Index

SBD: systolischer Blutdruck

### **3.2.2. Kategorielle Variablen**

Zur Beurteilung der Auswirkung bestimmter kategorieller Faktoren auf den Lutein- und Zeaxanthinspiegel der Probanden dient die Varianzanalyse (ANOVA). Dargestellt sind die Parameter kardio-vaskuläre Erkrankungen, Diabetes mellitus und das Rauchen. Bei den berücksichtigten Probanden lag keine Vitaminsubstitution vor und die untersuchten Faktoren wurden eigenanamnestisch im Rahmen eines standardisierten Fragebogens erfasst.

### 3.2.2.1 Kardio-vaskuläre Erkrankungen

#### Kardio-vaskuläre Erkrankungen und Luteinspiegel

In der Auswertung der kardio-vaskulären Erkrankungen auf den Luteinspiegel sind 767 Probanden berücksichtigt worden. Sowohl bei den logarithmierten Luteinwerten als auch bei den nicht logarithmierten Luteinwerten liegen in der Gruppe der nicht CVD-Erkrankten höhere Absolutwerte vor (Tabelle 11 und Abbildung 27).

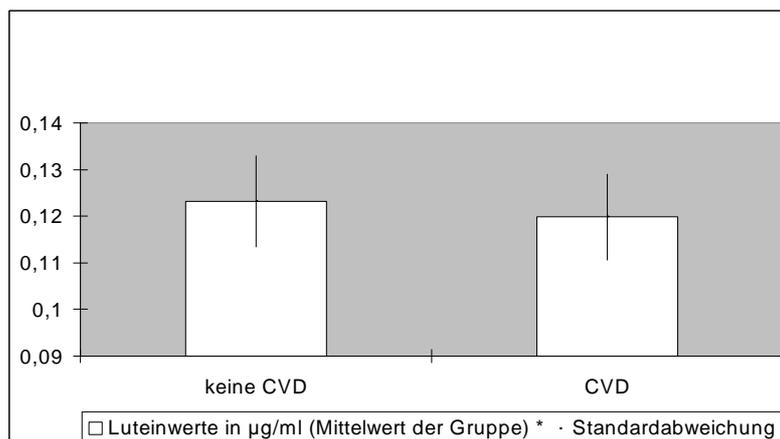
Tabelle 11:

**Der Zusammenhang kardio-vaskulärer Erkrankungen und der Luteinspiegel in µg/ml (bei nicht substituierten Probanden N=767)**

|                                 | keine CVD-Anamnese | CVD-Anamnese | p-Wert |
|---------------------------------|--------------------|--------------|--------|
| <b>Log-Luteinwerte in µg/ml</b> | -1,250             | -1,275       | 0,70   |
| <b>Standardabweichung</b>       | 0,123              | 0,120        |        |

Abbildung 27:

**Lutein- und Zeaxanthinspiegel in µg/ml bei Personen mit und ohne CVD**



## Kardio-vaskuläre Erkrankungen und Zeaxanthinspiegel

Bei der Betrachtung der Assoziation zwischen den kardio-vaskulären Erkrankungen und dem Zeaxanthinspiegel fällt auf, dass in der Gruppe der nicht an einer CVD-Erkrankten die höheren Werte vorliegen (Tabelle 12 und Abbildung 28).

Tabelle 12:

### Der Zusammenhang kardio-vaskulärer Erkrankungen und der Zeaxanthinspiegel in $\mu\text{g/ml}$

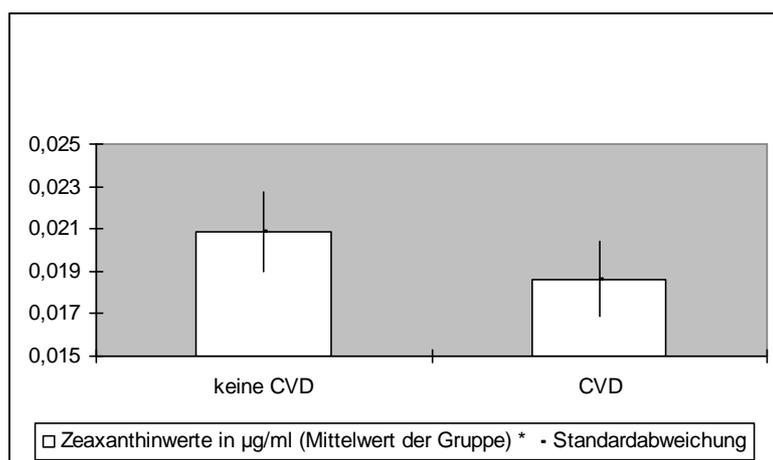
(bei nicht substituierten Probanden N=767)

|   | keine CVD-Anamnese | CVD-Anamnese | p-Wert |
|---|--------------------|--------------|--------|
| Log-Zeaxanthinwerte in $\mu\text{g/ml}$ | -3,075             | -3,149       | 0,31   |
| Standardabweichung                      | 0,021              | 0,019        |        |

Abbildung 28:

### Der Einfluss kardio-vaskulärer Erkrankungen auf den Zeaxanthinspiegel in $\mu\text{g/ml}$

(bei nicht substituierten Probanden N=767)



### 3.2.2.2 Diabetes mellitus

#### Diabetes mellitus und Luteinspiegel

Bei der Bearbeitung des Faktors Diabetes mellitus sind 766 nicht vitaminsubstituierte Personen aufgenommen worden. Die Erkrankung Diabetes mellitus ist mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens eigenanamnestisch erfasst worden. Diabetiker haben sowohl bei den logarithmierten Luteinwerten (Tabelle 13) als auch bei den nicht logarithmierten Werten (Abbildung 29) einen niedrigeren Serumluteinspiegel.

Tabelle 13:

#### Der Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und dem Luteinspiegel in $\mu\text{g/ml}$

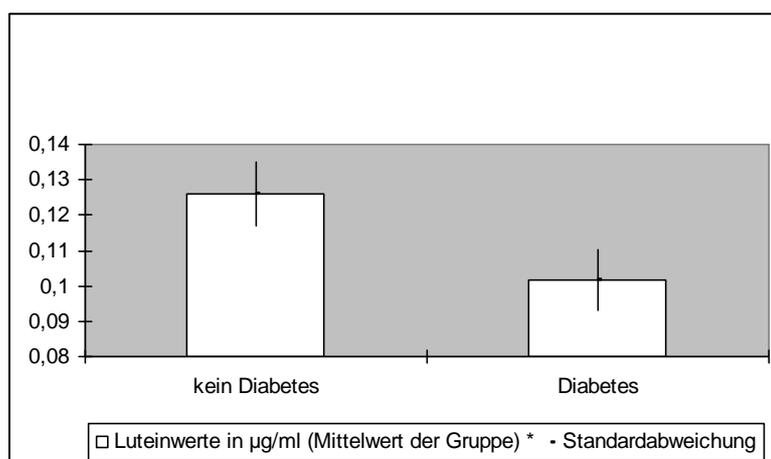
(bei nicht substituierten Probanden N=766)

|                                     | kein Diabetes | Diabetes | p-Wert |
|-------------------------------------|---------------|----------|--------|
| Log-Luteinwerte in $\mu\text{g/ml}$ | -1,225        | -1,440   | 0,0003 |
| Standardabweichung                  | 0,126         | 0,102    |        |

Abbildung 29:

#### Der Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und dem Luteinspiegel in $\mu\text{g/ml}$

(bei nicht substituierten Probanden N=766)



## Diabetes mellitus und Zeaxanthinspiegel

Der Blutserumspiegel von Zeaxanthin wird durch die Erkrankung Diabetes mellitus beeinflusst. Diabetiker haben bei den nicht logarithmierten Zeaxanthinmittelwerten der Gruppe als auch bei den logarithmierten Werten einen niedrigeren Blutspiegel (Tabelle 14 und Abbildung 30).

Tabelle 14:

### Der Einfluss von Diabetes mellitus auf den Zeaxanthinspiegel in $\mu\text{g/ml}$

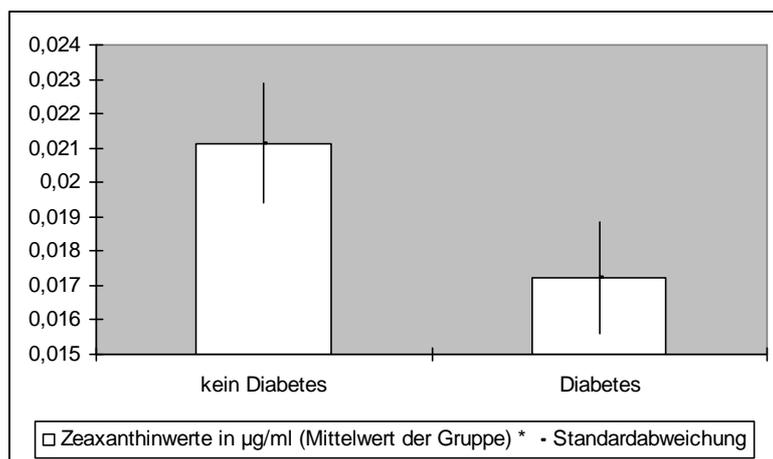
(bei nicht substituierten Probanden N=766)

|   | kein Diabetes | Diabetes | p-Wert |
|---|---------------|----------|--------|
| Log-Zeaxanthinwerte in $\mu\text{g/ml}$ | -3,509        | -3,282   | 0,0008 |
| Standardabweichung                      | 0,021         | 0,017    |        |

Abbildung 30:

### Der Einfluss von Diabetes mellitus auf den Zeaxanthinspiegel in $\mu\text{g/ml}$

(bei nicht substituierten Probanden N=766)



### 3.2.2.3 Rauchen

#### Rauchen und Luteinspiegel

Die Daten bezüglich des Rauchens beruhen auf 767 nicht vitamin-substituierten Probanden und sind durch Befragung der Probanden erhoben worden. Studienteilnehmer, die nie geraucht haben, weisen sowohl bei den logarithmierten Luteinmittelwerten als auch bei den nicht logarithmierten Werten einen höheren Blutserumspiegel auf als Raucher und Ex-Raucher. (Tabelle 15 und Abbildung 31).

Die Gruppe der Ex-Raucher hat allerdings einen niedrigeren Luteinmittelwert als die der Raucher.

