

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

Messung und Bestimmung von Determinanten der  
optischen Dichte des makulären Pigments (MPOD)  
mit der Zweiwellenlängen-Methode des  
Autofluoreszenz-Imaging:  
Untersuchungen im Rahmen der Münsteraner Altern und  
Retina Studie (MARS)

INAUGURAL – DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät  
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Dietzel, Martha

aus Erlangen

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: 11.02.2008

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

Messung und Bestimmung von Determinanten der optischen Dichte des makulären Pigments (MPOD)  
mit der Zweiwellenlängen-Methode des Autofluoreszenz-Imaging:  
Untersuchungen im Rahmen der Münsteraner Altern und Retina Studie (MARS)

Dietzel, Martha

Die Altersabhängige Makuladegeneration (AMD), eine degenerative Erkrankung der zentralen Netzhaut, gilt in den Industrienationen als häufigste Erblindungsursache bei den über 65-Jährigen. Es wird angenommen, dass das makuläre Pigment (MP), das aus Lutein (L) und Zeaxanthin (Z) besteht und über die Nahrung zugeführt wird, einen protektiven Effekt auf die Netzhautmitte, besonders im Hinblick auf die AMD, hat. In vorliegender Arbeit wurde die optische Dichte des MP (MPOD) mittels Zweiwellenlängen-Methode des Autofluoreszenz-Imaging bei Teilnehmern von MARS, einer prospektiven Studie an Probanden mit und ohne AMD, zentral bei 0,5° und peripher bei 2,0° gemessen und es wurden potenzielle Determinanten der MPOD bestimmt.

Nach genauer Prüfung der Messqualität und Auswertbarkeit waren die MPOD-Daten von 376 Personen (62,2% der Messdaten) für die Analysen nutzbar. Die mittlere MPOD betrug zentral 0,56 ( $\pm$  0,18), peripher 0,15 ( $\pm$  0,07). Zentrale und periphere MPOD korrelierten innerhalb eines Auges signifikant ( $r_s=0,60$ ;  $p<0,001$ ). Innerhalb eines Augenpaares fanden sich enge Beziehungen in der MPOD bei 0,5° und 2,0° ( $r_s=0,85$  bzw. 0,87; jeweils  $p<0,001$ ). Die MPOD stieg zentral und peripher signifikant mit dem Alter, Frauen hatten bei 0,5° und 2,0° leicht höhere Werte als Männer. Der systolische Blutdruck korrelierte positiv mit der zentralen ( $p=0,006$ ), der Body-Mass-Index (BMI) invers mit der peripheren MPOD ( $p<0,001$ ). Rauchen war mit reduzierten MPOD-Werten zentral und peripher verbunden. Diabetes mellitus sowie Laborparameter des Lipidstoffwechsels und der Inflammation waren nicht mit der MPOD assoziiert. Serumwerte von L bzw. Z waren mit zentraler wie peripherer MPOD ( $p<0,001$ ) assoziiert, wobei L-supplementierte Probanden stark erhöhte MPOD-Werte gegenüber Nicht-Supplementierten aufwiesen. Studienteilnehmer mit später AMD hatten die höchsten, diejenigen mit gesunder Makula die niedrigsten MPOD-Werte. Trotz Adjustierung für die identifizierten Confounder und auch nach Ausschluss der mit L Supplementierten blieb dieser Unterschied in der zentralen MPOD zwischen Probanden mit Normalbefund der Makula bzw. früher Makulopathie und denjenigen mit später AMD signifikant.

Diese Untersuchung identifizierte Alter, weibliches Geschlecht, systolischen Blutdruck, BMI und Rauchen als unabhängige Determinanten der zentralen und/oder peripheren MPOD. Die Serumspiegel von L und Z und insbesondere eine Supplementierung mit L waren eng mit der MPOD verbunden. Der hypothetische, inverse Zusammenhang des MP mit der AMD wurde allerdings nicht bestätigt.

Tag der mündlichen Prüfung: 11.02.2008

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung .....</b>	<b>1</b>
<i>1.1 Aufbau und Funktion des Auges .....</i>	<i>1</i>
<i>1.2 Die Altersabhängige Makulopathie.....</i>	<i>3</i>
1.2.1 Definition.....	3
1.2.2 Klassifikation.....	5
1.2.3 Prävalenz und Inzidenz.....	6
1.2.4 Risikofaktoren und mögliche Ursachen einer ARM .....	7
1.2.5 Behandlung der ARM.....	9
<i>1.3 Das makuläre Pigment .....</i>	<i>10</i>
1.3.1 Definition.....	10
1.3.2 Verteilung des MP in der Retina .....	11
1.3.3 Resorption, Transport und Einlagerung des MP in die Retina.....	12
1.3.4 Funktion des MP.....	12
1.3.5 MP und Supplementation bei AMD.....	13
<i>1.4 Methoden zur Messung der MP-Dichte.....</i>	<i>15</i>
<b>2. Fragestellung.....</b>	<b>18</b>
2.1 Arbeitshypothese.....	18
2.2 Spezifische Fragestellung.....	18
<b>3. Material und Methoden .....</b>	<b>19</b>
3.1 Studienaufbau .....	19
3.2 Studienteilnehmer.....	19
3.3 Untersuchungsparameter .....	20
3.3.1 MARS Phase 1 .....	20
3.3.2 MARS Phase 2 .....	21
3.4 Die MPOD-Messung mit dem modifizierten HRA.....	21
3.4.1 Theoretischer Hintergrund.....	21
3.4.2 Technische Daten .....	22
3.4.3 Durchführung der MPOD-Messung.....	23
3.4.4 Beurteilung der MPOD-Messungen: Ein- und Ausschlusskriterien .....	27
3.4.4.1 Die Kategorie „Messqualität“.....	27

3.4.4.2 Die Kategorie „Beurteilbarkeit“ .....	29
3.5 <i>Definition möglicher Determinanten der MPOD</i> .....	31
3.5.1 Definition kardiovaskulärer Risikofaktoren .....	31
3.5.2 Laborparameter .....	32
3.5.3 Supplementation .....	32
3.5.4 Definition der ARM-Stadien .....	32
3.6 <i>Statistische Methoden</i> .....	35
3.7 <i>Qualitätssicherungsmaßnahmen</i> .....	37
3.7.1 Altersabhängige Makulopathie .....	37
3.7.2 Beurteilung der MPOD-Messungen .....	37
<b>4. Ergebnisse</b> .....	<b>40</b>
4.1 <i>Kategorisierung der MPOD-Daten nach Messqualität und Beurteilbarkeit</i> .....	40
4.2 <i>Charakteristika der Studienpopulation</i> .....	40
4.2.1 Studienpopulation .....	40
4.2.2 Patientencharakteristika .....	41
4.2.3 Verteilung kardiovaskulärer Risikofaktoren unter den Probanden .....	41
4.2.4 Laborparameter aus MARS Phase 1 .....	43
4.2.5 Supplementation mit Lutein in der Studienpopulation .....	44
4.2.6 Prävalenz der ARM-Stadien in MARS Phase 1 unter den Studien-	
teilnehmern .....	44
4.3 <i>Verteilung der MPOD zentral bei 0,5° und peripher bei 2,0°</i> .....	45
4.4 <i>Die MPOD zentral und peripher sowie am rechten und linken Auge</i> .....	45
4.4.1 Zusammenhang zwischen zentral bei 0,5° und peripher bei 2,0°	
gemessenen MPOD-Werten .....	45
4.4.2 Zusammenhang zwischen der am rechten und linken Auge gemessenen	
MPOD .....	47
4.5 <i>Determinanten der zentral bei 0,5° und peripher bei 2,0° gemessenen MPOD</i> ..	48
4.5.1 Alter .....	48
4.5.2 Geschlecht .....	49
4.5.3 Kardiovaskuläre Risikofaktoren .....	49
4.5.4 Laborparameter .....	52

4.6 Unterschiede der MPOD bei 0,5° und 2,0° in Abhängigkeit von Lutein- und Zeaxanthin-Serumspiegeln und unter Supplementation mit Lutein.....	53
4.7 Multivariate Analysen zum Rauchstatus und zu Lutein- und Zeaxanthin-Serumwerten.....	55
4.7.1 Rauchstatus.....	55
4.7.2 Lutein- und Zeaxanthinwerte im Serum.....	56
4.8 MPOD und ARM-Stadien.....	57
4.8.1 MPOD und ARM-Stadien (alle Probanden; n=376).....	58
4.8.2 MPOD und ARM-Stadien unter Ausschluss der mit Lutein supplementierten Probanden.....	60
4.8.2.1 Ausschluss der Probanden mit aktueller Lutein-Supplementation.....	60
4.8.2.2 Ausschluss der Probanden mit jemals erfolgter Lutein-Supplementation.....	61
<b>5. Diskussion.....</b>	<b>64</b>
5.1 Auswertungskriterien der MPOD-Daten.....	64
5.2 Intraokuläre Verteilung der MPOD und Vergleichbarkeit der Methoden.....	65
5.3 Die MPOD zentral und peripher sowie am rechten und linken Auge.....	66
5.3.1 Zusammenhang zwischen zentral bei 0,5° und peripher bei 2,0° gemessenen MPOD-Werten.....	66
5.3.2 Zusammenhang zwischen der am rechten und am linken Auge gemessenen MPOD.....	67
5.4 Determinanten der zentral bei 0,5° und peripher bei 2,0° gemessenen MPOD..	67
5.4.1 Alter.....	67
5.4.2 Das Geschlecht.....	69
5.4.3 Kardiovaskuläre Risikofaktoren.....	70
5.4.3.1 Blutdruck.....	70
5.4.3.2 BMI.....	70
5.4.3.3 Diabetes mellitus.....	71
5.4.3.4 Rauchen.....	72
5.4.4 Laborparameter.....	74
5.4.4.1 Lipidstoffwechsel.....	74
5.4.4.2 Inflammation.....	75
5.5 Unterschiede der MPOD bei 0,5° und 2,0° in Abhängigkeit von Lutein- und Zeaxanthin-Serumspiegeln und unter Supplementation mit Lutein.....	75
5.5.1 MPOD und Serumspiegel von Lutein und Zeaxanthin bei allen Studienteilnehmern.....	75

5.5.2 Unterschiede in der MPOD bei mit Lutein Supplementierten und Nicht-Supplementierten.....	76
5.5.3 Korrelation von Lutein-Serumspiegeln und MPOD bei mit Lutein Supplementierten und Nicht-Supplementierten .....	76
<i>5.6 Multivariate Analysen zum Rauchstatus und zu Lutein- und Zeaxanthin-Serumwerten.....</i>	<i>77</i>
5.6.1 Rauchstatus.....	77
5.6.2 Lutein- und Zeaxanthinwerte im Serum.....	78
<i>5.7 MPOD und ARM-Stadien.....</i>	<i>79</i>
5.7.1 MPOD und ARM-Stadien (alle Probanden; n=376) .....	80
5.7.2 MPOD und ARM-Stadien unter Ausschluss der mit Lutein supplementierten Probanden .....	82
5.7.2.1 Ausschluss der Probanden mit aktueller Lutein-Supplementation.....	82
5.7.2.2 Ausschluss der Probanden mit jemals erfolgter Lutein-Supplementation .....	82
<i>5.8 Abschließende Bewertung und Ausblick.....</i>	<i>84</i>
5.8.1 Bewertung der Messmethode .....	84
5.8.2 Bewertung der Studie .....	86
5.8.3 Fazit .....	86
<b>6. Zusammenfassung .....</b>	<b>88</b>
<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>91</b>
<b>Lebenslauf .....</b>	<b>105</b>
<b>Danksagung.....</b>	<b>106</b>



## Abkürzungen

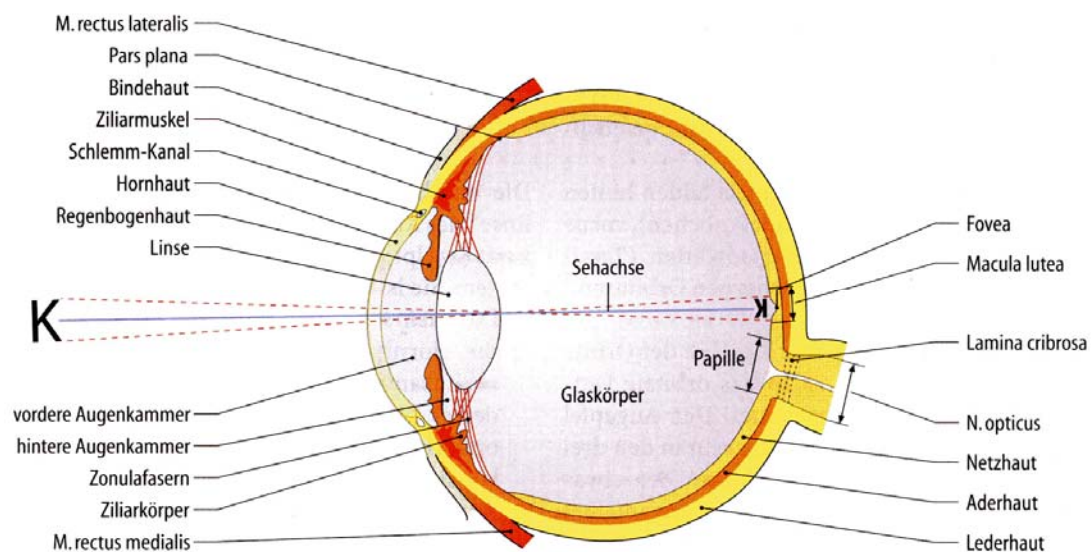
Abb.	Abbildung
AMD	Altersabhängige Makuladegeneration
AREDS	Age-Related Eye Disease Study
ARM	Age-Related Maculopathy (Altersabhängige Makulopathie)
BMI	Body-Mass-Index
bzw.	beziehungsweise
CFH	Komplementfaktor H
CNV	Chorioidale Neovaskularisation
CRP	C-reaktives Protein
dl	Deziliter
et al.	et alii
Fa.	Firma
GA	Geographische Atrophie
GSTP1	Glutathion S-Transferase Pi-Gen
HDL	High Density Lipoprotein
HFP	Heterochromatische Flickerphotometrie
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
HRA	Heidelberg Retina Angiograph
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
L	Lutein
LA	Linkes Auge
LAST	Lutein Antioxidant Supplementation Trial
LDL	Low Density Lipoprotein
LUNA	Lutein Nutrition Effects Measured By Autofluorescence
m	Meter
MAD	Mittlerer arterieller Blutdruck
MARS	Münsteraner Altern und Retina Studie
µg	Mikrogramm
µm	Mikrometer
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mm	Millimeter

mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MP	Makuläres Pigment
MPD	Dichte des makulären Pigments
MPOD	Optische Dichte des makulären Pigments
n	Anzahl
NEI-VFQ-25	National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire - 25
nm	Nanometer
o. g.	oben genannt
OD	Optical density
OR	Odds ratio
p	p-Wert (Irrtumswahrscheinlichkeit)
RA	Rechtes Auge
RPE	Retinales Pigmentepithel
$r_s$	Korrelationskoeffizient nach Pearson
S.	Seite
SAS	Statistical Analysis System
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SVGA	Super Video Graphics Array
Tab.	Tabelle
u. a.	unter anderem
VEGF	Vaskular Endothelial Growth Factor
vgl.	vergleiche
WHO	World Health Organisation
Z	Zeaxanthin
z. B.	zum Beispiel