Tabelle 15:

#### Der Zusammenhang zwischen dem Rauchen und dem Luteinspiegel in µg/ml

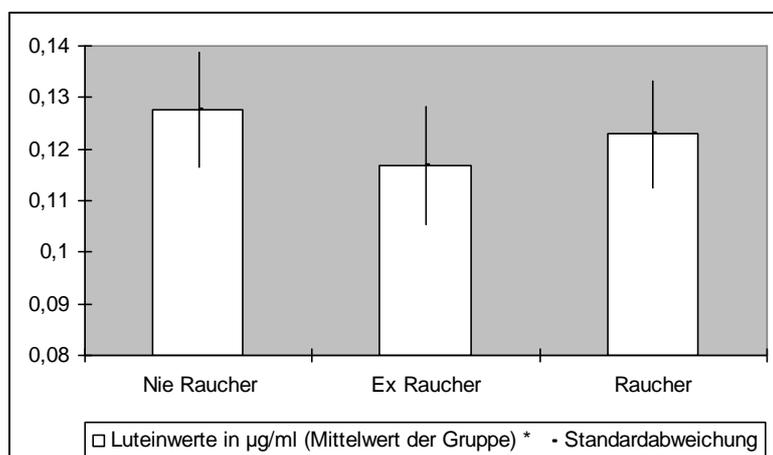
(bei nicht substituierten Probanden N=767)

|                                 | Nie Raucher | Ex Raucher | Raucher | p-Wert Nie vs. Ex | p-Wert Nie vs. Akt. |
|---------------------------------|-------------|------------|---------|-------------------|---------------------|
| <b>Log-Luteinwerte in µg/ml</b> | 1,289       | 1,210      | 1,336   | 0,11              | 0,63                |
| <b>Standardabweichung</b>       | 0,127       | 0,117      | 0,123   |                   |                     |

Abbildung 31:

#### Der Zusammenhang zwischen dem Rauchen und dem Luteinspiegel in µg/ml

(bei nicht substituierten Probanden N=767)



## Rauchen und Zeaxanthinspiegel

Der Blutserumspiegel von Zeaxanthin wird durch das Rauchverhalten mitbestimmt.

Es lässt sich in Tabelle 16 wie auch in Abbildung 32 erkennen, dass Nicht-Raucher sowohl bei logarithmierten Zeaxanthinwerten als auch bei nicht logarithmierten Werten einen höheren Blutspiegel aufweisen als Raucher.

Tabelle 16:

### Der Zusammenhang zwischen dem Rauchen und dem Zeaxanthinspiegel in $\mu\text{g/ml}$

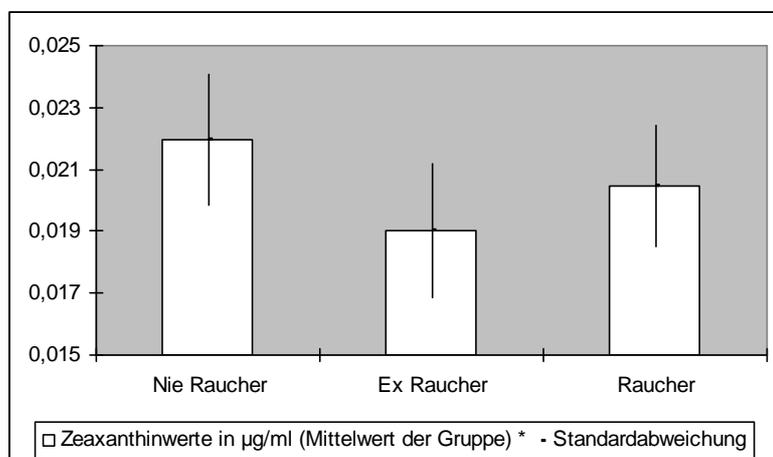
(bei nicht substituierten Probanden N=767)

|   | Nie<br>Raucher | Ex<br>Raucher | Raucher | p-Wert<br>Nie vs. Ex | p-Wert<br>Nie vs.<br>Akt. |
|---|----------------|---------------|---------|----------------------|---------------------------|
| <b>Log-Zeaxanthinwerte<br/>in <math>\mu\text{g/ml}</math></b> | -3,029         | -3,139        | -3,129  | 0,23                 | 0,90                      |
| <b>Standardabweichung</b>                                     | 0,022          | 0,019         | 0,020   |                      |                           |

Abbildung 32:

### Der Zusammenhang zwischen dem Rauchen und dem Zeaxanthinspiegel in $\mu\text{g/ml}$

(bei nicht substituierten Probanden N=767)



### 3.3 Risikofaktoren für eine altersabhängige

#### **Makuladegeneration (potentielle Confounder)**

In den nachfolgenden Analysen wurden die Grundcharakteristika der Probanden der MARS-Studie in Bezug zu ihrem ARM-Stadium dargestellt. Zu diesen Charakteristika gehören das Alter und das Geschlecht der Probanden.

Tabelle 17:

#### **Beschreibung der Grundcharakteristika im Bezug auf die ARM-Stadien**

|  | <b>normal<br/>(N=190)<br/>N (%)</b> | <b>frühe ARM<br/>(N=441)<br/>N (%)</b> | <b>späte ARM<br/>(N=279)<br/>N (%)</b> | <b>P-Wert*</b> |
|--|-------------------------------------|--|--|----------------|
| <b>Mittleres Alter (Jahre)<br/>MW (SD)</b>       | 68,6 ( 5,2)                         | 70,9 ( 5,4)                            | 72,4 ( 5,3)                            | <0,0001        |
| <b>Frauen</b>                                    | 119 (62,6)                          | 273 (61,9)                             | 153 (54,8)                             | 0,116          |
| <b>Raucher Status</b>                            |                                     |  |  |                |
| <b>Niemals</b>                                   | 109 (57,4)                          | 220 (49,9)                             | 123 (44,1)                             | 0,0783         |
| <b>Ehemals</b>                                   | 69 (36,3)                           | 181 (41,0)                             | 129 (46,2)                             |                |
| <b>Aktuell</b>                                   | 12 ( 6,3)                           | 40 ( 9,1)                              | 27 ( 9,7)                              |                |
| <b>Body Mass Index</b>                           |                                     |  |  |                |
| <b>&lt;25 kg/m<sup>2</sup></b>                   | 62 (32,6)                           | 160 (36,3)                             | 58 (20,8)                              | 0,0005         |
| <b>25/29,9 kg/m<sup>2</sup></b>                  | 89 (46,8)                           | 188 (42,6)                             | 153 (54,8)                             |                |
| <b>&gt;30 kg/m<sup>2</sup></b>                   | 39 (20,4)                           | 93 (21,1)                              | 68 (24,2)                              |                |
| <b>HDL-Cholesterin<br/>(Mittelwert in mg/dl)</b> | 66,9 (18,2)                         | 64,7 (18,8)                            | 61,8 (19,5)                            | 0,006          |
| <b>Hypertonie vorhanden</b>                      | 122 (66,0)                          | 332 (76,3)                             | 229 (84,2)                             | <0,0001        |
| <b>Diabetes mellitus</b>                         | 11 ( 5,8)                           | 51 (11,6)                              | 45 (16,1)                              | 0,0029         |
| <b>CVD-Anamnese positiv</b>                      | 13 ( 6,8)                           | 41 ( 9,3)                              | 43 (15,4)                              | 0,0056         |

\* Chi-Quadrat-Test für kategorielle Variablen und Kruskal-Wallis-Test für kontinuierliche Variablen

Aus Tabelle 17 lässt sich ablesen, dass insbesondere ein höheres Lebensalter, der Raucherstatus, der BMI, der Blutdruck und ein Diabetes mellitus sich als Risikofaktoren erwiesen haben.

Tabelle 18:

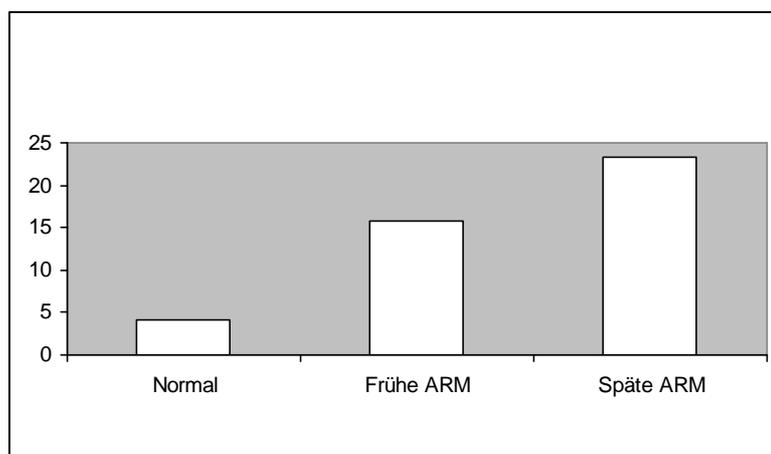
**Anzahl der Lutein- und Zeaxanthinsubstituierten in Bezug auf die ARM-Stadien**

|   | normal<br>(N=190)<br>N (%) | frühe ARM<br>(N=441)<br>N (%) | späte ARM<br>(N=279)<br>N (%) | P-Wert  |
|---|----------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---------|
| <b>Lutein- und/ oder Zeaxanthinsubstitution</b> | 8 ( 4,2)                   | 69 (15,7)                     | 65 (23,3)                     | <0,0001 |

Von den 910 erfassten Probanden gaben 142 Personen an, eine Lutein- und/ oder Zeaxanthinsubstitution durchzuführen. Dies entspricht 15,7% der Studienteilnehmer. In der Gruppe der Personen mit normalem Augenfundus haben nur 4,2% Nahrungsergänzungsprodukte genommen, in der Gruppe mit später ARM hingegen 23,3%.

Abbildung 33:

**Anteil (%) der Vitaminsubstituierten nach ARM-Stadien**



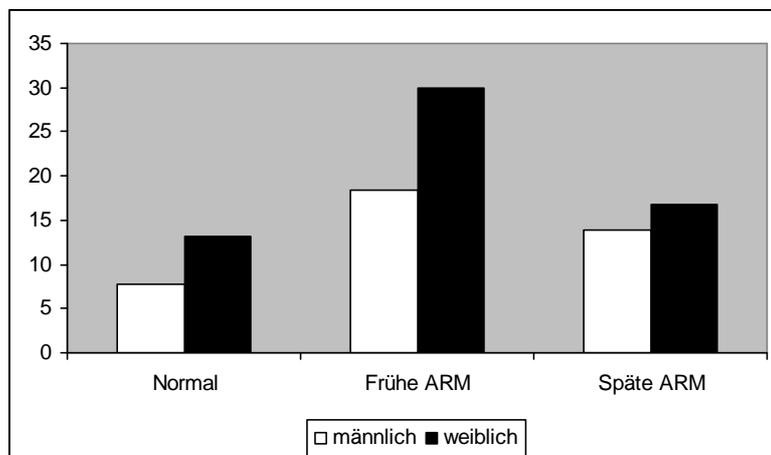
Vor der Betrachtung der verschiedenen Parameter, die gegebenenfalls die Entstehung oder Progredienz der altersabhängigen Makuladegeneration beeinflussen, hier zunächst noch einmal die Stadienverteilung der Studienpopulation.

Bei etwa der Hälfte der Probanden liegt das Stadium einer frühen ARM vor, 30,7% leiden unter einer späten AMD und bei 20,8% liegt ein Normalbefund vor (Abbildung 26).

Als mögliche Risikofaktoren für die Erkrankung an einer altersabhängigen Makuladegeneration sind im Weiteren die Geschlechtsverteilung, der Raucherstatus und der Body- Mass- Index dargestellt.