# 1. Einleitung

## 1.1 Aufbau und Funktion des Auges

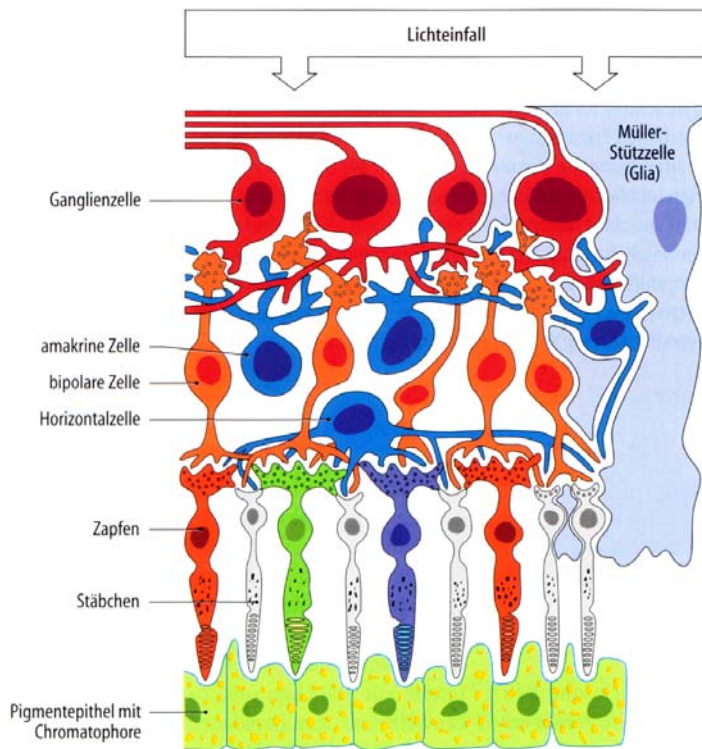
Der menschliche Augapfel ist beim Normalsichtigen in axialer Richtung etwa 24 mm lang und nahezu kugelförmig aufgebaut. Er wird in vordere und hintere Augenabschnitte unterteilt.



**Abb. 1-1:** Querschnitt durch das menschliche Auge (42).

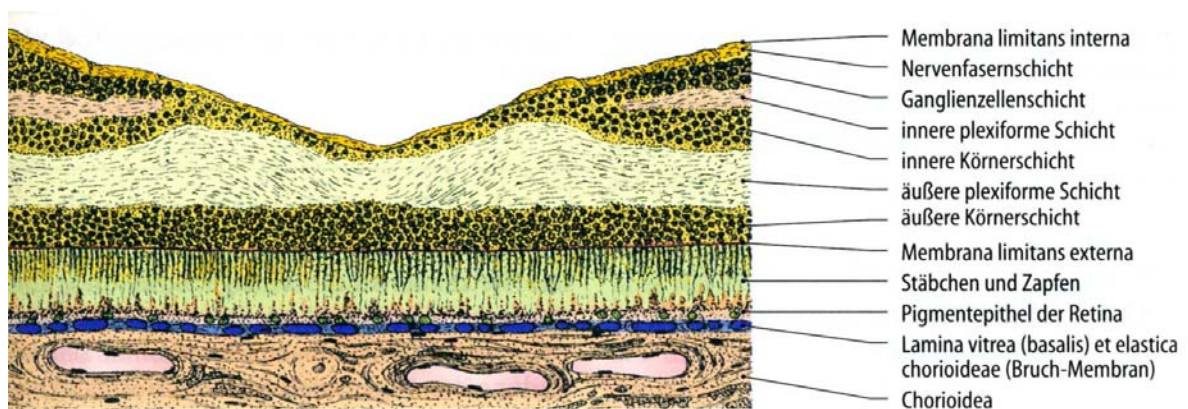
Einfallendes Licht dringt zunächst durch Hornhaut, Vorderkammer und Linse (vgl. Abb. 1-1), die Bestandteile des vorderen Augenabschnittes sind. Anschließend erreicht es den hinteren Abschnitt, wo es den Glaskörper und die inneren Netzhautschichten passiert. In der äußeren Körnerschicht der Netzhaut befinden sich die Photorezeptoren, welche mit ihren Rezeptoraußengliedern die Lichtreize aufnehmen und die Sehinformation an nachgeschaltete Neuronen übermitteln.

Die Rezeptorenschicht der Netzhaut besteht aus Stäbchen für das Dämmerungssehen und Zapfen (vgl. Abb. 1-2) für das Farbsehen. Die Stäbchen finden sich hauptsächlich in der Netzhautperipherie, während die Zapfen ihre höchste Dichte in der zentralen Makula lutea (vgl. Abb. 1-3 und 1-4), der „Stelle des schärfsten Sehens“, erreichen. Das Zentrum der Makula, die Fovea centralis, ist gefäßfrei und grubenförmig eingesenkt, da die nachgeschalteten Neurone zur Seite hin verlagert sind (vgl. Abb. 1-1 und 1-3).



**Abb. 1-2:** Schematischer Schnitt durch die Netzhaut (42).

Nach außen zur Aderhaut hin liegt das retinale Pigmentepithel (RPE) (vgl. Abb. 1-2 und 1-3). Dieses verarbeitet die Membranscheibchen der Photorezeptoren, die beim Einfall von Licht zerfallen und abgestoßen werden. Zudem grenzt das RPE an die Bruch-Membran der Aderhaut und dient als Vermittler der Stoffwechselfvorgänge zwischen Aderhaut und der äußeren Schicht der Netzhaut, insbesondere der Photorezeptorschicht.



**Abb. 1-3:** Schnitt durch die Macula lutea (42).

Auf der Ebene des zentralen Komplexes von Netzhaut, Pigmentepithel und Aderhaut kommt es bei der Altersabhängigen Makulopathie (ARM) zu einer meist erheblichen und bisher irreversiblen Störung der zentralen Sehschärfe.



**Abb. 1-4:** Normaler Befund der Makula eines rechten Auges.

## **1.2 Die Altersabhängige Makulopathie**

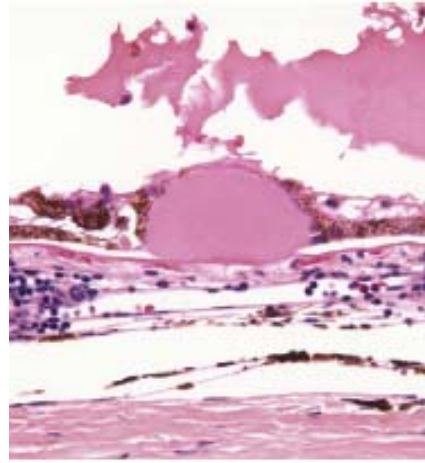
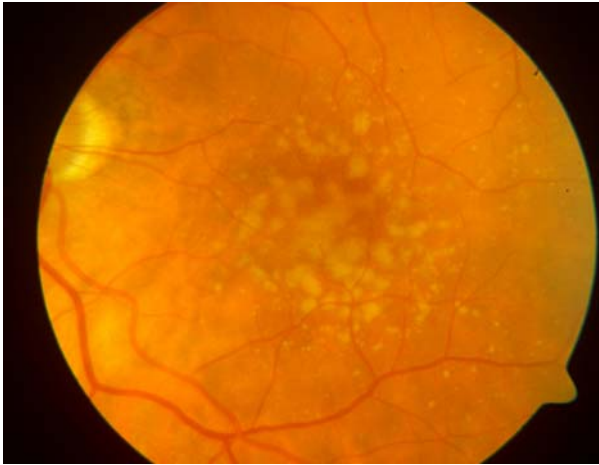
### **1.2.1 Definition**

Die Altersabhängige Makulopathie ist eine degenerative Erkrankung der zentralen Netzhaut. Sie tritt typischerweise nach dem 60. Lebensjahr auf und gilt in allen Industrienationen als häufigste Erblindungsursache bei Patienten über 65 Jahren. Pathologische Veränderungen, die keiner anderen Krankheitsursache wie z. B. Netzhautablösung, hoher Myopie, Netzhautdystrophien, infektiösen oder entzündlichen Netzhauterkrankungen zuzuordnen sind, werden dabei am hinteren Pol des Auges im Bereich der Netz- und Aderhaut sichtbar.

Eine Unterteilung in Früh- und Spätform der ARM ergibt sich durch das Auftreten folgender typischer Veränderungen im Bereich der Netzhautmitte:

Frühformen:

1. Drusen sind weiß-gelbliche Ablagerungen zwischen dem retinalen Pigmentepithel und der Bruchschens Membran. Man unterscheidet weiche und harte Drusen. Harte Drusen sind nicht ARM-definierend.
2. Hypo- und Hyperpigmentierungen des RPE

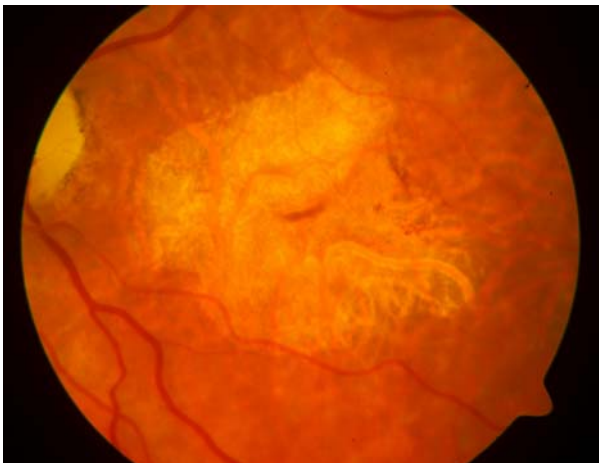


**Abb. 1-5:** Frühform der Altersabhängigen Makulopathie mit Drusen (links). Im Schnitt eine einzelne Druse zwischen Bruchscher Membran und RPE (Hämatoxylin-Eosin-Färbung; rechts) (37).

Spätformen:

1. Trockene Form der ARM

Als geographische Atrophie (GA) bezeichnet man scharf begrenzte Areale der Netzhaut, die hypo- oder depigmentiert sind oder in denen kein RPE mehr zu erkennen ist und in welchen Gefäße der Aderhaut sichtbar werden.

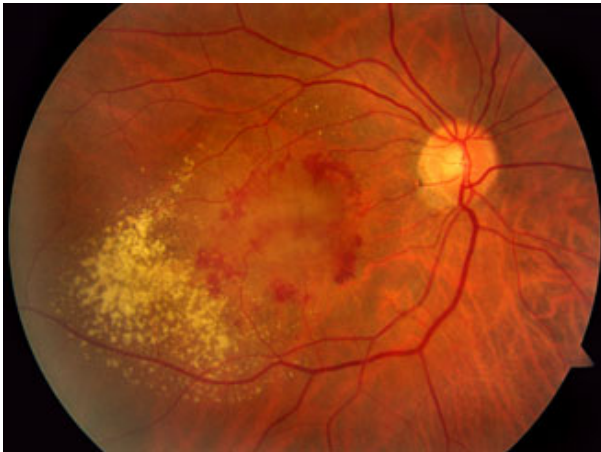


**Abb. 1-6:** Trockene Form der späten ARM mit großflächiger Atrophie des RPE („geographische Atrophie“).

2. Feuchte Form der ARM

-Neovaskularisationsmembranen, die subretinal oder unterhalb des RPE liegen

- Narbenbildung, die epi-, intra- oder subretinal sowie unterhalb des RPE auftreten kann
- Abhebung des RPE, evtl. in Kombination mit Abhebung der neurosensorischen Netzhaut
- subretinale Blutungen



**Abb. 1-7:** Feuchte Form der späten ARM.

Die Spätform der ARM wird als Altersabhängige Makuladegeneration (AMD) bezeichnet.

### **1.2.2 Klassifikation**

Bis 1995 gab es keine einheitlich anerkannte Definition und Klassifikation der Altersabhängigen Makulopathie und ihrer Stadien. Zur Verbesserung der Vergleichbarkeit epidemiologischer Studien zur ARM wurde 1995 von der „International ARM Epidemiological Study Group“ ein System zur Einteilung von Veränderungen im Rahmen einer ARM entwickelt (18), welches sich seitdem als Standardklassifikation durchgesetzt hat. Es basiert auf dem „Wisconsin Age-Related Maculopathy Grading System“, das 1991 von Klein und Mitarbeitern veröffentlicht wurde (64). Beurteilt werden ausschließlich morphologische Veränderungen der Netzhaut, die auf Fotografien des Fundus sichtbar sind. Berücksichtigt werden hierbei Drusen, wobei exakt nach Typ, Größe, Anzahl und Lokalisation unterschieden wird und Veränderungen des RPE, welche als Hypo- oder Hyperpigmentierungen klassifiziert und in ihrer Lage und Ausdehnung ge-

nau erfasst werden. Bei Augen mit AMD werden zusätzlich Größe und Ort von geographischen Atrophiearealen, sowie von neovaskulären Veränderungen wie Narben, Blutungen oder RPE-Abhebungen bewertet.

Klinische Parameter wie zentrale Sehschärfe oder Ergebnisse von Fluoreszenzangiographie und Perimetrie finden in dieser Klassifikation keine Berücksichtigung.

### 1.2.3 Prävalenz und Inzidenz

In Deutschland gibt es nach Schätzungen der AMD Alliance International etwa 4.5 Millionen ARM-Patienten. Angesichts der demographischen Entwicklung muss mit einer deutlichen Zunahme der Betroffenen gerechnet werden (58).

Bevölkerungsstudien zur Prävalenz der ARM wurden in verschiedenen Teilen der Welt durchgeführt und zeigten einen exponentiellen Anstieg bei Individuen über 70 Jahre. Insgesamt kann von folgenden Prävalenzen der frühen und späten Form der ARM in Abhängigkeit vom Alter ausgegangen werden (93):

**Tab. 1-1:** Prävalenzen der frühen und späten ARM in Abhängigkeit vom Alter (93).

Alter	Frühform der ARM	Spätform der ARM
65-74	15%	1%
75-84	25%	5%
≥ 85	30%	13%

Die Inzidenz der ARM wurde in drei großen prospektiven Bevölkerungsstudien untersucht.

Hierbei zeigte sich in der US-amerikanischen Beaver Dam Eye Study eine kumulative 5-Jahres-Inzidenz für die Frühformen der ARM von 16% bei den 65- bis 74-Jährigen und von 23% bei Personen ab 75 Jahren. Die entsprechenden Inzidenzen für eine Spätform betragen 1.3% und 5.4%. Vergleichbare Ergebnisse lieferte die australische Blue Mountains Eye Study (93).