Abbildung 34:

**Geschlechtsverteilung der ARM-Stadien  
(jeweils % aller Studienteilnehmer)**

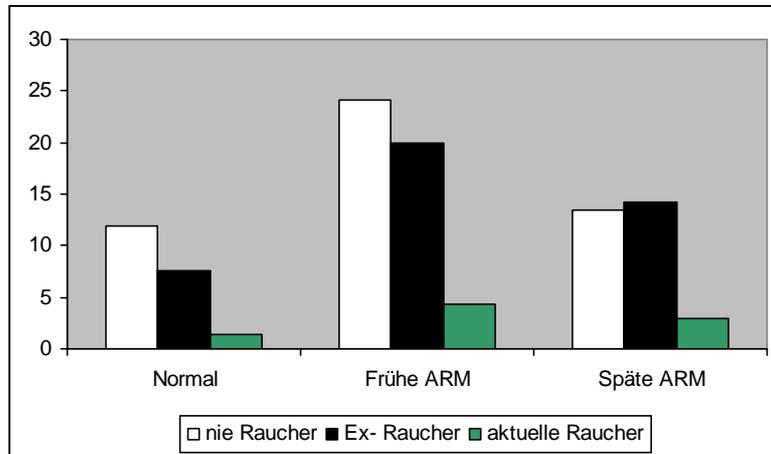


In allen drei Erkrankungsstadien überwiegt das weibliche Geschlecht, wobei eine besondere Gewichtung in einem bestimmten Erkrankungsstadium nicht erkennbar ist.

Abbildung 35:

**Raucherstatus und ARM-Stadien**

(jeweils % aller Studienteilnehmer)

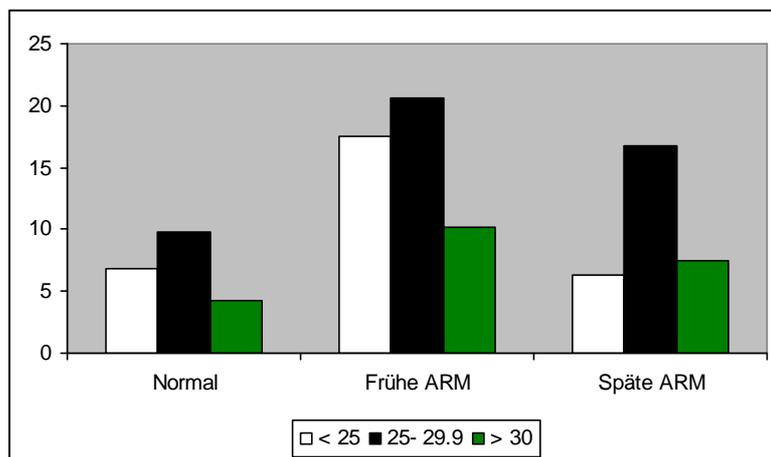


Bei der Betrachtung des Raucherstatus und der ARM- Stadien ist auffällig, dass der Anteil der Ex- Raucher und insbesondere auch der Raucher mit Fortschreiten der Erkrankung kontinuierlich steigt.

Abbildung 36:

**Body-Mass-Index und ARM-Stadien**

(jeweils % aller Studienteilnehmer)



Die Verteilung der BMI- Gruppen auf die ARM- Stadien ist relativ homogen, allerdings ist der Anteil der Übergewichtigen mit einem BMI >30 in der Gruppe der späten ARM relativ am größten.

### 3.4 Zusammenhangsanalysen von Lutein- und Zeaxanthinspiegel und ARM-Stadien

In den folgenden Tabellen sind die Median-Werte von Lutein und Zeaxanthin differenziert nach dem Erkrankungsstadium und dem Supplementationsstatus dargestellt.

Tabelle 19:

**ARM-Stadium und Blutserumkonzentration von Lutein in µg/ml (Median, IQA = Interquartilsabstand), getrennt nach Probanden ohne und mit Substitution**

|                  | keine Lutein- und/oder Zeaxanthin Substitution |                     | mit Lutein-und/oder Zeaxanthin Substitution |                     | p-Wert  |
|------------------|--|---------------------|---|---------------------|---------|
|                  | N  | Median (IQA)        | N   | Median (IQA)        |         |
| <b>Normal</b>    | 182  | 0,111 (0,076-0,152) | 8   | 0,232 (0,138-0,360) | 0,002   |
| <b>Frühe ARM</b> | 372  | 0,106 (0,074-0,147) | 69  | 0,237 (0,160-0,355) | <0,0001 |
| <b>Späte ARM</b> | 216  | 0,103 (0,070-0,140) | 65  | 0,251 (0,131-0,361) | <0,0001 |

Der Medianwert vom Lutein nimmt in der Gruppe der nicht supplementierten Probanden mit zunehmendem Erkrankungsstadium ab. In der Gruppe der supplementierten Probanden nimmt der Medianwert mit zunehmendem Erkrankungsstadium hingegen zu.

### 3.5 Multivariate Regressionsanalysen

In der Gruppe der nicht substituierten Probanden lag der Zeaxanthinspiegel insgesamt und in allen drei Untergruppen unter dem Wert der vergleichbaren substituierten Gruppe. In der Abfolge normaler Fundus/ frühe ARM/ späte ARM sank der Zeaxanthinspiegel kontinuierlich. In der Probandengruppe der mit Lutein- und/oder Zeaxanthin supplementierten Personen ist der beschriebene Verlauf in dieser Form nicht zu erkennen.

In einem letzten Schritt untersuchten wir, ob sich die Struktur der Beziehung zwischen den Serumspiegeln von Lutein und Zeaxanthin sowie den Stadien der ARM durch Berücksichtigung der wesentlichen Confounder veränderte. Dazu führten wir in einer multiplen linearen Regression eine statistische Kontrolle auf die wesentlichen Risikofaktoren der vorhergegangenen Analyseschritte durch.

Tabelle 20:

**ARM-Stadium und Blutserumkonzentration von Zeaxanthin in µg/ml (Median, IQA = Interquartilsabstand), getrennt nach Probanden ohne und mit Substitution)**

|                  | keine Lutein- und/oder Zeaxanthin Substitution |                     | mit Lutein-und/oder Zeaxanthin Substitution |                     | p-Wert  |
|------------------|--|---------------------|---|---------------------|---------|
|                  | N  | Median (IQA)        | N   | Median (IQA)        |         |
| <b>Normal</b>    | 182  | 0,018 (0,012-0,024) | 8   | 0,026 (0,021-0,030) | 0,053   |
| <b>Frühe ARM</b> | 372  | 0,017 (0,012-0,025) | 69  | 0,022 (0,014-0,031) | 0,002   |
| <b>Späte ARM</b> | 216  | 0,016 (0,099-0,025) | 65  | 0,023 (0,017-0,037) | <0,0001 |

Tabelle 21:

**Adjustierte Mittelwerte der Lutein- und Zeaxanthinspiegel für nicht-substituierte Probanden, adjustiert für Geschlecht, Alter, Raucherstatus, BMI und HDL- Cholesterin (SE= standard errors).**

|                   | Normal     |        | Frühe ARM  |        | *   | Späte ARM  |        | **   |
|-------------------|------------|--------|------------|--------|-----|------------|--------|------|
|                   | Mittelwert | SE     | Mittelwert | SE     |     | Mittelwert | SE     |      |
| <b>Lutein</b>     |            |        |            |        |     |            |        |      |
| in µg/ml          | 0.124      | 0.006  | 0.112      | 0.004  | *   | 0.131      | 0.006  | **   |
| <b>Zeaxanthin</b> |            |        |            |        |     |            |        |      |
| in µg/ml          | 0.019      | 0.0012 | 0.020      | 0.0008 | *** | 0.022      | 0.0011 | **** |

\* p-Wert: 0,38

\*\* p-Wert: 0,39

\*\*\* p-Wert: 0,41

\*\*\*\* p-Wert: 0,08

Aus Tabelle 21 lässt sich ablesen, dass nach Adjustierung der Mittelwerte der Luteinwert vom Normalbefund zur späten AMD sich nicht gleichmäßig verändert. Man hätte erwartet, dass dieser mit zunehmendem Erkrankungsstadium abnimmt, er nimmt aber nur zum Stadium der frühen AMD ab und dann zum Stadium der späten AMD wieder zu. Beim Zeaxanthinwert ergibt sich eine kontinuierliche Zunahme mit Fortschreiten der Erkrankung.

## 4. Diskussion

Durch diese Arbeit im Rahmen der „Münsteraner Altern und Retina Studie (MARS)“ ist die Frage, inwieweit ein Zusammenhang zwischen der Konzentration von Lutein und Zeaxanthin im Blutserum und der Prävalenz von altersabhängiger Makulopathie bzw. Makuladegeneration besteht, untersucht worden.

In der Gruppe der mit Lutein und/oder Zeaxanthin substituierten Studienteilnehmer war der Medianwert der Blutserumspiegel dieser Carotenoide signifikant höher im Vergleich zur Gruppe der nicht mit Lutein und/oder Zeaxanthin substituierten Personen. In der Gruppe der nicht substituierten Studienteilnehmer findet sich ein kontinuierlich abnehmender Blutserumspiegel von Lutein und Zeaxanthin in Korrelation mit dem Fortschreiten der altersabhängigen Makuladegeneration. Dies gilt allerdings nur für die nicht adjustierten Mittelwerte. Nach der Adjustierung für die Faktoren Geschlecht, Alter, Raucherstatus, BMI und HDL-Cholesterin stellen sich die Blutserummittelwerte anders dar. Hierbei nimmt der Luteinwert vom Normalbefund zur frühen ARM ab, zur späten ARM liegt er höher als bei den beiden anderen Erkrankungsstadien. Der Zeaxanthinwert erhöht sich kontinuierlich mit dem Fortschreiten der AMD.

Die altersabhängige Makuladegeneration stellt die häufigste Ursache in den Industrienationen dar, die zu einer Erblindung führt. Frühmanifestationen der Erkrankung führen häufig nur zu geringen Sehstörungen, während die Spätmanifestationen mit choroidalen Neovaskularisationen (CNV) oder geographischen Atrophien des retinalen Pigmentepithels (GA) ein wesentliches Nachlassen des Sehvermögens bedingen. Weder die Pathogenese der Erkrankung noch die Faktoren, die zu einem Fortschreiten führen, sind zum heutigen Zeitpunkt wirklich verstanden. Studien legen nahe, dass es sich um eine multifaktorielle Erkrankung handelt. Sowohl genetische Aspekte und verschiedene Umweltfaktoren als auch insbesondere die lebenslange kumulative Lichtschädigung und der oxidative Stress werden als Hauptfaktoren diskutiert. Die kumulative Schädigung der Photorezeptoren und

des retinalen Pigmentepithels durch lebenslangen Lichteinfluss wurde in verschiedenen experimentellen Studien belegt (44, 74). Diese Ergebnisse wurden zwar durch einige, aber nicht durch alle deskriptiven Studien gestützt (11, 62, 71).

Dabei muss berücksichtigt werden, dass die natürliche Belichtungsdauer und insbesondere die Belichtungsintensität nur sehr schwierig zu erfassen sind. Der Schädigungsmechanismus der Netzhaut wird im oxidativen Stress vermutet. Dies lässt sich anhand von Tierversuchen bestätigen. Die Netzhaut von Wachteln zeichnet sich durch gewisse Eigenschaften aus, die denen der menschlichen Retina sehr nahe kommen. Allerdings enthält das Wachtelauge keinen gelben Fleck. Dorey und Mitarbeiter haben in ihrer Untersuchung die Retina von Wachteln gezielt mit weißem Licht bestrahlt (14). Dadurch ließ sich eine erhöhte Anzahl von Apoptosen von Photorezeptoren registrieren, die ein morphologisches Korrelat des Lichtschadens darstellen. Dabei stellte sich heraus, dass je mehr Zeaxanthin den Tieren substituiert worden war, desto weniger apoptotische Photorezeptoren nach der Lichtexposition vorhanden waren. Im weiteren Verlauf der Studie konnte nachgewiesen werden, dass nicht nur der Effekt des künstlichen Netzhautschadens, sondern auch die natürliche Alterung der Netzhaut der Wachteln durch die Zeaxanthin Substitution verlangsamt werden konnte (14).