Die aus dem 6½-Jahres-Follow-up geschätzten 5-Jahres-Inzidenzen der europäischen Rotterdam Study für ARM-Frühformen betragen für die 65- bis 74-Jährigen 7% und für



Personen über 75 Jahre 18%. Die entsprechenden Inzidenzen für Spätformen der ARM beliefen sich auf 0.6% und 2.8% (93).

Alle drei Studien zeigten trotz unterschiedlicher Inzidenzberechnungen eine eindeutige altersabhängige Zunahme der Inzidenz der ARM jenseits des 65. Lebensjahres.

#### **1.2.4 Risikofaktoren und mögliche Ursachen einer ARM**

Bei der ARM handelt es sich um eine multifaktorielle, progrediente Erkrankung des zentralen Komplexes von Netzhaut, Pigmentepithel und Aderhaut. Neben kardiovaskulären, ophthalmologischen und umweltbedingten Faktoren spielen bei ihrer Entstehung Geschlechts- und Rassenunterschiede sowie genetische Determinanten eine Rolle.

Neben dem Alter gilt das Rauchen als stärkster Risikofaktor für die Entwicklung einer ARM. Zahlreiche Studien konnten einen Zusammenhang mit der Entstehung der ARM (29, 62, 85, 89, 95) und insbesondere ihrer neovaskulären und trockenen Spätformen (62) herstellen. Untersuchungen von Neuner et al. im Rahmen der Münsteraner Altern und Retina Studie (MARS) legen dabei nahe, dass das AMD-Risiko bei bisherigen Rauchern durch das Einstellen des Rauchens maßgeblich reduziert werden kann (74).

Als ursächlich für den Zusammenhang zwischen Rauchen und ARM nimmt man sowohl eine Verminderung der Antioxidantien in Serum und Netzhaut als auch eine Veränderung des chorioidalen Blutflusses durch das Rauchen an.

Weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren scheinen in unterschiedlichem Maße mit der ARM in Beziehung zu stehen: Während in der Basiserhebung der MARS ein klarer und signifikanter Zusammenhang zwischen arterieller Hypertonie und Schweregrad der ARM gefunden wurde (29), konnte eine solche Beziehung in weiteren Studien nicht einheitlich gezeigt werden (40, 93). Auch im Hinblick auf die Hypercholesterinämie ist die epidemiologische Datenlage inkonsistent (40, 93), wobei beispielsweise in MARS ein erhöhter Gesamtcholesterin/HDL-Cholesterin-Quotient mit zunehmendem Schweregrad der ARM beschrieben wurde (29, 95). Nach Ergebnissen der europäischen Rotterdam Study scheint die manifeste Arteriosklerose mit der Entwicklung der ARM assoziiert zu sein (93). Interessant ist hierbei, dass Drusen aus Proteinen bestehen, die den extrazellulären Ablagerungen bei Arteriosklerose ähneln (93).

Bezüglich okulärer Einflussgrößen wie Irisfarbe und Refraktionsfehlern liegen unterschiedliche Untersuchungsergebnisse vor (61, 96). Es ist somit von keiner bedeutsamen Rolle dieser möglichen Risikofaktoren auszugehen. Jedoch scheint die Cataract-Operation mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer trockenen oder feuchten Spätform der AMD assoziiert zu sein. Als Ursachen nimmt man mechanische Verletzungen der Bruchschichten Membran, intraoperative phototoxische Effekte, eine Induktion vermehrter Expression angiogener Faktoren sowie postoperative Entzündungsreaktionen an (39, 93).

Eine wichtige Rolle in der Entwicklung der ARM scheint die lebenslange Lichtexposition, vor allem gegenüber dem energiereichen blauen Licht zu spielen (77, 93). Diese ist jedoch schwierig zu quantifizieren (40).

Von einem etwas erhöhten ARM-Risiko für Frauen, besonders ab dem Alter von 75 Jahren, berichtete eine 2001 veröffentlichte Meta-Analyse (OR 1.13 [95%-KI: 1.01-1.26]) (40). Diese Ergebnisse sind jedoch kritisch zu sehen, da Frauen über eine höhere Lebenserwartung verfügen und die ARM stark altersabhängig ist (93).

Während o. g. Studien hauptsächlich in weißen, kaukasischen Populationen durchgeführt wurden, existieren nur wenige vergleichbare Untersuchungen farbiger Bevölkerungen. Die Barbados Eye Study Group fand Frühformen der ARM bei Schwarzen etwa so häufig wie bei Weißen. Spätformen, insbesondere die neovaskuläre AMD, traten jedoch seltener bei Schwarzen auf (68, 93). Diese Tendenz konnte in weiteren Studien bestätigt werden (93).

Ergebnisse von Studien an Zwillingen (55, 84) sowie das meist bilaterale Auftreten der späten ARM legten eine genetische Komponente der Erkrankung nahe (40, 43, 93). Im Jahre 2005 konnte im Komplementfaktor H (CFH)-Gen ein hochsignifikantes Risikoallel, Y402H, identifiziert werden (38, 44, 45, 66). Das relative Risiko für die Entwicklung einer AMD wird auf 2.4 bis 4.6 für heterozygote und auf 3.3 bis 7.4 für homozygote Träger des Risikoallels geschätzt. Dieser Polymorphismus trägt somit etwa 20 bis 50% zum AMD-Gesamtrisiko bei (58).

Als weiteres potenzielles Risikogen für die Entwicklung einer AMD wurde LOC387715 auf Chromosom 10q26 gefunden (79). Nach Einschätzung von Schmidt und Mitarbeitern ist von einem *population-attributable risk* für AMD von 61% auszugehen, wenn CFH, LOC387715 und Rauchen zusammen betrachtet werden (82). Ebenfalls auf

Chromosom 10q26 wurde von Yang (103) und Dewan (36) im November 2006 ein *single-nucleotide polymorphism* in der Promoter-Region von HTRA1, einem Serinprotease-Gen, beschrieben. Personen mit der Risikovariante sowohl des CFH- als auch des HTRA1-Gens scheinen ein über 40fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer AMD zu besitzen (25).

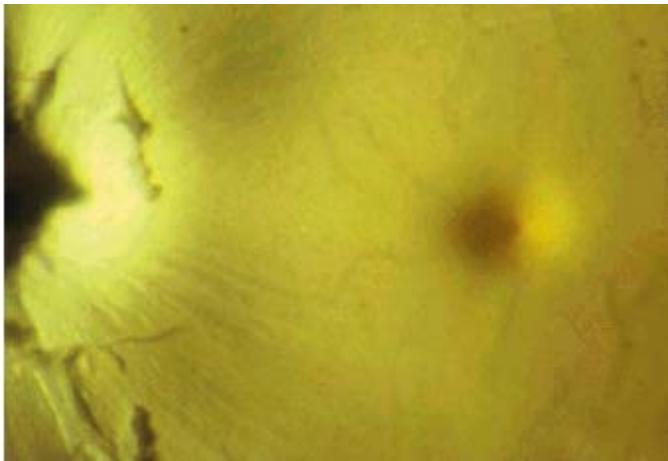
### **1.2.5 Behandlung der ARM**

Die Therapiemöglichkeiten der AMD sind bislang auf die seltenere feuchte Form beschränkt. Sie umfassen neben etablierten Verfahren wie der photodynamischen Therapie und Laserchirurgie neue Behandlungsstrategien. Beispiele hierfür sind mikrochirurgische Eingriffe wie die autologe Transplantation von retinalem Pigmentepithel sowie die intravitreale Injektion von Antiangiogenese-Faktoren, sog. VEGF-Inhibitoren. Durch keine der genannten Therapieansätze ist jedoch eine Heilung möglich. Zudem besteht bisher keine Möglichkeit, die häufigere trockene Form der AMD zu behandeln (58, 76). Die Assoziation mit Alter, Rauchen und vermutlich Lichtexposition weist auf die Rolle des oxidativen Stresses bei der ARM-Pathogenese hin: Hohe Konzentrationen an Sauerstoff sowie ungesättigten Fettsäuren in Kombination mit intensiver Lichtexposition führen zur Produktion von Sauerstoffradikalen. Diesen begegnet die Retina durch hohe Level an Antioxidantien (2, 6). Durch die Supplementation von hochdosierten Antioxidantien (Vitamin A, C, E sowie Kupfer) und Zink konnte in der AREDS-Studie bei Patienten mit ARM ein positiver Effekt auf die Entwicklung der Erkrankung und den Sehverlust erzielt werden: Patienten mit ausgedehnten mittelgroßen Drusen, mindestens einer großen Druse, nicht zentraler GA oder fortgeschrittener ARM zeigten durch die Substitution ein um 25% vermindertes Risiko für das Fortschreiten der ARM sowie eine signifikante Risikoreduktion für den Verlust an Sehschärfe (1).

## 1.3 Das makuläre Pigment

### 1.3.1 Definition

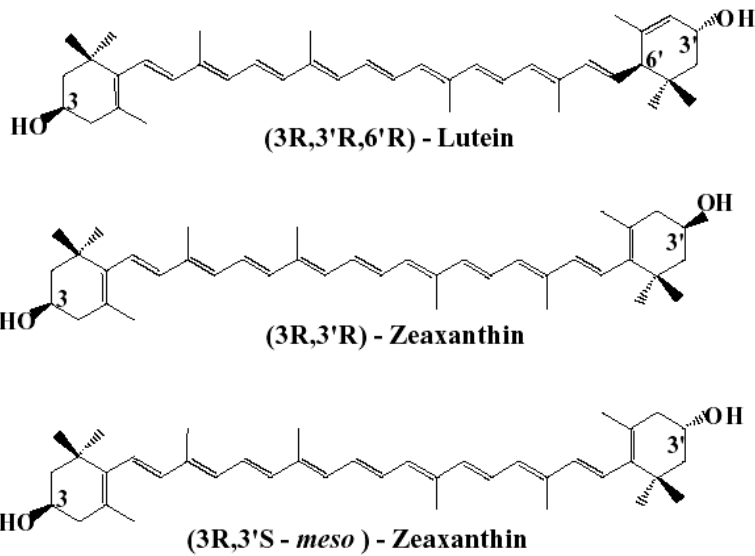
Neben den in der AREDS-Studie untersuchten Antioxidantien wurde in den letzten Jahren Lutein, ein Bestandteil des makulären Pigments und starker Radikalfänger im Zentrum der Netzhaut, vermehrt Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen zur ARM. Das makuläre Pigment (MP) besteht aus den Carotinoiden Lutein, Zeaxanthin und Mesozeaxanthin. Bereits 1782 wurde die Makula lutea, auch gelber Fleck genannt (vgl. Abb. 1-8), von Buzzi beschrieben (2).



**Abb. 1-8:** „Gelber Fleck“ im Zentrum der Makula eines tiefgefrorenen Spenderauges (77).

George Wald zeigte 1945 auf, dass die gelbliche Farbe der Makula durch ein Pigment, dessen Absorptionskurve die typischen Charakteristika von Carotinoiden aufweist, zustande kommt. Der Lutein- und Zeaxanthinnachweis gelang schließlich Bone im Jahre 1985 (23). Carotinoide zählen zu den natürlichen Pigmenten und werden de novo von Pflanzen und Mikroorganismen synthetisiert. Demgegenüber kann der Mensch Carotinoide selbst nicht herstellen und ist auf ihre Zufuhr ausschließlich über die Nahrung angewiesen (2, 5).

Sauerstoffhaltige Carotinoide (Oxycarotinoide) werden als Xanthophylle bezeichnet. Zu diesen gehören das Lutein und das Zeaxanthin, welche die größten Bestandteile des MP darstellen. Sie sind Isomere voneinander und unterscheiden sich lediglich in einer allylischen Hydroxylgruppe (2, 23) (vgl. Abb. 1-9).



**Abb. 1-9:** Chemische Struktur von Lutein, Zeaxanthin und Mesozeaxanthin (17).

### 1.3.2 Verteilung des MP in der Retina

Lutein und Zeaxanthin erreichen ihre höchsten Konzentrationen im Zentrum der Makula, der Fovea centralis. Etwa 2 mm von der Fovea entfernt ist kaum noch MP nachweisbar (20). Die Zeaxanthinkonzentration nimmt dabei zur Netzhautperipherie hin stärker ab als die des Luteins: Bei Untersuchungen von Bone et al. an sieben Spendernetzhäuten betrug das Lutein/Zeaxanthin-Verhältnis in der Fovea innerhalb eines Radius von 0.25 mm 1:2.4, in der Peripherie der Retina dagegen etwa 2:1. Bis zu einer Entfernung von etwa 1.6 mm von der Fovea überwog dabei das Zeaxanthin, peripher davon das Lutein (20).

In histologischen Analysen an Primatennetzhäuten fanden Snodderly und Mitarbeiter die höchsten Konzentrationen des MP in den Axonen der Photorezeptoren der Fovea centralis. Außerhalb der Fovea lokalisierten sie das MP hauptsächlich in den Axonen der Photorezeptoren sowie den inneren plexiformen Schichten der Retina (86, 87). Besonders in der perifoveolären Region konnte das MP auch in den Außensegmenten der Stäbchen, einer Region mit hohen Konzentrationen an ungesättigten Fettsäuren, nachgewiesen werden (2, 88).

### **1.3.3 Resorption, Transport und Einlagerung des MP in die Retina**

Xanthophylle werden im Dünndarm resorbiert und erreichen in Form von Chylomikronen über die Vena cava inferior die Leber. Von dort aus gelangen sie als Bestandteile von Lipoproteinen in den systemischen Kreislauf, wobei Lutein und Zeaxanthin sowohl in HDL als auch in LDL nachweisbar sind (3). Der Aufnahmemechanismus des MP in die Netzhaut ist bisher noch nicht abschließend geklärt. Xanthophyll-bindende Proteine in der Retina, 2001 von Yemelyanov und Mitarbeitern beschrieben, sowie Tubulin scheinen dabei eine Rolle zu spielen (2, 104).

Von den 25 Carotinoiden und neun Metaboliten, die im Plasma identifiziert werden konnten, sind in der menschlichen Netzhaut nur Lutein und Zeaxanthin zu finden (2). Ihre in der Makula messbaren Mengen übersteigen die jeweiligen Serumlevel um mehr als das 1000fache (3). Zusätzlich lässt sich in der Retina Mesozeaxanthin nachweisen, welches besonders im Zentrum der Makula lokalisiert ist. Da es weder aus der Nahrung stammt noch im Blutplasma auftritt, nimmt man an, dass ein Teil des Luteins in der Netzhaut zu Mesozeaxanthin isomerisiert wird (21). Dieser Konversionsmechanismus scheint in der Fovea am ausgeprägtesten zu sein, da dort die höchsten Mengen an Mesozeaxanthin und im Verhältnis zu Zeaxanthin relativ geringe Mengen an Lutein zu finden sind (vgl. oben) (21).

### **1.3.4 Funktion des MP**

Das MP dient als Schutzfaktor der Retina über zwei verschiedene Mechanismen:

1. Das MP absorbiert Licht im Bereich von 400-540 nm (34), was dem Wellenlängenbereich des kurzwelligen, energiereichen blauen Lichtes (440 nm) entspricht. Dieses ist in besonderem Maße für lichtinduzierte Schäden der Photorezeptoren und des RPE verantwortlich (2, 3, 5, 77).

Die Wirksamkeit von Lutein, Licht zu filtern, scheint hierbei größer zu sein als diejenige des Zeaxanthins (2).

2. Das MP besitzt eine direkte antioxidative Wirkung u. a. durch das Abfangen von reaktiven Sauerstoffverbindungen, Hemmung der Peroxidation von Membranphospholipiden und Reduktion der Lipofuszinbildung in der Retina. Mesozeaxanthin, das vor allem in der Fovea zu finden ist, besitzt hierbei eine größere

Fähigkeit als Lutein, Sauerstoffradikale abzufangen (2). Für ein von Bhosale und Mitarbeitern identifiziertes spezifisches Zeaxanthin-bindendes Protein (GSTP1) wurde eine Verstärkung der antioxidativen Eigenschaften von Zeaxanthin und in besonderem Maße von Mesozeaxanthin nachgewiesen (17).

Da die Makula aufgrund ihrer starken Vaskularisation, des hohen Sauerstoffverbrauches und des hohen Gehaltes an mehrfach ungesättigten Fettsäuren besonders anfällig für oxidative Schäden ist, ist dieser Schutzmechanismus für die zentrale Netzhaut von entscheidender Bedeutung (2, 3, 5).

### **1.3.5 MP und Supplementation bei AMD**

Lutein und Zeaxanthin sind somit essenziell für die Netzhautfunktion. Malinow wies 1980 nach, dass Affen, die eine Xanthophyll-freie Diät erhielten, drusenartige Veränderungen im Bereich des RPE sowie einen Mangel an MP entwickelten (2).

Hammond und Mitarbeiter zeigten 1996 auf, dass durch den verstärkten Verzehr von Mais und Spinat, welche besonders MP-haltige Gemüsesorten sind (vgl. Tab. 1-2), bei dem größten Teil ihrer Studienteilnehmer ein Anstieg sowohl der Plasmaspiegel von Lutein und Zeaxanthin als auch der MP-Dichte zu erzielen war (51). Die Dichte des MP wurde hierbei psychophysisch bestimmt (vgl. 1.4).

**Tab. 1-2:** Gehalt von Lutein und Zeaxanthin (in mol%) in verschiedenen Früchten und Gemüsen sowie in Eigelb (77).

	Lutein + Zeaxanthin [mol%]	Lutein [mol%]	Zeaxanthin [mol%]
Eigelb	89	54	35
Mais	86	60	25
Zucchini	52	47	5
Spinat	47	47	0
Paprika (orange)	45	8	37
Apfelsine	22	7	15
Broccoli	22	22	0
Apfel	20	19	1
Möhren	2	2	0

Anschließende Lutein-Supplementationsstudien führten zu vergleichbaren Ergebnissen (2, 90). Auch bei AMD-Patienten konnte ein Effekt der Lutein-Substitution auf die MP-Dichte (MPD) nachgewiesen werden: Eine von Bernstein und Mitarbeitern 2002 durchgeführte Observationsstudie zeigte, dass Patienten mit AMD, die mit  $\geq 4$  mg Lutein pro Tag supplementiert wurden, eine mit der Kontrollgruppe ohne AMD vergleichbare MP-Dichte, jedoch eine signifikant höhere MPD als die Patienten mit AMD ohne Supplementierung erreichten (16). Die MPD-Bestimmung wurde hier mittels Raman Spektrometrie durchgeführt (vgl. 1.4).

Jedoch konnten bisher keine einheitlichen Aussagen über den Zusammenhang zwischen der Höhe des MP in der Nahrung und im Serum und dem Auftreten einer AMD getroffen werden (2): Während eine Beziehung zwischen MP-Aufnahme bzw. -Serumspiegeln und ARM in verschiedenen Studien nicht gefunden werden konnte (30, 71), wiesen Studienteilnehmer der Eye Disease Case-Control Study im höchsten Quintil der Carotinoaufnahme ein um 43% vermindertes Risiko auf, eine AMD gegenüber den Untersuchten im niedrigsten Quintil zu entwickeln (83).

In der LAST-Studie konnte durch die Substitution von 10 mg Lutein bei 90 AMD-Patienten mit geographischer Atrophie neben einer signifikanten Erhöhung der MP-Dichte um etwa 40% sogar eine Verbesserung des Visus und der Kontrastsensitivität bei



den substituierten Studienteilnehmern erzielt werden (78). Die MP-Dichte wurde mittels Heterochromatischer Flickerphotometrie gemessen (vgl. 1.4).

Auf Grund dieser Studienergebnisse sind seit einigen Jahren luteinhaltige Präparate erhältlich, die insbesondere Patienten mit ARM bzw. AMD empfohlen werden. Ergebnisse von groß angelegten klinischen Studien zum Nachweis des Effektes der Supplementation auf die MP-Dichte und den Krankheitsverlauf der ARM stehen jedoch bisher noch aus (2).

## **1.4 Methoden zur Messung der MP-Dichte**

Das MP kann sowohl in vivo als auch postmortal bestimmt werden.

Für die Quantifizierung des MP in der postmortalen Retina stehen die HPLC (high performance liquid chromatography) und die Mikrodensitometrie als biochemische Nachweisverfahren zur Verfügung.

Besonders zur Beurteilung von Veränderungen der MPD, beispielsweise im Krankheitsverlauf der ARM oder unter Supplementation mit Lutein, wurden verschiedene nicht-invasive Messmethoden entwickelt, die die Bestimmung der Dichte des MP am Lebenden ermöglichen. Diese Verfahren lassen sich in psychophysische und optische Messmethoden einteilen.

### **1. Psychophysische Messmethoden**

Psychophysische Messverfahren zur Bestimmung der optischen Dichte des makulären Pigments (MPOD) sind subjektive Methoden, die von der Mitarbeit des Probanden abhängig sind. Am häufigsten kommt die Heterochromatische Flickerphotometrie (HFP) zum Einsatz, wie etwa in der oben genannten LAST-Studie (78). Dafür werden zwei alternierende Lichtquellen zentral auf die Fovea und anschließend auf die Parafovea des Probanden gerichtet. Eine Lichtquelle besteht aus blauem und damit vom MP absorbierten, die andere aus grünem, nicht vom MP absorbierten Licht. Der Proband verändert die Lichtintensität des blauen Testlichtes jeweils so, dass für ihn ein flackerloses Licht resultiert. Die MPOD errechnet sich aus der Differenz der Lichtintensitäten (I) des blauen Lichts intra- und parafoveal über folgende Formel (7, 19):

$$\text{MPOD} = \log (I_{\text{zentral}}/I_{\text{peripher}}) \quad [1]$$

Nach dem Beer'schen Gesetz ist die MPOD direkt proportional zur Konzentration des MP (7).

Zur Messung der MPOD auf der Grundlage der Heterochromatischen Flickerphotometrie stehen heute verschiedene Messgeräte zur Verfügung wie etwa das Makulometer (72), sowie die von Wooten et al. (100), Beatty et al. (7) oder Bone et al. (19) beschriebenen Messinstrumente.

## 2. Optische Methoden

Optische Methoden zur Bestimmung der MPD sind objektive Messverfahren. Verschiedene Techniken wurden bislang entwickelt, wie beispielsweise die Raman Spektrometrie (14-16), Reflektometrie (10, 11, 13), Autofluoreszenz-Spektrophotometrie (34) und das Autofluoreszenz-Imaging (11, 32, 91, 92, 101, 102).

Hierbei stellt die Autofluoreszenz-Methode, die 1993 von Delori eingeführt wurde, die Grundlage für die Autofluoreszenz-Spektrophotometrie und das Autofluoreszenz-Imaging dar. Sie nutzt die Autofluoreszenz des Lipofuszins, welches in den Zellen des RPE der Retina lokalisiert ist (33, 34). Lipofuszin wird durch blaues Licht im Wellenlängenbereich von 400-570 nm angeregt, Licht der Wellenlänge von 520-800 nm zu emittieren, was grünem Licht entspricht. Das MP schwächt jedoch die Autofluoreszenz des Lipofuszins ab, indem es blaues Licht des Wellenlängenbereiches von 400-540 nm absorbiert. Zur Bestimmung der MPOD werden zwei verschiedene Wellenlängen genutzt, um die Autofluoreszenz des Lipofuszins anzuregen: Der erste Wellenlängenbereich (450-510 nm) wird durch das MP absorbiert, woraus eine abgeschwächte Autofluoreszenz resultiert. Das Licht der zweiten Wellenlänge (550-570 nm) wird nicht durch das MP absorbiert, so dass die Autofluoreszenz des Lipofuszins maximal ist. Die resultierenden Autofluoreszenzen werden bei einer Wellenlänge von 710 nm zentral in der Makula und in der Peripherie (7° temporal der Makula) gemessen und daraus die MPOD errechnet (34).

Das Autofluoreszenz-Imaging wird als Ein- und Zweiwellenlängen-Methode angewandt. Wie von Trieschmann et al. (91) beschrieben, wird bei der Einwellenlängen-Methode zur MPOD-Messung nur eine Exzitationswellenlänge,  $\lambda=488$  nm, genutzt.

Man geht hierbei davon aus, dass die Autofluoreszenz des Lipofusins in Abwesenheit des MP gleichförmig verteilt ist. Da dies in vivo nicht der Fall ist, kommt es bei der MPOD-Messung mittels Einwellenlängen-Methode zu einer systematischen Überschätzung der MPOD-Messwerte (34, 91).

In der vor kurzem eingeführten Zweiwellenlängen-Methode (59, 60, 91, 101, 102) werden dagegen analog zur Autofluoreszenzmethode von Delori (34) zwei Exzitationswellenlängen genutzt, hierbei jedoch  $\Lambda_1=488$  nm und  $\Lambda_2=514$  nm. Der heterogenen Verteilung der Lipofuszinfluorophore wird damit Rechnung getragen (91). Die entstehenden Autofluoreszenzen werden oberhalb einer Wellenlänge von 560 nm (91) bzw. 530 nm (102) und damit außerhalb des Absorptionsbereiches des MP gemessen. Die MPOD, angegeben bei einer Wellenlänge von 460 nm, dem Bereich der maximalen Absorption durch das MP, errechnet sich als:

$$\Delta D_{FP}(460) = D_F(460) - D_P(460) = \frac{1}{K(\Lambda_1) - K(\Lambda_2)} \cdot \left( \log \frac{I_P(\Lambda_1)}{I_P(\Lambda_2)} - \log \frac{I_F(\Lambda_1)}{I_F(\Lambda_2)} \right) \quad [2]$$

Hierbei ist  $\Delta D_{FP}(460)$  die Differenz zwischen den MPOD-Werten, die in einem beliebigen Messfeldort F (beispielsweise der Fovea) und dem in der Peripherie gelegenen Referenzort P gemessen wurden.  $K(\Lambda)$  entspricht dem Extinktionskoeffizienten des MP bei der entsprechenden Exzitationswellenlänge bezogen auf den Extinktionskoeffizienten bei 460 nm.  $I_P$  bzw.  $I_F$  sind die Intensitäten des Exzitationslichtes in der Peripherie bzw. im Messfeldort F (91).

Es gibt somit verschiedene Methoden zur Messung der Dichte des makulären Pigments, einer Substanz, die nach dem heutigen Stand des Wissens im Zusammenhang mit der Entwicklung bzw. Prävention der ARM zu stehen scheint (2, 3, 77, 98). Bislang durchgeführte Studien zur Bestimmung der MPOD wiesen häufig kleine Teilnehmerzahlen auf (8, 11, 49, 50, 78) und führten zu teilweise unterschiedlichen Ergebnissen bezüglich der Assoziation des MP mit potentiellen Einflussfaktoren wie Alter (8, 11, 26, 27, 34, 41), Rauchen (11, 34, 46) und Geschlecht (34, 46, 48, 102).

In der vorliegenden Arbeit sollen an einer vergleichsweise großen Studienpopulation, die Personen sowohl mit als auch ohne ARM bzw. AMD beinhaltet, anhand der erst vor kurzem eingeführten Zweiwellenlängen-Methode des Autofluoreszenz-Imaging, die MPOD bestimmt und Zusammenhänge zwischen der MPOD und möglichen Einflussfaktoren untersucht werden.

## **2. Fragestellung**

### **2.1 Arbeitshypothese**

Das makuläre Pigment gilt aufgrund seines lichtfilternden Effekts und der direkten antioxidativen Wirkung als effektiver Schutzmechanismus der zentralen Netzhaut. Verschiedene Studien lassen vermuten, dass die Dichte des MP, welches ausschließlich über die Nahrung zugeführt wird, im direkten Zusammenhang mit der ARM sowie mit verschiedenen Risikofaktoren für die Entwicklung einer ARM wie Alter, Geschlecht oder Rauchen steht. Das MP scheint somit eine bedeutsame Rolle bei der Entstehung bzw. der Prävention der ARM zu spielen.

### **2.2 Spezifische Fragestellung**

In dieser Arbeit soll die optische Dichte des MP mittels der Zweiwellenlängen-Methode des Autofluoreszenz-Imaging an einer verhältnismäßig großen Population, bestehend aus Personen mit und ohne ARM bzw. AMD, untersucht werden. Dabei sollen im Einzelnen folgende Fragen beantwortet werden:

1. Wie ist die MPOD, die jeweils bei  $0,5^\circ$  und  $2,0^\circ$  bestimmt wurde, unter den Studienteilnehmern verteilt?
2. Besteht ein Zusammenhang zwischen der bei  $0,5^\circ$  und  $2,0^\circ$  gemessenen MPOD? Gibt es eine Korrelation zwischen den MPOD-Werten des rechten und linken Auges?
3. Was sind Determinanten der bei  $0,5^\circ$  und  $2,0^\circ$  gemessenen MPOD?
4. Gibt es Unterschiede der MPOD bei  $0,5^\circ$  bzw.  $2,0^\circ$  in Abhängigkeit von den Serumspiegeln von Lutein und Zeaxanthin bzw. der Supplementation mit Lutein?
5. Hat das ARM-Stadium einen Einfluss auf die MPOD bei  $0,5^\circ$  bzw.  $2,0^\circ$ ?

## **3. Material und Methoden**

### **3.1 Studienaufbau**

Diese Studie basiert auf den Daten, die im Rahmen der Münsteraner Altern und Retina Studie (MARS) während des Baseline-Surveys 2001-2003 (Datenerhebungsphase; MARS Phase 1) und des Follow-ups 2003-2006 (Nachuntersuchungsphase; MARS Phase 2) erhoben wurden.