Die Netzhaut ist durch einen hohen Anteil an Sauerstoff und einen hohen Anteil an mehrfach ungesättigten Fettsäuren besonders anfällig in Bezug auf oxidativen Stress. Diese Anfälligkeit wird durch den ausgeprägten aeroben Metabolismus noch verstärkt. Die Netzhaut enthält viele antioxidative Enzyme (Glutathione, Superoxid Dismutase, Katalase) und besitzt eine hohe Kapazität zum Abfangen freier Radikale. Diese Enzyme benötigen allerdings ernährungsabhängige Kofaktoren, wie beispielsweise Kupfer und Zink.

Im Weiteren die Darstellung einiger Studien, die die diätetische Zufuhr von Carotenoiden als Determinante für die Entstehung einer AMD untersucht haben. Die Ergebnisse der Age Related Eye Disease Study (AREDS) stellen einen deutlichen Effekt bei Supplementation von Antioxidantien in hoher Dosierung heraus (Vitamin C, Vitamin E, Beta-Carotenoide und Zink).

Den Studienteilnehmern mit verschiedenen Stadien einer AMD wurde entweder eine Placebomedikation oder hohe Dosen von Vitamin E, Vitamin C, Betacarotin, Zink oder eine entsprechende Kombination verabreicht. Für Hochrisikopatienten mit zahlreichen mittleren Drusen, großen Drusen, nichtzentraler geographischer Atrophie oder einseitiger AMD, die sowohl Vitamine als auch Zink eingenommen hatten, zeigte sich nach einem durchschnittlichen follow-up von 6,3 Jahren die deutlichste Reduktion des Risikos an einer fortgeschrittenen AMD zu erkranken (1). Um den Einfluß der Carotenoid Substitution auf das makuläre Pigment in vivo zu untersuchen wurden Affen von Malinow und Mitarbeitern über 5 Jahre mit einem carotenoidfreien Futter ernährt (38). Danach ließ sich zunächst eine Reduzierung des Carotenoidspiegels im Blutserum feststellen. Mit einer gewissen Latenzzeit verschwand auch der gelbe Fleck bei den Affen und es entwickelten sich verstärkt Drusen, die als etwaiger Vorbote einer AMD interpretiert werden können.

Allerdings muss man kritisch anmerken, dass die Übertragung der Ergebnisse auf den Menschen, dadurch erschwert ist, dass die Anzahl der zur Verfügung stehenden Tierarten minimiert ist, da bisher nur bei Affen ein gelber Fleck in der Retina gefunden wurde. Der eindeutige Beweis für die Hypothese des oxidativen Stresses fehlt aber bis zum heutigen Zeitpunkt. Das makuläre Pigment, Lutein und Zeaxanthin, wird als Schutzfaktor gegen oxidative Schäden an der Netzhaut betrachtet.

Im Weiteren eine Darstellung der epidemiologischen Studien, die den Blutserumspiegel von Lutein und Zeaxanthin als Determinanten für die Entstehung einer AMD untersucht haben. Es wurde gezeigt, dass das makuläre Pigment von der Ernährung abhängig ist und dass eine Korrelation von Lutein und Zeaxanthin im Blutserumspiegel und dem Vorhandensein in der Netzhaut besteht (2). Das makuläre Pigment variiert erheblich zwischen verschiedenen Menschen (66). Einige beobachtende epidemiologische Studien zeigten ein vermindertes Risiko an einer AMD zu erkranken bei Personen mit einer höheren Blutserumkonzentration von Lutein und Zeaxanthin oder einer nahrungsbedingten erhöhten Aufnahme. Anderen epidemiologischen Studien

gelang der Nachweis eines solchen protektiven Effektes hingegen nicht. Bezüglich der Lutein- und Zeaxanthinblutserumkonzentration berichteten Gale et al. eine statistisch signifikante Korrelation zwischen der Plasmakonzentration von Zeaxanthin und dem Risiko von ARM in einer Arbeit mit 380 Männern und Frauen im Alter von 66 bis 75 Jahren aus Sheffield (England) (19). Nachdem die Ergebnisse für das Alter der Probanden und anderer Risikofaktoren adjustiert wurden, hatten Personen mit dem niedrigsten Plasmaspiegel von Zeaxanthin ein zweifach erhöhtes Risiko an einer ARM zu erkranken im Vergleich zu den Personen mit dem höchsten Plasmaspiegel. Eine große Fall-Kontroll-Studie, durchgeführt von der Eye Disease Case Control Study Group (EDCCS), vergleicht die Blutserumwerte von 421 nüchternen Patienten mit einer neovaskulären AMD und 615 Kontrollen. Bei den Probanden mit einer Lutein-/ Zeaxanthinkonzentration  $> 0.67\mu\text{mol/l}$  war die Wahrscheinlichkeit an einer choroidalen Neovaskularisation zu erkranken um 70% niedriger als bei Probanden mit einer Konzentration  $< 0.25\mu\text{mol/l}$  (64). Im Gegensatz dazu wurde in der dritten National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) keine Korrelation zwischen niedrigen Lutein- und Zeaxanthinblutserumspiegeln und einem erhöhten Risiko an einer frühen oder späten ARM zu erkranken festgestellt. Im Rahmen dieser Studie wurden achttausend Personen über dem vierzigsten Lebensjahr erfasst (39).

Marles-Perlmann et al. untersuchten anhand einer separaten Fall-Kontroll-Studie unter Einschluss der Kohorte der Beaver Dam Eye Studie die Beziehung zwischen der Blutserumkonzentration von Lutein und Zeaxanthin und dem Auftreten der ARM. Die Fälle der Studie beinhalteten eine Anzahl mit Veränderungen des retinalen Pigmentepithels und mit dem Vorhandensein von weichen Drusen ( $n=127$ ), einer geographischen Atrophie ( $n=9$ ) oder choroidalen Neovaskularisationen ( $n=31$ ). Eine gleiche Anzahl an Kontrollen (167 Augenpaare) wurde unter den Studienteilnehmern mit normalem Augenfundus unter Berücksichtigung des Alters, Geschlechts und des aktuellen Raucherstatus zusammengestellt. Dabei ließ sich nach Adjustierung des Blutserumcholesterinspiegels, der Aufnahme von Supplementen eingeschlossen Zink, Vitamin C, Vitamin E und Bier keine Korrelation zwischen

den Blutserumspiegeln von Lutein und Zeaxanthin und dem Vorhandensein einer ARM beobachten (39). Bezüglich der ernährungsbedingten Aufnahme von makulären Carotenoiden und dem Risiko an einer ARM zu erkranken, muss man festhalten, dass die epidemiologischen Ergebnisse insgesamt inkonsistent sind (10, 15, 39, 40, 55, 58, 68).

In Kenntnis der retinalen morphologischen Veränderungen betrieben Beatty et al. eine spezifische Studie ausschließlich mit Personen, die an einer einseitigen neovaskulären AMD erkrankt sind. Mit der heterochromatischen Flacker Photometrie (HFP) wurde gezeigt, dass Studienteilnehmer mit altersabhängiger Makuladegeneration auf einem Auge nur einen niedrigen Spiegel an makulärem Pigment auch in dem kontralateralen Auge besaßen, verglichen mit gesunden Kontrollpersonen ohne AMD (2). In einer Fall-Kontroll-Studie wurden 56 erkrankte Augen mit später ARM und 56 gesunde Augen, die als Kontrollen fungierten, verglichen. Dabei wurde festgestellt, dass die Konzentration von Lutein und Zeaxanthin in konzentrischen Regionen, deren Mittelpunkt die Fovea darstellt, bei an AMD Erkrankten signifikant niedriger war als bei den gesunden Kontrollen. Dies impliziert eine inverse Assoziation zwischen dem Risiko an einer AMD zu erkranken und der Konzentration von Lutein und Zeaxanthin in der Retina (6).

In der Münsteraner Altern und Retina Studie gaben 15,6% der Studienteilnehmer an, regelmäßig Lutein und/ oder Zeaxanthin zu supplementieren. Hierbei wurde eine zunehmende Zahl an Personen, die Carotenoide supplementierten, während der Rekrutierung der MARS-Probanden von Juni 2001 bis Oktober 2003 beobachtet. Die Lutein und Zeaxanthin Supplementation nimmt in der Studienpopulation der Münsteraner Altern und Retina Studie signifikant mit zunehmendem Erkrankungsstadium zu. Die höchste Luteinkonzentration im Blutserum wurde bei Patienten mit einer späten ARM und einer regelmäßigen Carotenoid- Supplementation festgestellt.

### **Fehlerquellen/ Schwächen der eigenen Studie:**

Bei der Diskussion der Ergebnisse müssen auch einige limitierende Aspekte der Münsteraner Altern und Retina Studie bedacht werden.

Bei der Münsteraner Altern und Retina Studie handelt es sich um eine Querschnittsstudie. Dieses Studiendesign ermöglicht es, eine Outcome-Variable (in diesem Fall die verschiedenen ARM- Stadien der Probanden) mit einer zweiten Variablen (der jeweiligen Lutein- und Zeaxanthinkonzentration) zu vergleichen und eine Beziehung zwischen diesen zu beschreiben.

Dabei ist die Kausalität zwischen diesen beiden Variablen aufgrund der in einer Querschnittsstudie unbekanntem zeitlichen Beziehung aber nicht abschließend zu beantworten. Die teilnehmenden Probanden kamen aus verschiedenen Augenarztpraxen in Westfalen, was sich unter Umständen durch die lokal beschränkte Erfassung von Probanden negativ auswirken könnte. Allerdings rekrutierte sich ein Teil der Kontrollprobanden mit normalem Augenfundus aus Familienmitgliedern und Freunden der erkrankten Personen. Dadurch lagen bei den Studienteilnehmern sehr ähnliche Lebensumstände vor und unter anderem wird die Frage der Genetik eventuell ungünstig beeinflusst. Zur Bestimmung des Blutserumspiegels von Lutein und Zeaxanthin wurde den Probanden Blut abgenommen. Die untersuchten Lutein- und Zeaxanthinkonzentrationen im Blutserum können lediglich indirekt Informationen über das makuläre Pigment im Auge liefern. Carotenoidkonzentrationen im Blutserum geben Auskunft über die nahrungsbedingte Aufnahme in einer relativ kurzen Zeitachse. Das makuläre Pigment hingegen hat eine wesentlich längere Speicherzeit für Lutein und Zeaxanthin. Des Weiteren gestaltete es sich schwierig, anamnestisch präzise Informationen über die Lutein- und Zeaxanthinsubstitution zu gewinnen, um Störfaktoren in der statistischen Auswertung zu vermeiden. Aufgrund dessen lässt sich eine fehlerhafte Information nicht grundsätzlich ausschließen. Dies hätte zur Folge, dass falsche Informationen in die statistische Auswertung einfließen.