Bei der MARS handelt es sich um eine prospektive Studie, in die eine Kohorte von 1063 Patienten mit einer ARM bzw. AMD und/oder einem Makula-Normalbefund eingeschlossen wurde.

In MARS Phase 2 wurden von diesen 1063 Studienteilnehmern 828 Personen nachuntersucht. Bei 611 von ihnen wurde im Zeitraum von Juli 2004 bis August 2006 die MPOD, wenn möglich an beiden Augen, bestimmt. In vorliegender Arbeit wurden die MPOD-Messungen von 504 Personen, welche im Zeitraum von Juli 2004 bis Dezember 2005 erhoben wurden, ausgewertet sowie mögliche Einflussfaktoren auf die MPOD untersucht. Als mögliche Determinanten der MPOD wurden dabei sowohl in MARS Phase 1 als auch in MARS Phase 2 erhobene Untersuchungsparameter betrachtet.

In die Ergebnisse gingen die Teilnehmer ein, bei denen die MPOD-Messung mindestens eines Auges ausgewertet werden konnte.

### **3.2 Studienteilnehmer**

In MARS Phase 1 wurden zwischen Juni 2001 und Oktober 2003 insgesamt 1063 Männer und Frauen im Alter von 58 bis 82 Jahren untersucht. Die Studienteilnehmer wurden in Zusammenarbeit mit niedergelassenen Augenärzten rekrutiert und kamen aus der Stadt Münster bzw. dem Umland. Ausgeschlossen wurden Probanden mit Engwinkelglaukom, um die Gefahr eines Glaukomanfalls durch die medikamentöse Mydriasis zu minimieren, sowie Patienten mit einer bekannten malignen Erkrankung.

In MARS Phase 2 wurden 828 von 1063 Personen nachuntersucht. Die Untersuchungen fanden im Zeitraum von November 2003 bis August 2006 statt. Somit nahmen 235 Probanden nicht am Follow-up teil: 32 von ihnen waren zwischenzeitlich verstorben, 16

nicht mehr erreichbar, 38 aufgrund von Nebenbefunden (z.B. diabetischer Retinopathie) nicht zu MARS Phase 2 eingeladen worden und 149 lehnten eine weitere Teilnahme an MARS ab.

### **3.3 Untersuchungsparameter**

#### **3.3.1 MARS Phase 1**

In MARS Phase 1 erfolgte eine standardisierte augenärztliche Untersuchung mit Bestimmung des korrigierten Nah- und Fernvisus, eine Untersuchung an der Spaltlampe sowie eine Augenhintergrundspiegelung. Zusätzlich wurden Metamorphopsien und Zentralskotome mittels Amsler-Test erfasst.

Anschließend wurden beide Pupillen der Studienteilnehmer mit tropicamidhaltigen Augentropfen weit gestellt. Der Augenhintergrund, insbesondere Papille und Makula, wurde daraufhin mit Hilfe digitaler Fundusfotografien (Zeiss FF 450 IR Funduskamera, ZEISS Oberkochen, Deutschland; Kodak Professional DCS 620 Kamera, Eastman Kodak Company, Rochester, New York, USA mit einer Bildauflösung von 1728 x 1152 Pixel) in Mydriasis dokumentiert. Die Bildanalyse wurde mit der Bildanalysesoftware VISUPAC der Firma HIKO (HIKO, Pirmasens, Deutschland) durchgeführt. Die Vermessungen der Fotografien erfolgten in einer 30° Winkелеinstellung auf einem SVGA-Monitor mit 22" bei einer 75%-igen Bildvergrößerung mit einer Auflösung von 1280 x 960 Pixel.

Anhand eines Fragebogens wurden Daten zu ophthalmologischen, kardiovaskulären und anderen Vorerkrankungen wie Diabetes mellitus sowie zur Ernährung, Medikamenteneinnahme, Vitaminsubstitution, zum Lebensstil inklusive Rauchen und zur visuellen Funktion und Lebensqualität (NEI-VFQ-25) erhoben.

Den Studienteilnehmern wurde unter nicht-nüchternen Bedingungen venöses Blut zur Bestimmung von Entzündungsparametern wie CRP und Fibrinogen, Stoffwechsellparametern wie Cholesterin, Triglyceriden, HDL, LDL und Lipoprotein A sowie von Carotinoiden wie Lutein und Zeaxanthin entnommen.

Nach einer mindestens 10-minütigen Ruhephase erfolgte eine zweimalige automatische Blutdruckmessung mit dem Blutdruckmessgerät OMRON HEM 705 CEP.

Zudem wurden Körpergröße und Gewicht der Studienteilnehmer bestimmt, so dass der Body-Mass-Index (BMI) berechnet werden konnte.

### **3.3.2 MARS Phase 2**

In MARS Phase 2 wurde die augenärztliche Untersuchung analog zu MARS Phase 1 durchgeführt, jedoch ohne Augenhintergrundspiegelung.

Die Dokumentation des Augenhintergrundes in medikamentöser Mydriasis mittels digitaler Fundusfotografien erfolgte ebenfalls wie in MARS Phase 1.

Die per Fragebogen erhobenen Daten umfassten zum einen Erkrankungen bzw. Veränderungen, die seit MARS Phase 1 aufgetreten waren. Hierzu zählten Angaben zu ophthalmologischen Erkrankungen, durchgeführten Therapien und subjektiven Veränderungen in Bezug auf das Sehen, zu kardiovaskulären und anderen Krankheiten wie Diabetes mellitus sowie zum Rauchverhalten. Zum anderen wurden, ähnlich wie in MARS Phase 1, Daten zur visuellen Funktion und Lebensqualität, zum Lebensstil inklusive Ernährung, zur aktuellen Medikamenteneinnahme sowie zur Vitaminsubstitution, besonders auf augenärztliche Empfehlung hin, erfragt.

Während die zweimalige automatische Blutdruckmessung und die Bestimmung von Größe und Gewicht zur BMI-Berechnung analog zu MARS Phase 1 erfolgten, fand in MARS Phase 2 keine Blutentnahme statt.

Ab dem 14. Juli 2004 wurde in MARS Phase 2 zusätzlich die Bestimmung der MPOD als weiterer Untersuchungsparameter eingeführt. Die Messung erfolgte jeweils am rechten und linken Auge der Studienteilnehmer mittels eines modifizierten Heidelberg Retina Angiographs (HRA, Fa. Heidelberg Engineering, Heidelberg, Deutschland).

## **3.4 Die MPOD-Messung mit dem modifizierten HRA**

### **3.4.1 Theoretischer Hintergrund**

Die MPOD-Messung mit dem modifizierten HRA basiert auf der Autofluoreszenz-Methode, die 1993 von Delori eingeführt wurde (33, 34) (vgl. 1.4). Sie ist ein Verfahren des Autofluoreszenz-Imaging, das zur MPOD-Bestimmung zwei Exzitationswellen-

längen nutzt (91) (vgl. 1.4) und wurde erstmals von Wüstemeyer und Mitarbeitern im Jahre 2002 beschrieben (101).

Das Autofluoreszenz-Imaging stützt sich auf die Beobachtung, dass das MP Licht der Wellenlänge unterhalb von 550 nm mit einem Maximum bei 460 nm absorbiert. Das die Netzhaut erreichende Exzitationslicht wird damit teilweise durch das MP absorbiert und erreicht dann das RPE, wo es das Fluorophor Lipofuszin anregt. Die emittierte Fluoreszenz wird wiederum anteilig durch das MP absorbiert, bevor sie aus dem Auge tritt und den Detektor des Messinstrumentes erreicht. Dort wird sie außerhalb des Absorptionsbereiches des MP gemessen. Mögliche weitere absorbierende Substanzen neben dem MP sowie andere Fluorophore neben dem Lipofuszin des RPE werden somit beim Autofluoreszenz-Imaging außer Acht gelassen (91).

Durch die Nutzung von zwei Exzitationswellenlängen, welche in unterschiedlichem Maße vom MP absorbiert werden, wird jedoch die inhomogene Verteilung des Lipofuszins im RPE berücksichtigt (91).

### 3.4.2 Technische Daten

Zur Bestimmung der MPOD mittels der Zweiwellenlängen-Methode des Autofluoreszenz-Imaging wurde ein modifiziertes konfokales Scanning-Laser-Ophthalmoskop, der Heidelberg Retina Angiograph, eingesetzt (vgl. Abb. 3-1).



**Abb. 3-1:** Modifizierter Heidelberg Retina Angiograph zur Messung der MPOD ([http://www.barmed.net/Product\\_RetinalAngioraphy.asp](http://www.barmed.net/Product_RetinalAngioraphy.asp); Stand: 26.11.2006).

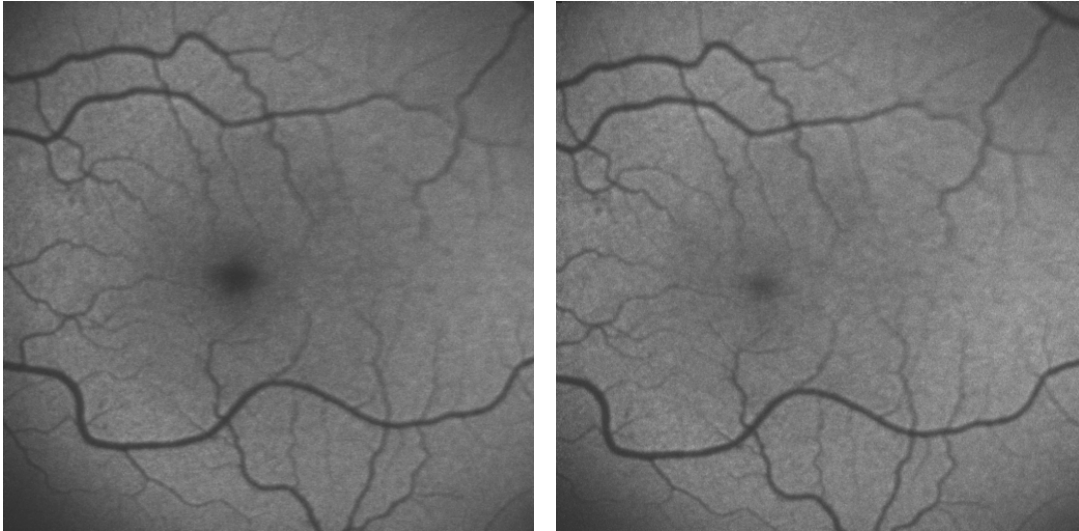


Dieses Messinstrument nutzt einen Argon-Laser, der das Exzitationslicht der Wellenlängen  $\lambda_1=488$  nm und  $\lambda_2=514$  nm emittiert, in Kombination mit einem 560-nm-Bandpass-Filter, der ausschließlich Fluoreszenzlicht oberhalb von 560 nm und damit außerhalb des Absorptionsbereiches des MP passieren lässt. Das Fluoreszenzlicht wird anschließend mittels einer Avalanchediode bestimmt. Zur MPOD-Messung dient ein Fundusbereich von  $20 \times 20^\circ$ , entsprechend  $512 \times 512$  Pixel. Jedes Pixel repräsentiert etwa  $11 \times 11 \mu\text{m}$  der Retina, je nach Refraktionsfehler und Hornhautkrümmung des untersuchten Individuums. Für jedes Bild stehen 255 Graulevel (8 Bits) zur Verfügung. Die System-Software legt dabei den Graulevel „null“, bei welchem keine Autofluoreszenz den Detektor erreicht, in jedem Bild automatisch bei annähernd  $6^\circ$  fest. Dieser „Null“-Level, der zwischen 4 und 15 Graulevels variiert, dient als peripherer Referenzwert und wird von allen Graulevels des Bildes subtrahiert (vgl. 3.4.3). Diese somit korrigierten Werte stehen in linearer Beziehung zur Intensität des einfallenden Lichtes (Korrelationskoeffizient  $>0,9997$ ) (91).

### **3.4.3 Durchführung der MPOD-Messung**

Beide Pupillen der Studienteilnehmer wurden mit tropicamidhaltigen Augentropfen weit gestellt. Anschließend wurden die Probanden vor dem HRA positioniert und aufgefordert, ruhig geradeaus zu schauen. Das HRA wurde auf das zu untersuchende Auge ausgerichtet und die Netzhaut zunächst für etwa 20 Sekunden mit Licht der Wellenlänge von 488 nm bestrahlt, um den Einfluss der Absorption des einfallenden Lichtes durch Rhodopsin zu minimieren (sog. *bleaching*) (90). Anschließend wurden pro Messung zwei Filme von der zentralen Netzhaut erstellt. Jeder Film bestand aus 16 Einzelbildern, wobei der erste Film auf Grundlage der Exzitationswellenlänge von 488 nm, der zweite bei einer Exzitationswellenlänge von 514 nm erzeugt wurde.

Unter Nutzung anatomischer Details wie retinaler Blutgefäße stimmte die System-Software die Einzelbilder eines Filmes so aufeinander ab, dass pro Wellenlänge ein „Durchschnittsbild“ der Autofluoreszenz (vgl. Abb. 3-2) erstellt werden konnte. Dadurch wurde das Hintergrundrauschen reduziert (bei 16 Einzelbildern um den Faktor 4) und die MPOD-Berechnung präzisiert.



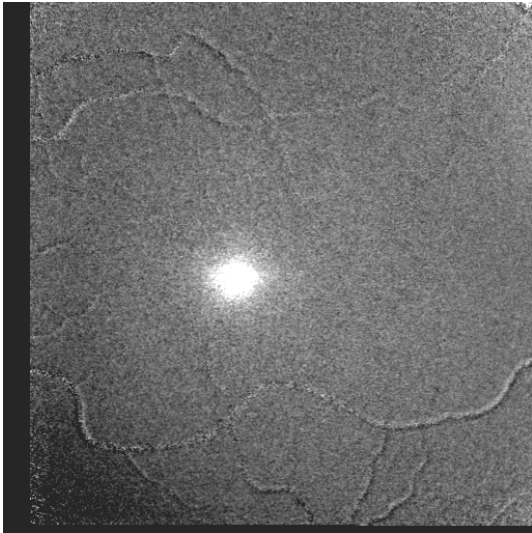
**Abb. 3-2:** „Durchschnittsbilder“ der Autofluoreszenz der zentralen Netzhaut, die bei einer Exzitationswellenlänge von 488 nm (links) und 514 nm (rechts) mit dem modifizierten HRA erstellt wurden.