## **5. Fazit/ Schlussfolgerung**

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass im Rahmen dieses Abschnittes der Münsteraner Altern und Retina Studie (MARS) keine signifikante Korrelation zwischen dem Blutserumspiegel von Lutein und Zeaxanthin und der Prävalenz von altersabhängiger Makulopathie bzw. Makuladegeneration besteht.

Die Vermutung, dass eine Lutein und/oder Zeaxanthin Substitution vor einer Erkrankung an einer altersabhängigen Makuladegeneration schützt oder das Fortschreiten verhindert, erscheint biologisch schlüssig. Der wissenschaftliche Beweis hingegen fehlt bisher. Um diese Hypothese zu belegen, bedarf es longitudinaler Studientypen und klinischer Studien.

## 6. Literaturverzeichnis

1. AREDS Report no.8: A randomised, placebo-controlled, clinical trial of high dose supplementation with vitamins C und E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss.  
Arch Ophthalmol 2001, 119:1417-1436
2. Beatty S, Murray IJ, Henson DB, Carden D, Koh H, Boulton ME: Macular pigment and risk for age-related macular degeneration in subjects from a Northern European population.  
Invest Ophthalmol Vis Sci 2001, 439-446
3. Beatty S, Nolan J, Kavanagh H, O`Donovan O: Macular pigment optical density and its relationship with serum and dietary levels of lutein and zeaxanthin  
Arch Biochem Biophys 2004, 70-76
4. Berendschot TT, Goldbohm RA, Klopping WA, van-de-Kraats J, van-Norel J, van-Norren D: Influence of lutein supplementation on macular pigment, assessed with two objective techniques.  
Invest Ophthalmol Vis Sci 2000, 3322-3326
5. Bone RA, Landrum JT, Dixon Z, Chen Y, Llerena CM: Lutein and zeaxanthin in the eyes, serum and diet of human subjects.  
Exp Eye Res 2000, 239-245

6. Bone RA, Landrum JT, Mayne ST, Gomez CM, Tibor SE, Twaroska EE: Macular pigment in donor eyes with and without AMD: a case-control study.  
Invest Ophthalmol Vis Sci 2001, 235-240
7. Bressler NM et al : Five-year incidence and disappearance of drusen and retinal pigment epithelial abnormalities. Waterman study.  
Arch ophthalmol 1995, 113:301-308
8. Broekmanns WM, Berenschot TT, Klopping-Ketelaars IA, de Vries AJ, Goldbohm RA, Tijburg LB, Kardinaal AF, van Poppel G: Macular pigment density in relation to serum and adipose tissue concentrations of lutein and serum concentrations of zeaxanthin.  
Am J Clin Nutr 2002, 595-603
9. Casswell AG, Kohen D, Bird AC:  
Retinal pigment epithelial detachments in the elderly: classification and outcome.  
Br J Ophthalmol. 1985, 69:397-403
10. Cho E, Seddon JM, Rosner B, Willet WC, Hankinson SE:  
Prospective study of intake of fruits, vegetables, vitamins and carotenoids and risk of age-related maculopathy.  
Arch Ophthalmol 2004, 883-892
11. Cruickshanks KJ, Klein R, Klein BE: Sunlight and age-related macular degeneration. The Beaver Dam Eye Study.  
Arch Ophthalmol 1993, 111: 514-518

12. Dasch et al: Assoziation zwischen klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren und altersabhängiger Makulopathie (ARM)  
Ophthalmologie 2005, 102:1057-1063
13. de Jong Paulus T. V. M: Age-related macular degeneration, mechanism of disease  
N Engl J Med 2006, 355:1474-1485
14. Dorey CK, Tovoda Y, Thomson L, Garnett KM, Sapunzatkis M, Craft N, Nichols C, Cheng K: Light induced photoreceptor apoptosis is correlated with dietary and retinal levels of 3 R, 3` R-zeaxanthin, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci 1997, 38 (Suppl.): 355
15. Evans JR: Risk factors for age-related macular degeneration.  
Prog Retin Eye Res 2004, 20:227-2253
16. Flood V, Smith W, Wang JJ, Manzi F, Webb K, Mitchell P: Dietary antioxidant intake and incidence of early age-related maculopathie. The Blue Mountains Eye Study.  
Ophthalmology 2002, 2272-2278
17. Friedman E: Choroidal blood flow. Pressure-flow Relationships.  
Arch Ophthalmol 1970, 83:95-99
18. Friedman E: The role of the atherosclerotic process in the pathogenesis of age-related macular degeneration.  
Am J Ophthalmol 2000, 130:658-663

19. Gale CR, Hall NF, Philipps DI, Martyn CN: Lutein und Zeaxanthin status and risk of age-related macular degeneration  
Invest Ophthalmol Vis Sci 2003, 2461-2465
20. Gass JD: Pathogenesis of disciform detachment of the neuroepithelium.  
Am J Ophthalmol 1963, 1-139
21. Gass JDM, Jallow S, Davis B: Adult vitelliform macular detachment occurring in patients with basal laminar drusen.  
Am J Ophthalmol 1985, 99:445-459
22. Grehn Franz: Augenheilkunde, 29. Auflage, 2005, Springer
23. Heiba IM, Elston RC, Klein BE, Klein R:  
Sibling correlations and segregation analysis of age-related maculopathy:  
The Beaver Dam Eye Study.  
Genet Epidemiol 1994, 11:51-67
24. Holz, Pauleikhoff, Spaide, Bird: Altersabhängige Makuladegeneration,  
2. Auflage, 2003, Springer
25. Holz FG et al: Decreasing stromal iris pigmentation as a risk factor for age-related macular degeneration.  
Am J Ophthalmol 1994, 117:19-23
26. Holz FG, Wolfensberger TJ, Piguet B, Gross-Jendroska B, Wells JA, Minassian DC, Chisholm IH, Bird AC:  
Bilateral macular drusen in age-related macular degeneration: prognosis and risk factors  
Ophthalmology 1994, 101:1522-1528

27. Hutchinson J, Tay W: Symmetrical central chorio-retinal disease occurring in senile persons.  
R London Ophthalmol Hosp Rep 1975, 83:275-285
  
28. Hyman L et al:  
Senile macular degeneration:  
a case-control study.  
Am J Epidemiol 1983, 118: 213-227
  
29. Hyman L et al: Hypertension, cardiovascular disease, and age-related macular degeneration. Age-Related Macular Degeneration Risk Factors Group.  
Arch Ophthalmol 2000, 118:351-358
  
30. Kanski, Klinische Ophthalmologie, 5. Auflage, 2004, Urban und Fischer
  
31. Klaver CC et al: Incidence and progression rates of age-related maculopathie: the Rotterdam Study.  
Invest Ophthalmol Vis Sci 2001, 42:2237-2241
  
32. Klein R, Klein BE, Franke T: The relationship of cardiovascular disease and its risk factors to age-related maculopathy.  
The Beaver Dam Eye Study.  
Ophthalmology 1993, 100 :406-414
  
33. Klein R et al : The five-year incidence and progression of age-related maculopathie: the Beaver Dam Eye Study.  
Ophthalmology 1997, 104:7-21

34. Klein R, Klein BE, Tomany SC, Meuer SM, Huang GH:  
Ten year incidence and progression of age-related maculopathy:  
The Beaver Dam Eye Study.  
Ophthalmology 2002, 109:1767-1779
35. Kohner EM, Patel V, Rassam SM: Role of blood flow and impaired  
autoregulation in the pathogenesis of diabetic retinopathy,  
Diabetes 1995, 44:603-607
36. Kornzweig AL: Changes in the choriokapillaris associated  
with senile macular degeneration.  
Ann Ophthalmol 1977, 9:759-762
37. Leeuwen R van, Klaver CC, Vingerling JR, Hofman A,  
Jong PT de: The risk and natural course of age-related  
maculopathy:  
follow-up at 6 ½ years in the Rotterdam study.  
Arch Ophthalmol 2003, 519-526
38. Malinow MR, Feeney-Burns L, Peterson LH, Klein M, Neuringer M:  
Diet-related macular anomalies in monkeys,  
Invest. Ophthalmol. Vis. Sci 1980, 19: 857-863
39. Mares-Perlman JA, Brady WE, Klein R, Klein BE, Bowen P,  
Stacewicz Sapuntzakis M, Palta M: Serum antioxidants and  
age-related macular degeneration in a population-based  
case-control study.  
Arch Ophthalmol 1995, 1518-1523

40. Mares-Perlman JA, Klein R, Klein BE, Greger JL, Brady WE, Palta M, Ritter LL: Association of zinc and antioxidant nutrients with age-related maculopathy  
Arch Ophthalmol 1996, 991-997
41. Mares-Perlman JA, Fisher AI, Klein R, Palta M, Block G, Millen AE, Wright JD: Lutein und Zeaxanthin in the diet and serum and their relation to age-related maculopathy in the third national health and nutrition examination survey  
Am J Epidemiol 2001, 424-432
42. Mozaffarieh M, Sacu S, Wedrich A: The role of the carotenoids, lutein and zeaxanthin, in protecting against age-related macular degeneration: A review based on controversial evidence,  
Nutrition Journal 2003, 2:20
43. Müller H : Die tägliche Aufnahme von Carotenoiden (Carotine und Xanthophylle) aus Gesamtnahrungsproben und die Carotenoidgehalte ausgewählter Gemüse- und Obstarten  
Z Ernährungswiss 1996, 35:45-50
44. Noell WK, Walter VS, Kang BS, Berman S: Retinal Damage by light in rats.  
Invest Ophthalmol 1966, 450-473
45. Oslen J.A.: Carotenoids: In Shils M.E., Olson J.A., Shike M., Ross A.C. (eds): Modern Nutrition in Health and Disease. 9.Auflage, Williams and Wilkens, Baltimore 1999, 525-541
46. Pauleikhoff D, Barondes MJ, Minessian D, Chisholm IH, Bird AC: Drusen as risk factors in age-related macular disease.  
Am J Ophthalmol 1990, 109:211-217

47. Pollack A et al: Age-related macular degeneration after extracapsular cataract extraction with intraocular lens implantation.  
Ophthalmology 1996, 103:1546-1554
48. Pryor WA et al: The radicals in cigarette tar: their nature and suggested physiological implications.  
Science 1983, 220:425-427
49. Ritter LL et al: Alcohol use and age-related maculopathy in the Beaver Dam Eye Study  
Am J Ophthalmol 1995, 120:190-196
50. Rosenberg T, Klie F: The Incidence of registered blindness caused by age-related macular degeneration.  
Acta Ophthalmol Scand 1996, 74:399-402
51. Schalch W: Lutein und Zeaxanthin, die Carotenoide des gelben Flecks in der Netzhaut des menschlichen Auges  
Ernährung/ Nutrition 1999, 23:2
52. Schectman G, Byrd JC, Gruchow HW:  
The influence of smoking on vitamin C status in adults.  
Am J Public Health 1989, 79:158-162
53. Scholl H P N, Weber B H F, Nöthen M M, Wienker T, Holz F G:  
Y402H- Polymorphismus im Komplementfaktor H und altersabhängige Makuladegeneration (AMD)  
Der Ophthalmologe 2005, 102: 1029-1035
54. Seddon Jm, Ajani UA, Mitchell BD: Familial aggregation of age-related maculopathy.  
Am J Ophthalmol 1997, 123:199-206