Aus den zwei „Durchschnittsbildern“ errechnete die System-Software anschließend ein Funktionalbild der MPD (vgl. Abb. 3-3). Dabei ließ sich die relative Dichte  $D_F(460)$  für jeden Messfeldort  $F$ , und damit für jedes Pixel, über folgende Formel bestimmen:

$$D_F(460) = \frac{1}{K(488) - K(514)} \cdot \log \frac{I_F(488)}{I_F(514)} \quad [3]$$

$D_F(460)$  ist hierbei der Minuend aus Formel [2] (vgl. 1.4) und gibt die MPOD für 460 nm in einem beliebigen Messfeldort  $F$  an. Als Exzitationswellenlängen dienten  $\Lambda_1=488$  nm und  $\Lambda_2=514$  nm. Die Extinktionskoeffizienten  $K$  waren mit  $K(488)=0,781$  und  $K(514)=0,255$  vorgegeben.  $I_F(488)$  und  $I_F(514)$  bezeichneten die Intensität des Exzitationslichtes in der Retina bei 488 und 514 nm (90, 91).

Da sowohl die Extinktionskoeffizienten als auch der Quotient aus  $I_F(488)$  und  $I_F(514)$  ohne Einheit sind, ergibt sich für  $D_F(460)$  ein dimensionsloser Wert.



**Abb. 3-3:** Funktionalbild der MPD nach digitaler Bearbeitung der 488 nm- und 514 nm-„Durchschnittsbilder“. Areale mit hoher MPD erscheinen heller als Bereiche mit niedriger MPD.

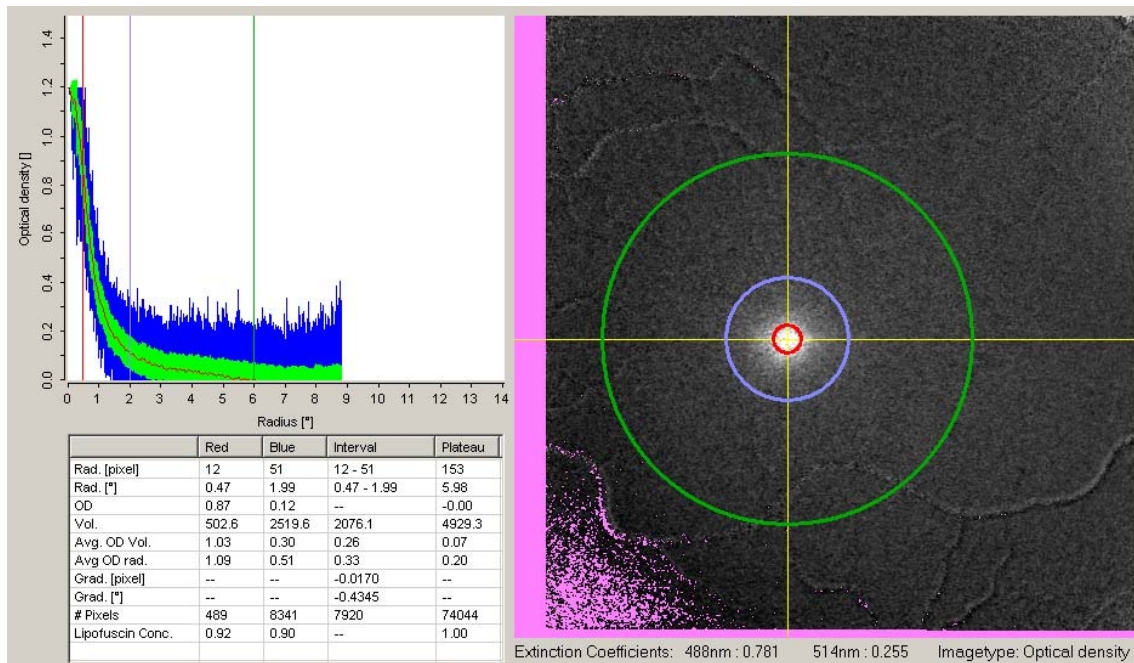
Das Zentrum der Fovea wurde innerhalb des Funktionalbildes der MPD automatisch als Zentrum einer Gauss-Verteilung definiert. Bei asymmetrischer Verteilung des MP wurde der Foveamittelpunkt manuell eingestellt.

Die mittlere relative Dichte des MP wurde in konzentrischen Kreisen (jeweils von einem Pixel) um das Zentrum herum errechnet und somit die radiäre Verteilung der  $D_F(460)$  zwischen 0 Pixel (zentral) und 153 Pixel (entsprechend einem Radius von etwa  $6^\circ$  um das Messzentrum herum) bestimmt. Da jenseits von  $4^\circ$  kaum noch MP nachweisbar ist und damit das Autofluoreszenzprofil ein Plateau erreicht, wurde als periphere Referenz ein Radius von annähernd  $6^\circ$  ( $5,98^\circ$ ) festgelegt (91).

Die  $\Delta D_{FP}(460)$  errechnet sich damit analog zu Formel [2] als:

$$\Delta D_{FP}(460) = D_F(460) - D_{6^\circ}(460) \quad [4]$$

Das MPOD-Messergebnis wurde als gemitteltes MPOD-Profil dargestellt (vgl. dazu Abb. 3-4):



**Abb. 3-4:** MPOD-Profil mit Standardabweichungen und Extremwerten.

Das Diagramm links oben zeigt die radiäre Verteilung der MPOD um das Messzentrum herum. Die x-Achse gibt die radiäre Entfernung von der Fovea in Grad [°], die y-Achse den zugehörigen Wert der optischen Dichte (OD) an. Die grün markierten Bereiche entsprechen der jeweiligen Standardabweichung, die blauen den zugehörigen Minima und Maxima.

Die Tabelle links unten gibt die MPOD, jeweils bezogen auf die parafoveale Referenz, bei verschiedenen Exzentrizitäten an (vgl. Formel [4]):

Der „OD-Red“-Wert gibt die mittlere MPOD auf einem Radius von annähernd 0,5°, der rechts als roter Kreis dargestellt ist, an. Der „OD-Blue“-Wert entspricht der mittleren MPOD auf einem Radius von annähernd 2,0°, rechts als blauer Kreis dargestellt. Der „OD-Plateau“-Wert gibt die mittlere MPOD bei einem Radius von annähernd 6°, rechts als grüner Kreis zu sehen, an. Die OD des Radius von 6° entspricht dabei dem peripheren Referenzwert (vgl. oben).

Wie oben dargelegt, handelt es sich bei den MPOD-Messergebnissen rechnerisch um dimensionslose Werte. Manche Autoren führen jedoch die „density units“ als Einheit der MPOD-Messwerte an (34, 91).

### **3.4.4 Beurteilung der MPOD-Messungen: Ein- und Ausschlusskriterien**

In der vorliegenden Arbeit wurde die MPOD anhand der OD-Red- und OD-Blue-Werte, die von der System-Software des modifizierten HRA errechnet wurden, untersucht. Dazu wurden bei jedem Studienteilnehmer pro Auge mindestens zwei MPOD-Messungen durchgeführt, um qualitativ möglichst gute Messergebnisse zu erhalten. Das jeweils beste Messergebnis eines Auges wurde ausgewählt und anhand der Kategorien „Messqualität“ und „Beurteilbarkeit“ ausgewertet.

#### **3.4.4.1 Die Kategorie „Messqualität“**

Die Kategorie „Messqualität“ beschreibt die Güte der Messung

1. in Abhängigkeit von Vorkommen und Verteilung nicht-valider Pixel,
2. nach der Lage der Fovea im Messbild und damit dem Radius des Plateaus sowie
3. nach Vorkommen und Ausprägung von überlagert dargestellten retinalen Strukturen wie z. B. Gefäßen.

1. Nicht-valide Pixel, die als rosa Pünktchen im Messbild erscheinen (z.B. Abb. 3-5), sind ungültige Messareale. Sie kommen durch Augenbewegungen beim Messvorgang zustande oder durch Probleme bei der Ausleuchtung der zentralen Netzhaut, beispielsweise aufgrund von Veränderungen der brechenden Medien wie Cataract, Hornhaut- und Glaskörpertrübungen oder -blutungen. Nicht-valide Pixel finden sich häufig an den retinalen Blutgefäßen (z.B. Abb. 3-6 und 3-7) und entstehen dort durch kleine Gefäßbewegungen aufgrund des Blutflusses (57). Daneben können nicht-valide Pixel auch im Zusammenhang mit Pathologien der zentralen Netzhaut auftreten (vgl. 3.4.4.2).

Bei der Beurteilung der Messqualität wurde besonders auf die Lokalisation und Verteilung der nicht-validen Pixel geachtet. Diffus verteilte, nicht-valide Pixel, die auch die Fovea mit einschlossen, setzten die Messqualität stärker herab als vereinzelt auftretende, in der Peripherie oder an retinalen Gefäßen lokalisierte, nicht-valide Pixel.

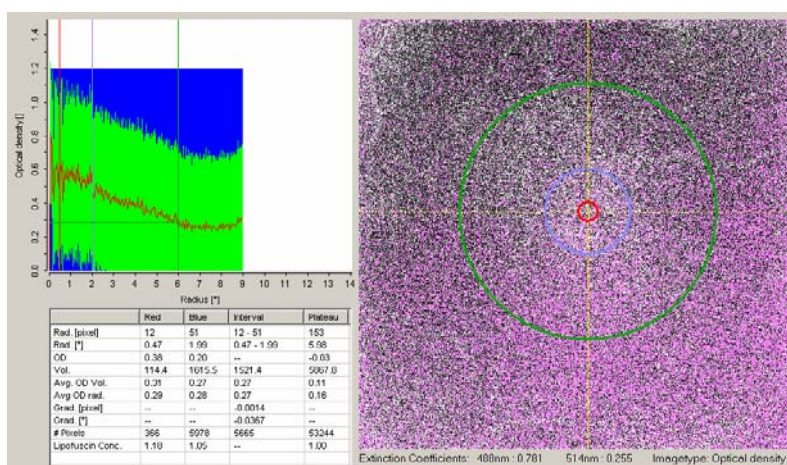
Eine Ausnahme bildeten hier nicht-valide Pixel, die pathologischen Veränderungen der zentralen Netzhaut wie zum Beispiel einer geographischen Atrophie, chorioidalen Neovaskularisation oder Vernarbung zuzuordnen waren. Diese wurden nicht als qualitätsmindernd eingestuft (vgl. 3.4.4.2).

2. Bei der Ausrichtung des HRA auf die Netzhaut sollte die Fovea möglichst zentral im Bild eingestellt werden, damit das Plateau bei 6° gesetzt werden konnte. War die Fovea am Rand des Messbildes lokalisiert, wurde das Plateau und damit die parafoveale Referenz automatisch kleiner als 6°, womit die oben beschriebenen Bedingungen zur MPOD-Bestimmung nicht erfüllt waren (vgl. 3.4.3). Messungen mit einem Plateau <5,98° wurden deshalb als qualitativ unbrauchbar eingestuft.

3. Bei der Erstellung der „Durchschnittsbilder“ aus 16 Einzelbildern oder des MPOD-Messergebnisses aus den beiden „Durchschnittsbildern“ konnte es zu einer überlagerten Darstellung der retinalen Strukturen wie beispielsweise der Gefäße kommen, so dass diese teilweise mehrfach parallel übereinander abgebildet wurden. Häufig waren Augenbewegungen während der Messung dafür ursächlich. Je nach Ausprägungsgrad der Überlagerungen wurde das Messbild unscharf und damit die MP-Bestimmung unpräzise. Deshalb wurden Vorkommen und Ausprägung von Überlagerungen bei der Einstufung der Messqualität mitberücksichtigt.

Auf Grundlage dieser drei Parameter wurde die Messqualität in die Ausprägungen 0-4 eingeteilt. „0“ und „1“ sind qualitativ sehr gute bzw. gute, „2“ weniger gute, „3“ eher schlechte und „4“ qualitativ unbrauchbare MPOD-Messungen.

Ein Beispiel für eine qualitativ sehr gute Messung liefert Abb. 3-4. Eine qualitativ unbrauchbare Messung ist im Folgenden (Abb. 3-5) dargestellt:



**Abb. 3-5:** Beispiel für eine qualitativ unbrauchbare MPOD-Messung mit diffus verteilten, nicht-validen Pixels, auch im Bereich der Fovea.

### 3.4.4.2 Die Kategorie „Beurteilbarkeit“

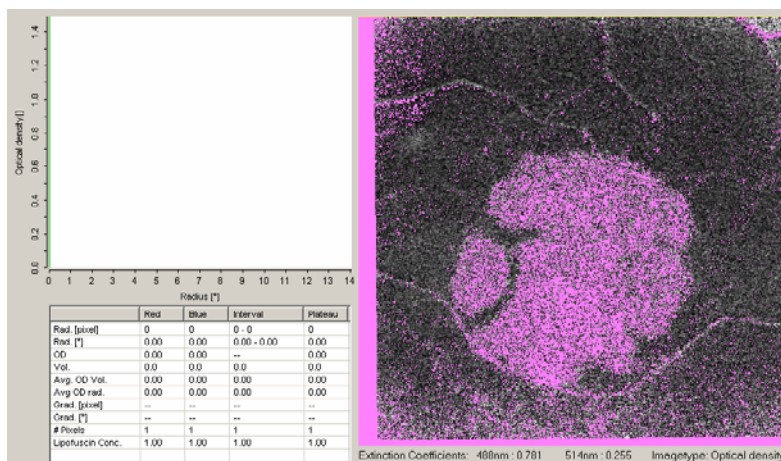
Die Kategorie „Beurteilbarkeit“ legte fest, ob eine Messung als beurteilbar und damit für die Auswertungen als geeignet erachtet wurde oder nicht. Sie hat die Ausprägungen 1-4, wobei „1“ einer sicher beurteilbaren, „2“ einer eher beurteilbaren, „3“ einer fraglich beurteilbaren und „4“ einer nicht beurteilbaren Messung entspricht.

Sie berücksichtigt

1. pathologische Veränderungen der zentralen Netzhaut, die in der MPOD-Bestimmung mit dem HRA festzustellen sind sowie
2. die Qualität der entsprechenden Messung.

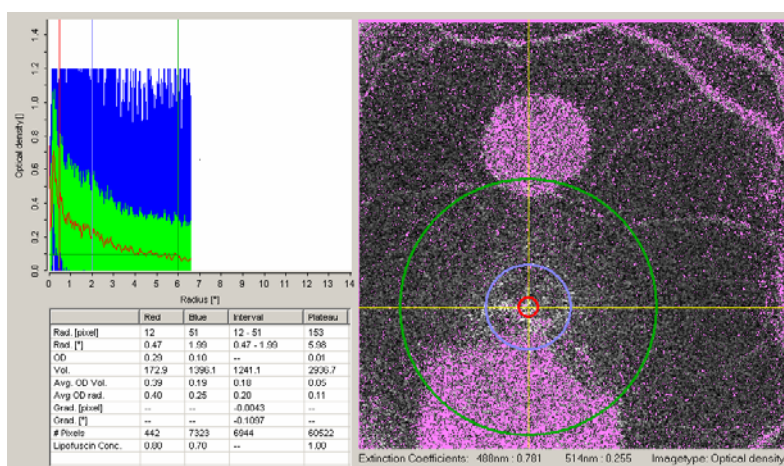
1. Pathologische Veränderungen der zentralen Netzhaut wurden als Veränderungen definiert, durch welche die Fovea nicht komplett oder gar nicht mehr erhalten ist. Diese Veränderungen betreffen somit das Messzentrum bis inklusive eines Radius von 0,5°. Netzhautpathologien, die ausschließlich außerhalb dieses Bereiches zu erkennen waren, gingen nicht in die „Beurteilbarkeit“ mit ein.

a) Als offensichtliche pathologische Veränderungen galten Messungen mit nicht-validen Pixels in einem umschriebenen Bereich des Messzentrums einschließlich der Fovea bei ansonsten guter Messqualität. Solche Messungen treten beispielsweise bei zentralen GAs (s. Abb. 3-6) auf und finden sich in ähnlicher Form bei der feuchten AMD, beispielsweise bei chorioidalen Neovaskularisationen (CNV) oder disziformen Narben. Messungen dieser Art erhielten die Beurteilbarkeit „4“.



**Abb. 3-6:** MPOD-Messbild mit nicht-validen Pixels im zentralen Netzhautbereich bei einer zentralen GA. Die Fovea ist nicht mehr zu erkennen. MPOD-Messwerte ergeben sich nicht.

b) Bei zentralen Veränderungen, die die Fovea sicher oder wahrscheinlich mit eingeschlossen, so dass diese vermutlich nicht komplett erhalten war, wurde die Beurteilbarkeit „3“ vergeben (vgl. Abb. 3-7). Zentrale Veränderungen wurden hierbei definiert als das Auftreten nicht-valider Pixel sowie „dunklerer“ Bezirke oder inhomogener Areale innerhalb des hellen Fovea-Bereiches bis einschließlich eines Radius von  $0,5^\circ$ . Zur Beurteilung wurden hier auch die Filme bzw. die „Durchschnittsbilder“ der Autofluoreszenz zu Grunde gelegt, um Ausmaß und Lokalisation der Veränderungen näher zu charakterisieren.



**Abb. 3-7:** MPOD-Messbild mit umschriebenen Bereichen nicht-valider Pixel ober- und unterhalb der Fovea. Das untere Areal reicht bis an die Fovea heran.

2. Waren in der zentralen Netzhaut keine pathologischen Veränderungen zu erkennen, wurde die Beurteilbarkeit entsprechend der Messqualität eingestuft: Eine Messqualität von „0“ oder „1“ führte zu einer Beurteilbarkeit „1“ (z. B. Abb. 3-4), die Messqualität „2“ zur Beurteilbarkeit „2“ usw. Abb. 3-5 erhielt deshalb beispielsweise die Beurteilbarkeit „4“.

Messungen der Beurteilbarkeit „1“ und „2“ wurden anschließend als beurteilbar eingestuft und gingen in die Auswertungen ein. Diejenigen der Beurteilbarkeit „3“ und „4“ wurden als nicht oder nicht sicher beurteilbar aus den Auswertungen ausgeschlossen.



### **3.5 Definition möglicher Determinanten der MPOD**

Als mögliche Einflussfaktoren auf die bei 0,5° und 2,0° gemessene MPOD wurden Untersuchungsparameter betrachtet, die in MARS Phase 1 und/oder in MARS Phase 2 erhoben wurden.

#### **3.5.1 Definition kardiovaskulärer Risikofaktoren**

Folgende kardiovaskuläre Risikofaktoren wurden als mögliche Determinanten der MPOD untersucht:

1. Der Blutdruck wurde über die zweite Blutdruckbestimmung in MARS Phase 2 erfasst. Dabei wurden der gemessene systolische und diastolische Wert betrachtet sowie aus deren Differenz die Blutdruckamplitude bestimmt. Zudem wurde der mittlere arterielle Blutdruck (MAD) als diastolischer Druck +  $1/3 \cdot (\text{systolischer Druck} - \text{diastolischer Druck})$  errechnet.
2. Der Body-Mass-Index wurde als Körpergewicht in kg / (Körpergröße in m)<sup>2</sup> errechnet. Hierbei wurden die Messungen von Größe und Gewicht aus MARS Phase 2 zugrunde gelegt.
3. Das Vorliegen eines Diabetes mellitus wurde in MARS Phase 1 und Phase 2 anamnestisch erhoben. Aus den kombinierten Angaben wurde eine Variable (kodiert als ja/nein) gebildet, die den Diabetes-Status in MARS Phase 2 widerspiegelte.
4. Zum Rauchverhalten wurden die Studienteilnehmer in MARS Phase 1 und MARS Phase 2 befragt. Die Angaben wurden wiederum so zusammengefasst, dass der Rauchstatus zum Zeitpunkt MARS Phase 2 angegeben werden konnte. Dazu wurden die untersuchten Personen in die Kategorien aktuelle Raucher, ehemalige Raucher und Nie-Raucher eingeteilt.

### **3.5.2 Laborparameter**

Wie oben beschrieben, wurde eine venöse Blutentnahme ausschließlich in MARS Phase 1 durchgeführt. Diese erfolgte nicht-nüchtern.

In die Auswertungen gingen die laborchemisch bestimmten Serum- bzw. Plasmakonzentrationen der Marker des Lipidstoffwechsels Cholesterin, Triglyceride, HDL, LDL und Lipoprotein A, der Inflammationsparameter CRP und Fibrinogen sowie der Carotinoide Lutein und Zeaxanthin ein.

### **3.5.3 Supplementation**

Sowohl in MARS Phase 1 als auch in MARS Phase 2 wurden anamnestisch Daten zur Supplementation mit Vitaminen erhoben, wobei in MARS Phase 1 nach der aktuellen Supplementation und in MARS Phase 2 nach der jemals erfolgten, ärztlich empfohlenen Supplementation mit Vitaminen „für die Augen“ gefragt wurde. In beiden Fällen wurde der Name des Supplements bzw. der Supplemente, falls bekannt, dokumentiert. In MARS Phase 2 wurde zusätzlich der jeweilige Einnahmezeitraum erhoben. Aus diesen Angaben konnten Rückschlüsse auf eine Substitution von Lutein und Zeaxanthin gezogen werden. Da die Supplemente entweder nur Lutein oder eine Kombination aus Lutein und Zeaxanthin enthielten, nie jedoch Zeaxanthin alleine, wurde im Folgenden aus Gründen der Übersichtlichkeit nur über die Lutein-Substitution berichtet. Mit Lutein supplementierte Probanden nahmen folglich teilweise zusätzlich Zeaxanthin ein.

Es wurde dabei unterschieden zwischen der zum Zeitpunkt MARS Phase 2 aktuellen Supplementation mit Lutein, der Supplementation innerhalb der letzten drei Monate vor MARS Phase 2 sowie der jemals erfolgten Supplementation. Die daraus erstellten Variablen wurden jeweils als „ja“ (supplementiert) und „nein“ (nicht supplementiert) kodiert und ausgewertet.

### **3.5.4 Definition der ARM-Stadien**

Die ARM-Stadien wurden anhand der Fundusfotografien von MARS Phase 1 untersucht.

Diese wurden durch zwei unabhängige Personen, die von Spezialisten in der Beurteilung von Fundusaufnahmen geschult worden waren, standardisiert ausgewertet. Die Beurteilung erfolgte auf der Grundlage des internationalen Klassifikations- und Grading-Systems (18). Folgende Veränderungen der Makula im Rahmen einer ARM wurden dabei beurteilt:

- Weiche Drusen
- Hypo- bzw. Hyperpigmentierungen des RPE
- Retinale Pigmentepithelabhebungen
- Neovaskularisationen
- Retinale Blutungen
- Geographische Atrophie des RPE
- Narbenbildung.

Zur exakten Dokumentation wurde ein Auswertungsgrid (vgl. Abb. 8) über die zentrale Netzhaut gelegt. Dieses bestand aus drei Kreisen mit einem Durchmesser von 1000, 3000 und 6000  $\mu\text{m}$ , wobei der innerste Kreis genau über dem Zentrum der Fovea platziert wurde. Innerhalb dieses Grids befand sich ein Koordinatenkreuz, das den innersten Kreis ausspartete. Die Koordinaten endeten bei 1.30, 4.30, 7.30 und 10.30 Uhr, wodurch neun genau definierte Sektoren entstanden. Pathologien der Netzhaut konnten damit exakt lokalisiert und dokumentiert werden.



Abb. 3-8: Makula eines rechten Auges mit Auswertungsgrid. Dieses beinhaltet neun Sektoren: 1 = Zentrum der Fovea, 2 = innen oben, 3 = innen nasal, 4 = innen unten, 5 = innen temporal, 6 = außen oben, 7 = außen nasal, 8 = außen unten, 9 = außen temporal. Der Durchmesser der Kreise entspricht 1000, 3000 und 6000  $\mu\text{m}$ .

Zur Bestimmung der Drusengröße und von RPE-Defekten wurden Schablonen mit Kreisen der Größe 63, 125, 250 und 500 µm hergestellt. Somit konnten Drusen und RPE-Veränderungen exakt kategorisiert werden.

Die erhobenen Befunde wurden in eine Datenbank eingegeben und anschließend nach der Rotterdam-Klassifikation (vgl. Tab. 3-1) in drei Kategorien eingeteilt:

Als Normalbefund galten Augen mit unauffälliger zentraler Netzhaut (Stadium „0“).

Die Frühform der ARM zeichnete sich durch Drusen und/oder Hypo- bzw. Hyperpigmentierungen des RPE aus. Sie wurde nach Art und Vorkommen der Drusen und RPE-Veränderungen in die Stadien „1-3“ unterteilt.

Als späte ARM und damit als Stadium „4“ wurden Augen mit feuchter oder trockener AMD klassifiziert.

Der Befund des schlechteren Auges bestimmte anschließend die Zuordnung des Patienten zur jeweiligen Makulopathiegruppe (Normalbefund, frühe oder späte ARM). War nur das Foto eines Auges pro Studienteilnehmer vorhanden oder beurteilbar, legte dessen Befund die Einordnung fest.

**Tab. 3-1:** ARM-Stadien nach der Rotterdam-Klassifikation (63, 94).

Kategorie	Stadium	Definition
Normalbefund	<b>0</b>	Keine Anzeichen einer Altersabhängigen Makulopathie oder nur harte Drusen (<63 µm)
Frühe ARM	<b>1a</b>	Nur weiche, distinkte Drusen (≥63 µm)
	<b>1b</b>	Nur RPE-Alterationen (Hypo- bzw. Hyperpigmentierung des RPE)
	<b>2a</b>	Nur weiche, indistinkte Drusen (≥125 µm) oder retikuläre Drusen
	<b>2b</b>	Weiche, distinkte Drusen (≥63 µm) und RPE-Alterationen
Späte ARM	<b>3</b>	Weiche, indistinkte (≥125 µm) oder retikuläre Drusen und RPE-Alterationen
	<b>4</b>	Atrophische (trockene) oder neovaskuläre (feuchte) Altersabhängige Makuladegeneration

### 3.6 Statistische Methoden

Die mit dem modifizierten HRA erhobenen MPOD-Daten wurden nach Microsoft Excel (Excel 2000) exportiert und anschließend mit dem Statistikprogramm SAS (Version 8.02) analysiert.

Intrapersonelle Unterschiede bei der Beurteilung der MPOD-Messungen (vgl. 3.4.4) wurden mittels gewichtetem Kappa-Koeffizienten stichprobenartig anhand von 100 nachbefundeten MPOD-Messdaten bestimmt. Der gewichtete Kappa-Koeffizient berücksichtigt dabei im Unterschied zum ungewichteten Kappa-Koeffizienten bei Variablen mit mehr als zwei Antwortkategorien die Abweichung der einzelnen Antwortkategorien voneinander. Um die Präzision des Kappa-Wertes zu beschreiben, wurde das zugehörige Konfidenzintervall angegeben. Es handelt sich hierbei um den Bereich, in dem mit einer 95%igen Sicherheit der wahre Wert liegt. Es kann somit eine Aussage über die Streubreite eines Ereignisses, in diesem Fall des Kappa-Wertes, getroffen werden.

Für die statistischen Analysen wurden MPOD-Messungen der Beurteilbarkeit „1“ und „2“ herangezogen. Errechnet wurden die Mittelwerte der MPOD bei 0,5° und 2,0° sowie die zugehörigen Standardabweichungen, die ein Maß der Streuung der Werte um ihren Mittelwert darstellen. Zur Prüfung des Zusammenhangs zwischen der zentral und peripher gemessenen MPOD wurde die Korrelation zwischen den MPOD-Werten bei 0,5° und 2,0° untersucht. Es wurde hierfür der Korrelationskoeffizient nach Pearson ( $r_s$ ) bestimmt, der Werte zwischen  $-1$  und  $1$  annimmt. Bei einem Wert von  $-1$  besteht ein negativer linearer, bei  $0$  kein und bei  $1$  ein positiver linearer Zusammenhang zwischen den untersuchten Merkmalen. Eine Kausalbeziehung muss hierbei jedoch nicht vorliegen. Der p-Wert dient deshalb zur Prüfung, ob die Assoziation zwischen zwei Faktoren rein zufällig ist. Er ist eine kontinuierliche Größe, die zwischen  $0$  und  $1$  liegt. Je kleiner der p-Wert ist, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass die untersuchten Faktoren voneinander abhängig sind. Als Signifikanzniveau wird üblicherweise ein p-Wert kleiner  $0,05$  zugrunde gelegt. Es handelt sich hierbei um die Irrtumswahrscheinlichkeit, mit der das beobachtete Ereignis als signifikant verschieden angenommen wird, obwohl es lediglich auf dem Zufall beruht. Allerdings ist die statistische Signifikanz kein Beweis für einen tatsächlichen kausalen Zusammenhang.

Um den Zusammenhang zwischen zentraler und peripherer MPOD aufzuzeigen, wurden die bei 0,5° und 2,0° bestimmten Messdaten in Form einer Punktwolke gegeneinander

aufgetragen. Zudem wurden die MPOD-Werte bei 0,5° und 2,0° jeweils nach dem Median unterteilt und in einer Vierfeldertafel einander gegenüber gestellt. Der Median ist hierbei der Beobachtungswert, bei dem jeweils die Hälfte der Beobachtungen kleiner oder gleich bzw. größer oder gleich diesem Wert ist.

Zur Untersuchung des Zusammenhanges der zentralen und peripheren MPOD-Werte zwischen rechten und linken Augen wurden Punktwolken erstellt sowie der jeweilige Korrelationskoeffizient berechnet.