55. Seddon JM, Ajani UA, Sperduto RD, Hiller R, Blair N, Burton TC, Farber MD, Gragoudas ES, Haller J, Miller DT and et al:  
Dietary carotenoids, vitamins A, C and E and advanced age-related macular degeneration.  
Eye Disease Case-Control Study Group (see comments) 1994  
(published erratum appears in JAMA 1995 Feb 22; 273(8):622)  
JAMA 1413-1420
  
56. Shazia S Ahmed, Mc Gregor N. Lott, Dennis M. Marcus:  
The macular xanthophylls  
Surv Ophthalmol 2005, 2:183-193
  
57. Smith W et al: Risk factors for age-related macular degeneration: pooled findings from three continents.  
Ophthalmology 2001, 108:697-704
  
58. Snellen EL, Verbeek AI, Van Den Hoogen GW, Cruysberg JR, Hoyng CB: Neovascular age-related macular degeneration and its relationship to antioxidant intake.  
Acta Ophthalmol Scand 2002, 368-371
  
59. Solberg Y, Rosner M, Belkin M: The association between cigarette smoking and ocular disease.  
Surv Ophthalmol 1998, 42:535-547
  
60. Stryker WS et al: The relation of diet, cigarette smoking, and alcoholic consumption to plasma beta-carotene and alpha-tocopherol levels.  
Am J Epidemiol 1988, 127:283-296

61. Sunness JS: The natural history of geographic atrophy, the advanced atrophic form of age-related macular degeneration.  
Mol Vis 1999, 5:25-30
62. Taylor HR et al : Visible light and risk of age-related macular degeneration.  
Trans Am Ophthalmol Soc 1990, 88:163-173
63. Taylor HR, West S, Munoz B, Rosenthal FS, Bressler SB, Bressler NM: The long-term effects of visible light on the eye  
Arch Ophthalmol 1992, 99-104
64. The Eye Disease Case-Control Study Group: Antioxidant status and neovascular age-related macular degeneration.  
Eye Disease Case-Control Study Group (published errata appear in Arch Ophthalmol 1993 Sep;111(9):1228, 1993 Oct;111(10):1366, 1993 Nov;111(11):1499)  
Arch Ophthalmol 1993, 104-109
65. Trautner C et al: Incidence of blindness in southern Germany due to glaucoma and degenerative conditions  
Iovs 2003, 44:1031-1034
66. Trieschmann M, Spital G, Lommatzsch A, van Kuijk E, Fitzke F, Bird AC, Pauleikhoff D : Macular pigment: quantitative analysis on autofluorescence images  
Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2003, 1006-1012
67. Tso MO, Woodford BJ: Effect of photic injury on the retinal tissues.  
Ophthalmology 1983, 90:952-963

68. VandenLangenberg GM, Mares-Perlman JA, Klein R, Klein BE, Brady WE, Palta M: Associations between antioxidant and zinc intake and the 5-year incidence of early age-related maculopathy in the Beaver Dam Eye Study  
Am J Epidemiol 1998, 204-214
69. van Leeuwen R, Boekhoorn S, Vingerling J R, Witteman J C M, Klaver C C W, Hofman A, de Jong P: Dietary Intake of Antioxidants and Risk of Age-Related Macular Degeneration,  
JAMA 2005
70. Watzl Bernhard, Bub Achim: Carotenoide,  
Ernährungs- Umschau 48 (2001) Heft 2
71. West SK, Rosenthal FS, Bressler NM, Bressler SB, Munoz B, Fine SL, Taylor HR: Exposure to sunlight and other risk factors for age-related macular degeneration  
Arch Ophthalmol 1989, 107 875-879
72. Whitehead A Jeffrey, Mares Julie A, Danis Ronald P: Macular Pigment: A Review of Current Knowledge,  
Arch Ophthalmol 2006, 124
73. Wolf S, Schnurrbusch U E K: Therapie der altersabhängigen Makuladegeneration: Vitamine und Karotinoide,  
medgen 2003, 15
74. Young RW: Solar radiation and age-related macular degeneration.  
Surv Ophthalmol 1988, 32:252-269

## **7. Curriculum vitae**



## 8. Danksagung

Ganz besonders möchte ich Herrn Professor Hans-Werner Hense für die intensive Betreuung, Förderung und Geduld bei der Erstellung der Arbeit danken. Besonders bedanken möchte ich mich bei Herrn Dr. med. Burkhard Dasch und Frau Britta Heimes für ihr Engagement und die wertvollen Anregungen. Frau Birte Claes danke ich für die organisatorische Unterstützung.

Ganz besonders bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Professor Daniel Pauleikhoff dafür, dass ich bei ihm die ersten Eindrücke in der Ophthalmologie sammeln und die Faszination des Faches erleben durfte.

Bei der Begabtenförderung der Konrad-Adenauer-Stiftung bedanke ich mich für die langjährige Unterstützung.

Mein besonderer Dank gilt allen Patientinnen und Patienten und deren Angehörigen die an der Münsteraner Altern und Retina Studie teilgenommen haben.

Besonders danken möchte ich auch meinen Eltern.

## **9. Anhang**

***9.1 Befundungskriterien***

***9.2 Auszüge aus dem Untersucherhandbuch***

***9.3 Funduskamera***

## **9.1. Befundungskriterien**

Patient-ID  
 Date of photography  
 Grader-ID  
 Date of photo grading

CG = cannot grade  
 NA = no answer  
 Q = questionable

OD / OS

| Photo:           |              | Number of photographs: |   | Focus      |   | Fields    |   | Findings        |   |     |   |
|------------------|--------------|------------------------|---|------------|---|-----------|---|-----------------|---|-----|---|
| Presence (A01_S) | (A03_S)      | 1                      | 2 | CG (A05_S) | 8 | photo     | 1 | all             | 1 | yes | 1 |
| no eye exam      | no mydriasis | 1                      | 2 | CG         | 8 | photo     | 1 | all             | 1 | yes | 1 |
| unknown          | unknown      | 3                      |   | Fair       | 2 | cataract  | 2 | central, middle | 2 | Q   | 2 |
| Yes              | Selected     | 1                      |   | Fair       | 2 | mydriasis | 8 | central         | 3 | no  | 3 |
| NA               | photography: |                        |   | Good       | 1 | photo     | 1 | none            | 4 | CG  | 8 |
|                  |              |                        |   | Good       | 1 | cataract  | 2 |                 |   | NA  | 9 |
|                  |              |                        |   | Good       | 1 | mydriasis | 8 |                 |   |     |   |

| Drusen           |         | Largest size |                  | Most frequent type |                  | Confluence |             |
|------------------|---------|--------------|------------------|--------------------|------------------|------------|-------------|
| Number           | in grid | outside grid | 0                | Q                  | 1                | Q          | 1           |
| < C <sup>0</sup> | 0       | 0            | Q                | 1                  | Q                | 1          | 0           |
| (B01a_S)         | <10     | 1            | < C <sup>0</sup> | 2                  | < C <sup>0</sup> | 2          | Q or < 10 % |
| (B02a_S)         | <20     | 2            | < C <sup>1</sup> | 3                  | < C <sup>1</sup> | 3          | < 50 %      |
|                  | ≥20     | 3            | < C <sup>2</sup> | 4                  | < C <sup>2</sup> | 4          | ≥ 50 %      |
| < C <sup>1</sup> | 0       | 0            | ≥ C <sup>2</sup> | 5                  | ≥ C <sup>2</sup> | 5          | CG          |
| (B01b_S)         | <10     | 1            | CG               | 8                  | CG               | 8          | NA          |
| (B02b_S)         | <20     | 2            | NA               | 9                  | NA               | 9          | NA          |
|                  | ≥20     | 3            |                  |                    |                  |            |             |
| ≥ C <sup>2</sup> | 0       | 0            |                  |                    |                  |            |             |
| (B01c_S)         | <10     | 1            |                  |                    |                  |            |             |
| (B02c_S)         | <20     | 2            |                  |                    |                  |            |             |
|                  | ≥20     | 3            |                  |                    |                  |            |             |

z.B. (A01\_S) ist die entsprechende Variable in der Access-Tabelle

| Drusen type                         | central circle |    |    | inner circle |    |    | outer circle |    |    |
|-------------------------------------|----------------|----|----|--------------|----|----|--------------|----|----|
|                                     | CC (B06_S)     | IS | IN | II           | IT | OS | ON           | OI | OT |
| hard                                | 0              | 0  | 0  | 0            | 0  | 0  | 0            | 0  | 0  |
| soft < C <sup>1</sup>               | 1              | 1  | 1  | 1            | 1  | 1  | 1            | 1  | 1  |
| soft, separate                      | 2              | 2  | 2  | 2            | 2  | 2  | 2            | 2  | 2  |
| soft, confluent                     | 3              | 3  | 3  | 3            | 3  | 3  | 3            | 3  | 3  |
| soft < C <sup>1</sup> , crystalline | 4              | 4  | 4  | 4            | 4  | 4  | 4            | 4  | 4  |
| soft, separate, crystalline         | 5              | 5  | 5  | 5            | 5  | 5  | 5            | 5  | 5  |
| soft, confluent, crystalline        | 6              | 6  | 6  | 6            | 6  | 6  | 6            | 6  | 6  |
| CG                                  | 8              | 8  | 8  | 8            | 8  | 8  | 8            | 8  | 8  |
| NA                                  | 9              | 9  | 9  | 9            | 9  | 9  | 9            | 9  | 9  |

| Drusen area | central circle           |  |  | inner circle                           |  |                          | outer circle             |                          |                          |
|-------------|--------------------------|--|--|--|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
|             | CC (B15_S)               | IS                                     | IN                                     | II                                     | IT                                     | OS                       | ON                       | OI                       | OT                       |
| < 1%        | 0 (< 2x C <sup>0</sup> ) | 0 (< C <sup>1</sup> + C <sup>2</sup> ) | 0 (< C <sup>1</sup> + C <sup>2</sup> ) | 0 (< C <sup>1</sup> + C <sup>2</sup> ) | 0 (< C <sup>1</sup> + C <sup>2</sup> ) | 0 (< 4x C <sup>2</sup> ) |
| < 10%       | 1                        | 1                                      | 1                                      | 1                                      | 1                                      | 1                        | 1                        | 1                        | 1                        |
| < 25%       | 2                        | 2                                      | 2                                      | 2                                      | 2                                      | 2                        | 2                        | 2                        | 2                        |
| < 50%       | 3                        | 3                                      | 3                                      | 3                                      | 3                                      | 3                        | 3                        | 3                        | 3                        |
| ≥ 50%       | 4                        | 4                                      | 4                                      | 4                                      | 4                                      | 4                        | 4                        | 4                        | 4                        |
| CG          | 8                        | 8                                      | 8                                      | 8                                      | 8                                      | 8                        | 8                        | 8                        | 8                        |
| NA          | 9                        | 9                                      | 9                                      | 9                                      | 9                                      | 9                        | 9                        | 9                        | 9                        |

Legend:

|    |                         |
|----|-------------------------|
| CC | central circle          |
| IS | inner superior subfield |
| IN | inner nasal subfield    |
| II | inner inferior subfield |
| IT | inner temporal subfield |
| OS | outer superior subfield |
| ON | outer nasal subfield    |
| OI | outer inferior subfield |
| OT | outer temporal subfield |

| GA     | central circle |    |    | inner circle |    |    | outer circle |    |    |
|--------|----------------|----|----|--------------|----|----|--------------|----|----|
|        | CC<br>(D01_S)  | IS | IN | II           | IT | OS | ON           | OI | OT |
| None   | 0              | 0  | 0  | 0            | 0  | 0  | 0            | 0  | 0  |
| Q      | 1              | 1  | 1  | 1            | 1  | 1  | 1            | 1  | 1  |
| < 25 % | 2              | 2  | 2  | 2            | 2  | 2  | 2            | 2  | 2  |
| < 50 % | 3              | 3  | 3  | 3            | 3  | 3  | 3            | 3  | 3  |
| ≥ 50 % | 4              | 4  | 4  | 4            | 4  | 4  | 4            | 4  | 4  |
| CG     | 8              | 8  | 8  | 8            | 8  | 8  | 8            | 8  | 8  |
| - NA   | 9              | 9  | 9  | 9            | 9  | 9  | 9            | 9  | 9  |

| Increased pigment     | (C01_S) |   | RPE degeneration      |   | (C02_S) |  |
|-----------------------|---------|---|-----------------------|---|---------|--|
|                       | No      | 0 | No                    | 0 |         |  |
| Q or outside the grid | 1       | 1 | Q or outside the grid | 1 |         |  |
| < C <sup>1</sup>      | 2       | 2 | < C <sup>2</sup>      | 2 |         |  |
| < C <sup>2</sup>      | 3       | 3 | < 5x C <sup>2</sup>   | 3 |         |  |
| ≥ C <sup>2</sup>      | 4       | 4 | < central circle      | 4 |         |  |
| pigment, other        | 5       | 5 | ≥ central circle      | 5 |         |  |
| CG                    | 8       | 8 | CG                    | 8 |         |  |
| NA                    | 9       | 9 | NA                    | 9 |         |  |

| JMD    | central circle |    |    |    | inner circle |    |    |    | outer circle |  |  |  |
|--------|----------------|----|----|----|--------------|----|----|----|--------------|--|--|--|
|        | CC<br>(E01_S)  | IS | IN | II | IT           | OS | ON | OI | OT           |  |  |  |
| None   | 0              | 0  | 0  | 0  | 0            | 0  | 0  | 0  | 0            |  |  |  |
| Q      | 1              | 1  | 1  | 1  | 1            | 1  | 1  | 1  | 1            |  |  |  |
| < 25 % | 2              | 2  | 2  | 2  | 2            | 2  | 2  | 2  | 2            |  |  |  |
| < 50 % | 3              | 3  | 3  | 3  | 3            | 3  | 3  | 3  | 3            |  |  |  |
| ≥ 50 % | 4              | 4  | 4  | 4  | 4            | 4  | 4  | 4  | 4            |  |  |  |
| CG     | 8              | 8  | 8  | 8  | 8            | 8  | 8  | 8  | 8            |  |  |  |
| NA     | 9              | 9  | 9  | 9  | 9            | 9  | 9  | 9  | 9            |  |  |  |

|         | serous detachment | subretinal blood | fibrous scar | hard exsudates |
|---------|-------------------|------------------|--------------|----------------|
| none    | 0                 | 0                | 0            | 0              |
| Q       | 1                 | 1                | 1            | 1              |
| present | 2                 | 2                | 2            | 2              |
| CG      | 8                 | 8                | 8            | 8              |
| NA      | 9                 | 9                | 9            | 9              |

(F10 S)                      (F11 S)                      (F12 S)                      (F13 S)

## **9.2. Auszüge aus dem Untersucherhandbuch**

---

## **8.7 Lagerung und Transport der Blutröhrchen**

### **8.7.1 Lagerung der Blutröhrchen nach der Blutentnahme**

Die gut durchgeschüttelten Röhrchen werden in einen speziellen Ständer gestellt und im Kühlschrank deponiert. In weniger als zwei Stunden nach der Blutentnahme werden die zwei 4,5ml-Röhrchen Serum-Blut, das 5ml-Röhrchen Citrat-Blut, das 3,2 ml EDTA-Blut sowie ein 9ml-Röhrchen EDTA-Blut zur Bestimmung der Antioxidantien in das Labor gebracht. Für den Transport der Antioxidantien ist es wichtig, im abgedunkelten Raum die Alufolie zu entfernen und die Röhrchen in die gekühlten Versandbehälter für Kühltransporte von Sarstedt zu geben. Abschließend werden diese Behälter noch mit nicht gekühlten Styroporboxen umhüllt.

Das 9ml-Röhrchen EDTA-Blut für die DNA-Analysen wird montags aus dem Kühlschrank entnommen, in einen wattierten Umschlag sowie zusätzlich in einen verstärkten, reißfesten Umschlag gesteckt und per Post nach Würzburg an Prof. Weber, Institut für Humangenetik, versandt. Falls das Blut bis Mittwoch nicht in Würzburg angekommen ist, wird ein Mitarbeiter des Institutes für Humangenetik im Studienzentrum nachfragen. Sollte der Transport der Blutproben auf dem Postweg einmal unzuverlässig erfolgt sein, wird ein privates Unternehmen (z. B. TNT) für weitere Bluttransporte beantragt.

### **8.7.2 Lagerung der Überstände des Serums**

Es ist zu erwarten, daß etwa 1,5 bis 2 ml Serum im Überstand verfügbar sind.

Alle Restbestände der Serumproben werden wöchentlich im Zentrallabor gesammelt und gelagert. Sie sind dort mit den Etiketten des Labors, die den Barcode und die Labornummer enthalten, versehen. Ein Mitarbeiter der Studie wird freitags im Labor eine Aliquotierung vornehmen. Dabei wird je Proband ein Eppendorf-Kryogefäß mit 1,5 ml Serum beschickt (Einsatz von Eppendorf-Pipetten). Die Eppendorf-Röhrchen werden mit Kryo geeigneten Etiketten versehen bzw. auf speziellen Kryo-Feldern beschriftet. Das übrige Material wird verworfen. Für jeden Probanden wird das Eppendorf-Kryogefäß nach einem vorgefertigten Lagerungsplan in Kryo-Boxen gelagert. Die Proben werden nach der Aliquotierung jeden Freitag in Kryo-Boxen einsortiert, die Belegung der Boxen wird dokumentiert, und die Boxen werden am selben Tag in einer Tiefkühltruhe eingelagert.

## 10.6 Voreinstellungen der Software vor der Untersuchung

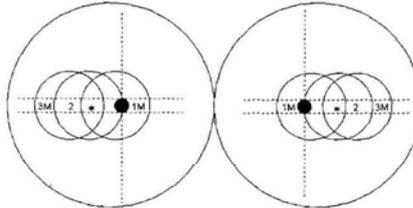
- Nach Öffnen des „Aufnahmestatus“ können durch Betätigung des Schalters **Aufnahme-Standard**  die im Aufnahmemodus gewählten aktuellen Einstellungen wie
  - Blitzstufe
  - Filterstellung
  - aktiver Bildsensorgespeichert werden. Diese werden dann beim nächsten Aufruf von  als individueller Aufnahme-Standard automatisch gesetzt.
- Für die Einstellung bei enger Pupille wird in diesem Modus standardmäßig die Blitzstufe „4“ im Computer eingestellt. Dies geschieht im „Aufnahmemodus“ im Zahlenfeld für die Blitzstufe durch Anklicken des „+“- bzw. „-“-Zeichens oder durch Eintragen der entsprechenden Ziffer.
- Die Photographien werden auf dem Monitor mit einer auf 81% festgesetzten Vergrößerung abgebildet.

## 10.7 Anfertigen einer Fundusphotographie

- 1) Der Patient wird gebeten, sein Kinn auf die Kinnstütze der Funduskamera zu stützen und die Stirn vorne gegenzulehnen. Ggf. wird der motorische Instrumententisch der Funduskamera durch automatisches Hoch- oder Runterfahren so eingestellt, daß der Patient bequem sitzt.
- 2) Mittels der seitlich an der Kopfstütze befestigten Schraube werden die Patientenaugen auf die geeignete Höhe gebracht. Die richtige Einstellung wird durch eine seitlich angebrachte rote Markierung gewährleistet.
- 3) Zunächst wird das rechte Auge (=RA bzw. OD=Oculus dexter) untersucht.
- 4) Der Untersucher fixiert durch das Objektiv die Netzhaut des Patientenauges und verschiebt die Position des Steuergriffs so weit nach vorn oder zur Seite, bis er den Fundus des Patienten gut erkennt. Diese Einstellung sollte anfangs mit geringer Beleuchtungsintensität erfolgen, um photosensiblen Patienten die Fundusphotographie erträglicher zu gestalten.
- 5) Der Untersucher soll drei qualitativ gute Bilder pro Auge aufnehmen. Diese erfolgen weitgehend gemäß der „Modified 3-Standard Field Color and Angiography“-Anleitung des University of Wisconsin-Madison Fundus Photograph Reading Centers (UW-FPRC). **Bild 1** (1M) bildet die Makula am temporalen Bildrand (und somit die Papille am nasalen Bildrand) ab.

**Bild 2** (2) bildet das Zentrum der Makula scharf ab, wobei das Zentrum des Bildes  $1/8$  bis  $1/4$  Papillendurchmesser über dem Zentrum der Makula liegen sollte.

**Bild 3** (3M) bildet die Makula am nasalen Bildrand ab.



**zeigt das Zentrum der Makula an**

- 6) Um diese Bildeinstellungen zu erhalten, wird der Patient gebeten, das vom Untersucher geeignet positionierte Fixierlämpchen zu fixieren. Ggf. wird der Patient durch Instruktionen angeleitet, in die geeignete Richtung zu blicken. Gelingt dies nicht, versucht der Untersucher durch einen Kameraschwenk, die Bildausschnitte in der oben beschriebenen Weise abzubilden.
- 7) Zunächst wird die Fundusphotographie des Bildes 2 (mit der Makula als Bildzentrum) durchgeführt.
- 8) Bei der Fokussierung des Bildes 2 ist darauf zu achten, daß die feinen retinalen Gefäße in der Nähe des Bildzentrums fokussiert werden. Häufig wird zu tief fokussiert. Stattdessen sollte versucht werden, minimal vor diesen Gefäßen (leicht in den Glaskörperraum hinein) zu fokussieren. Es sollten mindestens zwei Photographien von Bild 2 pro Auge aufgenommen werden.
- 9) Hat der Untersucher den Fundus in der oben beschriebenen Weise eingestellt, wird die Beleuchtungsintensität (über Schalter 16 der Funduskamera) hochgestellt, um das Bild mittels des Drehschalters scharf fixieren zu können. Der Auslöseknopf auf dem Steuergriff (Schalter 14) wird nun gedrückt, um den Blitz auszulösen und zu photographieren. Nach dem Auslösen des Blitzes wird die Beleuchtungsintensität an Schalter 14 wieder niedriger gestellt.
- 10) Nun wird das Bild 1 (incl. dem N. opticus) aufgesucht und refokussiert. Hierbei ist darauf zu achten, daß die retinalen Gefäße (und nicht die Gefäße auf der Papille) fokussiert werden. Der weitere Ablauf erfolgt wie unter 8 beschrieben.
- 11) Zum Schluß wird der Bildausschnitt 3 aufgesucht und refokussiert. Hierbei wird erneut versucht, die feinen retinalen Gefäße im Makulabereich zu fokussieren.
- 12) Am Ende dieser Serie werden die Bilder begutachtet. Hierzu wird die Übersicht aufgerufen.

Bei mangelnder Aufnahmequalität (s.u.) wird erneut versucht, die mißlungenen Bilder qualitativ gut abzubilden.

- 13) Eine ausreichende Aufnahmequalität ist gewährleistet, wenn:
- A) die retinalen Gefäße scharf abgebildet wurden.
  - B) der gesamte Bildausschnitt gut ausgeleuchtet ist. Das Bild darf nicht durch Wimpern, sich schließende oder gar geschlossene Lider getrübt werden.
  - C) die Aufnahmehelligkeit ausreichend ist. Das Bild darf nicht überblendet sein. Ggf. muß der Blitz im Computer oder auf dem Bedienerpult höher bzw. niedriger eingestellt werden.
  - D) der Makulabereich sich in der oben beschriebenen Weise in der Bildmitte befindet, so daß das Auswertgitter vollständig über den Monitor gehalten werden kann.
- 14) Die Fundusphotographie des linken Auges erfolgt analog zum Vorgehen am rechten Auge.

## 10.8 Löschen von Fundusphotographien

Beim Löschen von Bildern werden zwei unterschiedliche Methoden unterschieden:

### 10.8.1 Bild während der Aufnahme löschen

Während der Bildaufnahme werden die aufgenommenen Bilder zunächst im Hauptspeicher (RAM) zwischen gespeichert. Die endgültige Speicherung der Daten auf der Festplatte erfolgt erst, wenn der Aufnahmemodus verlassen wird. Somit besteht die Möglichkeit, einzelne oder mehrere aufgenommene Bilder bereits vor der Speicherung zu verwerfen.

Wählen Sie mit Mausclick auf den Bildinhalt das Bild aus, welches gelöscht werden soll. Das ausgewählte Bild wird mit einem roten Kreuz (X) durchgestrichen und steht nach Verlassen des Aufnahmemodus nicht mehr zur Verfügung. Mit einem weiteren Klick auf das Bild können Sie dieses für die Speicherung wieder frei geben.

Das jeweils zuletzt aufgenommene Bild kann unmittelbar nach der Aufnahme durch Betätigen der Leertaste an der Rechnertastatur gelöscht werden.

### 10.8.2 Bild aus Datenbank löschen

Durch Anklicken des Schalters **Bild löschen** wird das selektierte Bild von der Festplatte und der dazugehörige Archivierungsvermerk in der Datenbank gelöscht. Diese Funktion ist sowohl im Bildaufnahmemodus als auch in der anschließenden Bildbearbeitung möglich.

**Hinweis:** Das Löschen aus der Übersicht heraus ist nicht möglich.

---

## 10.10 Nachbearbeitung der Fundusphotographien

- Die Patientenphotos können im Computer nachträglich bearbeitet werden. Wurde ein Bild bearbeitet, wird es stets neu abgespeichert und mittels eines rot oder grün geschriebenen „M“ (für „modifiziert“) am Oberrand der Photographie gekennzeichnet.
- Die Kennzeichnung mit einem „D“ (für „Diameter“) zeigt an, daß an dem Bild „Vermessungen“ durchgeführt wurden.
- Die Schaltfläche „i“ (für „Information“) am Oberrand der Photographien dient der nachträglichen Eingabe von Zusatzinformationen, der Kennzeichnung des photographierten Auges, des photographierten Winkels etc.

## 10.11 Auswertung der Fundusphotographien

Für die Auswertung der Fundusphotographien wird ein Auswertungsgrid benötigt, das bildschirmsspezifisch erstellt werden muß.

### 10.11.1 Erstellen eines Grids

Für die Auswertung der Fundusphotographien wurde das „Standard grid for ARM classification“ verwendet. Dieses entstammt den Artikeln von Klein R (1991): *Ophthalmology* 98: 1128 und Bird AC, Bressler NM et al. (1995): *Survey of Ophthalmology* 39: 367.

Um das Grid an die Maße des Computermonitors anzupassen, wurde in folgender Weise vorgegangen.

- 1.) Grundlage des Grids sind drei konzentrische Kreise, deren Durchmesser 1000 µm (innerer Kreis), 3000 µm (mittlerer Kreis) und 6000 µm (äusserer Kreis) **am Augenhintergrund des Patienten** entsprechen sollen.
- 2.) Ermitteln der Maße eines Analyse-Grids erfolgt folgendermaßen:
  - Basis waren Vermessungen auf einem SVGA-Monitor (22“) bei einer **81%igen Bildvergrößerung**;
  - Um eine **Referenz zur Originalfundusgröße** zu gewinnen, wird wie folgt vorgegangen: im Bearbeitungsmodus nacheinander die Schalter „Messen“ und „Referenzkreis“ anklicken. Dann werden mit der rechten Maustaste drei Punkte auf den Rand des abgebildeten Fundusausschnittes festgesetzt und erneut die Taste „Referenzkreis“ angeklickt. In dem nun eingeblendeten Bildausschnitt wird der Bildwinkel „30°“

festgelegt, worauf das Programm den Wert **62,91 mm<sup>2</sup>** für die Fläche des Originalfundus in Naturgröße ( $F_N$ ) ermittelt.

- Im nächsten Schritt wird in der 81%igen Vergrößerung der Durchmesser des kreisförmigen Fundusausschnittes auf dem Monitor per Lineal ausgemessen. Dieser Durchmesser beträgt 34,5 cm. Dementsprechend ist der Radius des Monitorbildes  $r_B = 17,25\text{cm}$ .
- Nach der Formel für die Kreisfläche ( $F = \pi r^2$ ) und einer Originalfundusgröße von  $F_N = 62,91 \text{ mm}^2$  ergibt sich hieraus, daß der Radius des Fundusausschnittes in Naturgröße  $r_N = 4,4749\text{mm}$  beträgt. Daraus ergibt sich, daß 1 mm des Originalfundus 3,8548 cm ( $17,25 \text{ cm} / 4,4749$ ) auf dem Bildschirm entsprechen.
- Dementsprechend ergibt sich für die Kreise des Auswertungsgrids:  
**1000  $\mu\text{m}$**  des Fundusausschnittes entsprechen **3,8548 cm**,  
**3000  $\mu\text{m}$**  des Fundusausschnittes entsprechen **11,56446 cm** und  
**6000  $\mu\text{m}$**  des Fundusausschnittes entsprechen **23,1289 cm** auf dem Monitor.

Dies sind die Maße der Kreise des Analysegrids bei 81%iger Vergrößerung und 30 Grad Winkeleinstellung.

- 3.) Als nächstes werden Sektoren angebracht, die eine weitere genauere räumliche Zuordnung erlauben. An den äußeren Ring werden dazu bei 12, 3, 6 und 9 Uhr „Spikes“ angebracht. Unter Aussparung des inneren Kreises wird des weiteren ein um 45 Grad gedrehtes Koordinatenkreuz darüber gelegt.

Damit ist das Analyse-Grid fertig. In der bisherigen Form steht es als Transparenzfolie zur Verfügung, die auf den Monitor aufgelegt wird. Es ist wünschenswert, das Grid auch als integrierte Maske in VISUPAC zur Verfügung zu haben. Das Grid sollte dazu beweglich über das jeweilige Fundusbild gelegt werden können und muß (mit der Maus) verschiebbar sein. Die Ausrichtung des inneren Kreises erfolgt dabei über der Foveola. Für Nachbeobachtungen ist es sinnvoll, das **Bild mit dem darüber gelegten Grid abzuspeichern**.

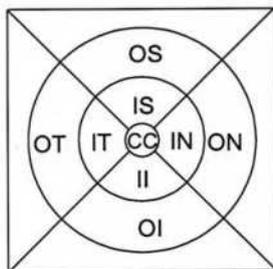


Abb.7: Auswertungsgrid (Rechtes Auge)

- CC (1) = central circle
- IS (2) = inner superior
- IN (3) = inner nasal
- II (4) = inner inferior
- IT (5) = inner temporal
- OS (6) = outer superior
- ON (7) = outer nasal
- OI (8) = outer inferior
- OT (9) = outer temporal

4.) Als Hilfestellung zur Bestimmung der Drusengröße lassen sich Kreise unterschiedlicher Größe ermitteln.

C<sub>0</sub>: 63µm entsprechen 0,2429cm

C<sub>1</sub>: 125µm entsprechen 0,4819cm

C<sub>2</sub>: 175µm entsprechen 0,6746cm

C<sub>3</sub>: 250µm entsprechen 0,9637cm

C<sub>4</sub>: 500µm entsprechen 1,9274cm

#### 10.11.1.1 Modifizierung des Grids

Am Arbeitsplatz der Befundungsstation (Institut für Epidemiologie und Sozialmedizin) ist es nicht möglich, eine 81%ige Bildvergrößerung einzustellen. Aus diesem Grund muß das Auswertungsgrid modifiziert werden. Die Vermessungen erfolgen auf dem Monitor (22'', Auflösung: 1280x960) bei einer **75%igen Bildvergrößerung**.

Wie unter 10.11.1, 2.) ermittelt, beträgt der Wert der Fläche des Originalfundus in Naturgröße (F<sub>N</sub>) 62,91 mm<sup>2</sup>. Der sich hieraus ergebende Radius des Fundusausschnittes in Naturgröße (r<sub>N</sub>) beträgt 4,4749 mm.

Der Durchmesser, der per Lineal in der 75%igen Vergrößerung des kreisförmigen Fundusausschnittes auf dem Monitor ausgemessen wird, beträgt 33,1 cm. Dementsprechend beträgt der Radius des Monitorbildes (r<sub>B 75</sub>) 16,55 cm.

Daraus ergibt sich, daß 1 mm des Originalfundus 3,69839 cm (16,55 cm / 4,4749) auf dem Bildschirm entsprechen.

Für die drei zu ermittelnden Kreise des Grids ergibt sich:

- **1000 µm** des Fundusausschnittes entsprechen **3,6984 cm**,
- **3000 µm** des Fundusausschnittes entsprechen **11,09517 cm**,
- **6000 µm** des Fundusausschnittes entsprechen **22,19034 cm** auf dem Monitor.

Die Anbringung der „Spikes“ und des Koordinatenkreuzes erfolgt wie unter 10.11.1, 3.) beschrieben.

Für die Kreise zur Bestimmung der Drusengröße ergeben sich folgende Werte:

C<sub>0</sub>: 63µm entsprechen 0,2329cm

C<sub>1</sub>: 125µm entsprechen 0,4623cm

C<sub>2</sub>: 175µm entsprechen 0,6472cm

C<sub>3</sub>: 250µm entsprechen 0,9246cm

C<sub>4</sub>: 500µm entsprechen 1,8492cm

### **9.3. Funduskamera**