Anschließend wurden als mögliche Determinanten der MPOD sowohl kontinuierliche Merkmale wie beispielsweise Alter oder Blutdruck als auch kategorielle Variablen wie das Geschlecht untersucht. Bei kontinuierlichen Merkmalen wurde eine Korrelation zur Bestimmung des Zusammenhangsmaßes zwischen dem untersuchten Merkmal und der MPOD berechnet. Bei kategoriellen Einflussfaktoren wurden die jeweiligen Mittelwerte der MPOD mit einem t-Test verglichen. Bei kategoriellen Merkmalen mit mehr als zwei Ausprägungen wie zum Beispiel dem Rauchen wurden in der linearen Regression die Mittelwerte der MPOD innerhalb der Kategorien sowie die zugehörigen p-Werte berechnet. Anschließend wurde schrittweise adjustiert für Alter, Geschlecht, systolischen Blutdruck, BMI, Lutein und Zeaxanthin im Serum sowie für die aktuelle Lutein-Supplementation. Zur Bestimmung des Einflusses der Lutein- und Zeaxanthin-Serumwerte auf die MPOD wurden die jeweiligen Regressionskoeffizienten mit einer linearen Regression für die MPOD errechnet und diese mit einer Standardabweichung des entsprechenden Laborparameters multipliziert. Hier wurde ebenfalls eine schrittweise Adjustierung durchgeführt. Anschließend wurde die MPOD innerhalb der ARM-Stadien mit einer linearen Regression untersucht und Adjustierungen für Lutein- und Zeaxanthin-Serumwerte, Alter, Geschlecht, systolischen Blutdruck, BMI, Rauchen und aktuelle Lutein-Supplementation vorgenommen. Dieses Vorgehen wurde wiederholt unter Ausschluss der Probanden mit aktueller und jemals erfolgter Lutein-Substitution. Mittels des Chi-Quadrat-Tests wurde zuletzt geprüft, ob die Unterschiede in der Supplementierung bei Männern und Frauen statistisch signifikant waren.

## **3.7 Qualitätssicherungsmaßnahmen**

### **3.7.1 Altersabhängige Makulopathie**

Zur Qualitätskontrolle der ARM-Klassifikation wurden die Personen, die die Fundusfotografien von MARS Phase 1 befundeten, durch Mitarbeiter der Rotterdam Study geschult. Diese verfügen über jahrelange Erfahrung in der Beurteilung von Fundusaufnahmen, die sie im Rahmen der Rotterdam Study gesammelt haben. Es handelt sich dabei um eine seit 1990 bestehende, bevölkerungsbasierte Prospektivstudie von Personen über 55 Jahren in der Region Rotterdam (94).

### **3.7.2 Beurteilung der MPOD-Messungen**

Das System zur Beurteilung der MPOD-Messungen und damit die Entscheidung, ob eine Messung in die Auswertungen einbezogen wurde oder nicht, wurde nach Absprache mit einer Fachärztin für Augenheilkunde erarbeitet. Diese führt selbst regelmäßig MPOD-Messungen mit dem modifizierten HRA, beispielsweise im Rahmen von Studien zur Supplementation mit Lutein, durch und hat sich intensiv mit der Messmethode befasst.

Um die intrapersonelle Übereinstimmung innerhalb des Beurteilungssystems zu prüfen, wurde eine Reliabilitätsprüfung durchgeführt. Dazu wurden nach Befundung der insgesamt 958 Messdaten von 504 Studienteilnehmern nochmals 100 zufällig ausgewählte MPOD-Messungen ausgewertet. Erst- und Nachbefundung erfolgten durch eine Studienärztin der MARS nach den oben beschriebenen Kriterien. Das Ausmaß der Übereinstimmung wurde mittels Kappa-Statistik berechnet. Das Kappa-Maß nimmt Werte zwischen 0 und 1 an, wobei Werte zwischen 0,4 und 0,6 eine befriedigende, zwischen 0,6 und 0,8 eine gute und von 0,8 bis 1 eine sehr gute Übereinstimmung, die nicht zufallsbedingt ist, widerspiegeln.

Für die Kategorie Messqualität errechnete sich ein gewichtetes Kappa von 0,76 mit einem 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) von 0,67 bis 0,85. Die Reproduzierbarkeit lag damit auf gutem Niveau. Wie Tab. 3-2 zeigt, betrug die Abweichung bei unterschiedlicher Einschätzung der Messqualität höchstens eine Abstufung.

**Tab. 3-2:** Intrabefundervariabilität für die Kategorie Messqualität (n=100), gewichtetes Kappa: 0,76 (95%-KI: 0,67-0,85).

		Nachbefundung					
n		0	1	2	3	4	Σ
Erst- befundung	0	11	3	0	0	0	14
	1	1	29	6	0	0	36
	2	0	8	22	1	0	31
	3	0	0	6	8	0	14
	4	0	0	0	1	4	5
Σ		12	40	34	10	4	100

In der Kategorie Beurteilbarkeit, welche für Ein- und Ausschluss der MPOD-Daten in die Auswertungen entscheidend war, wurde ein gewichtetes Kappa von 0,86 (95%-KI: 0,79-0,92) und damit eine sehr gute Übereinstimmung erzielt. Auch in dieser Kategorie betrug die Differenz bei abweichender Einordnung maximal eine Stufe (vgl. Tab. 3-3).

**Tab. 3-3:** Intrabefundervariabilität für die Kategorie Beurteilbarkeit (n=100), gewichtetes Kappa: 0,86 (95%-KI: 0,79-0,92).

		Nachbefundung				
n		1	2	3	4	Σ
Erst- befundung	1	41	4	0	0	45
	2	5	13	1	0	19
	3	0	5	21	0	26
	4	0	0	1	9	10
Σ		46	22	23	9	100

In der Nachbefundung wurden fünf Messungen als geeignet für die Auswertungen eingestuft (Beurteilbarkeit „2“ bei Messqualität „2“), die in der Erstbefundung aufgrund



der Qualität exkludiert wurden (Beurteilbarkeit „3“ bei Qualität „3“). Der umgekehrte Fall, Einschluss der Daten in der ursprünglichen Befundung (Beurteilbarkeit „2“) und Ausschluss in der Nachbefundung (Beurteilbarkeit „3“), fand sich dagegen nur einmal. Die Erstbeurteilung, auf der die Auswertungen der vorliegenden Arbeit basierten, war damit tendenziell konservativer als die stichprobenartige Nachbefundung.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Kategorisierung der MPOD-Daten nach Messqualität und Beurteilbarkeit

Wie in Tab. 4-1 dargestellt, wurden die insgesamt 958 MPOD-Messdaten von 504 Studienteilnehmern nach der Messqualität und der Beurteilbarkeit eingeteilt. 362 Messungen der Beurteilbarkeit „3“ und „4“ (37,8%) wurden aus den Auswertungen ausgeschlossen. 207 von diesen waren Messungen mit guter Messqualität („0“, „1“ oder „2“), die jedoch zentrale Netzhautveränderungen aufwiesen, während 155 aufgrund der Messqualität („3“ oder „4“), teilweise in Kombination mit zentralen Netzhautpathologien, ausgeschlossen wurden. Demgegenüber gingen 596 MPOD-Messdaten der Beurteilbarkeit „1“ oder „2“, entsprechend 62,2%, in die Auswertungen ein.

**Tab. 4-1:** Einteilung der MPOD-Messdaten nach den Kriterien Messqualität und Beurteilbarkeit (n=958).

		Beurteilbarkeit				
n		1	2	3	4	$\Sigma$
Mess- qualität	0	65	9	9	1	84
	1	271	52	59	32	414
	2	0	199	81	25	305
	3	0	0	102	13	115
	4	0	0	0	40	40
$\Sigma$		336	260	251	111	958

### 4.2 Charakteristika der Studienpopulation

#### 4.2.1 Studienpopulation

Die 596 ausgewerteten MPOD-Messdaten stammten von 376 Studienteilnehmern. Bei 220 der Probanden waren die MPOD-Daten beider Augen beurteilbar, bei 156 nur von einem Auge (90 rechte, 66 linke Augen).

#### **4.2.2 Patientencharakteristika**

Das Durchschnittsalter der Studienteilnehmer betrug  $71,5 \pm 5,4$  Jahre (zwischen 61,8 und 85,3 Jahren). 61,4% der Probanden waren Frauen.

#### **4.2.3 Verteilung kardiovaskulärer Risikofaktoren unter den Probanden**

Der Mittelwert des systolischen Blutdrucks lag mit 141,8 mmHg geringfügig über der Obergrenze des Normalwertes nach WHO-Definition von 140 mmHg.

Der mittlere BMI, der von 373 Probanden erhoben wurde, betrug  $27,1 \pm 4,2$  kg/m<sup>2</sup>. Mit einem BMI von  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> waren 23,1% der Studienteilnehmer adipös, 42,6% hatten ein Übergewicht mit einem BMI zwischen 25 bis  $< 30$  kg/m<sup>2</sup>. Normalgewichtig waren 34,3% der Probanden bei einem BMI von unter 25 kg/m<sup>2</sup>.

Bei 11,8% der Studienteilnehmer lag eine positive Anamnese für einen Diabetes mellitus vor.

Als aktuelle Raucher bezeichneten sich 4,9% und als ehemalige Raucher 28,8% der Probanden. Nie geraucht zu haben, gaben 66,3% der untersuchten Personen an (vgl. Tab. 4-2).

**Tab. 4-2:** Charakteristika der kardiovaskulären Risikofaktoren (n=376).

	Mittelwert ( $\pm$ SD)	Minimum	Maximum	Anzahl	Prozent
Alter (in Jahren) (n=376)	71,5 ( $\pm$ 5,4)	61,8	85,3		
Geschlecht (n=376)					
<i>Weiblich</i>				231	61,4%
<i>Männlich</i>				145	38,6%
Blutdruck (mmHg) (n=373)					
<i>Systolischer Blutdruck</i>	141,8 ( $\pm$ 20,3)	90,0	225,0		
<i>Diastolischer Blutdruck</i>	84,8 ( $\pm$ 11,7)	33,0	123,0		
<i>Mittlerer arterieller Druck</i>	103,8 ( $\pm$ 13,2)	62,0	156,3		
<i>Blutdruckamplitude</i>	57,0 ( $\pm$ 15,5)	10,0	111,0		
BMI (n=373)	27,1 ( $\pm$ 4,2)	18,4	48,3		
Diabetes mellitus (n=374)					
<i>Diabetiker</i>				44	11,8%
<i>Nicht-Diabetiker</i>				330	88,2%
Rauchen (n=371)					
<i>Nie-Raucher</i>				246	66,3%
<i>Ex-Raucher</i>				107	28,8%
<i>Aktuelle Raucher</i>				18	4,9%

#### 4.2.4 Laborparameter aus MARS Phase 1

Als Marker des Lipidstoffwechsels, die nicht-nüchtern bestimmt wurden, zeigten das Gesamtcholesterin mit 223,9 mg/dl, HDL mit 67,8 mg/dl sowie Lipoprotein A mit 32,3 mg/dl leicht erhöhte Mittelwerte.

Die Inflamationsparameter CRP und Fibrinogen wiesen Mittelwerte im physiologischen Bereich auf.

Die mittleren Serumwerte der Carotinoide Lutein und Zeaxanthin betragen 0,137 und 0,021 µg/ml (vgl. Tab. 4-3).

**Tab. 4-3:** Laborparameter des Lipidstoffwechsels und der Inflammation (in mg/dl) sowie der Carotinoide Lutein und Zeaxanthin (in µg/ml).

	Mittelwert (± SD)	Minimum	Maximum
<b>Lipidstoffwechsel</b>			
<i>Gesamtcholesterin (n=365)</i>	223,9 (± 39,9)	91,0	355,0
<i>Triglyceride (n=365)</i>	145,1 (± 73,7)	38,0	491,0
<i>HDL (n=365)</i>	67,8 (± 18,4)	26,0	146,0
<i>LDL (n=359)</i>	127,8 (± 34,6)	52,0	248,0
<i>Lipoprotein A (n=362)</i>	32,3 (± 32,4)	3,0	171,0
<b>Inflammation</b>			
<i>CRP (n=354)</i>	0,339 (± 0,530)	0,010	5,450
<i>Fibrinogen (n=369)</i>	325,7 (± 72,9)	170,0	645,0
<b>Carotinoide</b>			
<i>Lutein (n=361)</i>	0,137 (± 0,083)	0,005	0,621
<i>Zeaxanthin (n=361)</i>	0,021 (± 0,015)	0	0,184

#### 4.2.5 Supplementation mit Lutein in der Studienpopulation

Ein luteinhaltiges Supplement nahmen zum Zeitpunkt der Untersuchung von MARS Phase 2 insgesamt 14,4% der Studienteilnehmer ein. 85,6% waren aktuell nicht supplementiert mit Lutein.

Betrachtete man den Zeitraum von drei Monaten vor der MARS Phase 2-Untersuchung, fand sich nur eine Person zusätzlich, die ein Supplement während dieser Zeit eingenommen hatte. Deshalb erfolgten hierzu keine weiteren Auswertungen.

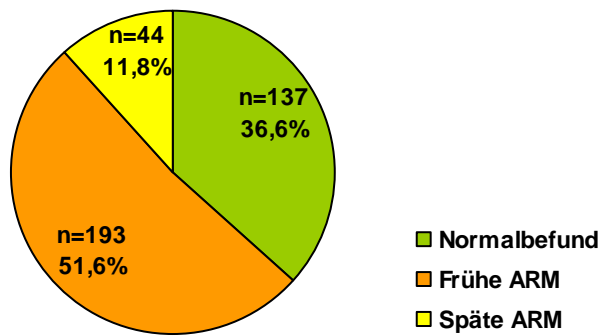
Jemals ein luteinhaltiges Supplement eingenommen zu haben, gaben 22,9% der Studienteilnehmer an. Niemals mit Lutein supplementiert waren 77,1% (vgl. Tab. 4-4).

**Tab. 4-4:** Supplementation mit Lutein aktuell, innerhalb von drei Monaten vor MARS Phase 2 und jemals (n=376).

	Anzahl	Prozent
Aktuelle Lutein-Supplementation		
<i>ja</i>	54	14,4%
<i>nein</i>	322	85,6%
Lutein-Supplementation innerhalb von drei Monaten vor MARS Phase 2		
<i>ja</i>	55	14,6%
<i>nein</i>	321	85,4%
Jemals erfolgte Lutein-Supplementation		
<i>ja</i>	86	22,9%
<i>nein</i>	290	77,1%

#### 4.2.6 Prävalenz der ARM-Stadien in MARS Phase 1 unter den Studienteilnehmern

Eine Angabe zu den ARM-Stadien aus MARS Phase 1 gab es von 374 Studienteilnehmern. 36,6% von ihnen hatten einen beidseitigen Normalbefund der Makula. Bei 51,6% von ihnen lag an mindestens einem Auge eine frühe Form der Altersabhängigen Makulopathie vor. Eine Makuladegeneration an einem oder beiden Augen hatten 11,8% der Studienteilnehmer (vgl. Abb. 4-1).



**Abb. 4-1:** Prävalenz der ARM-Stadien unter den Studienteilnehmern (n=374).

### **4.3 Verteilung der MPOD zentral bei 0,5° und peripher bei 2,0°**

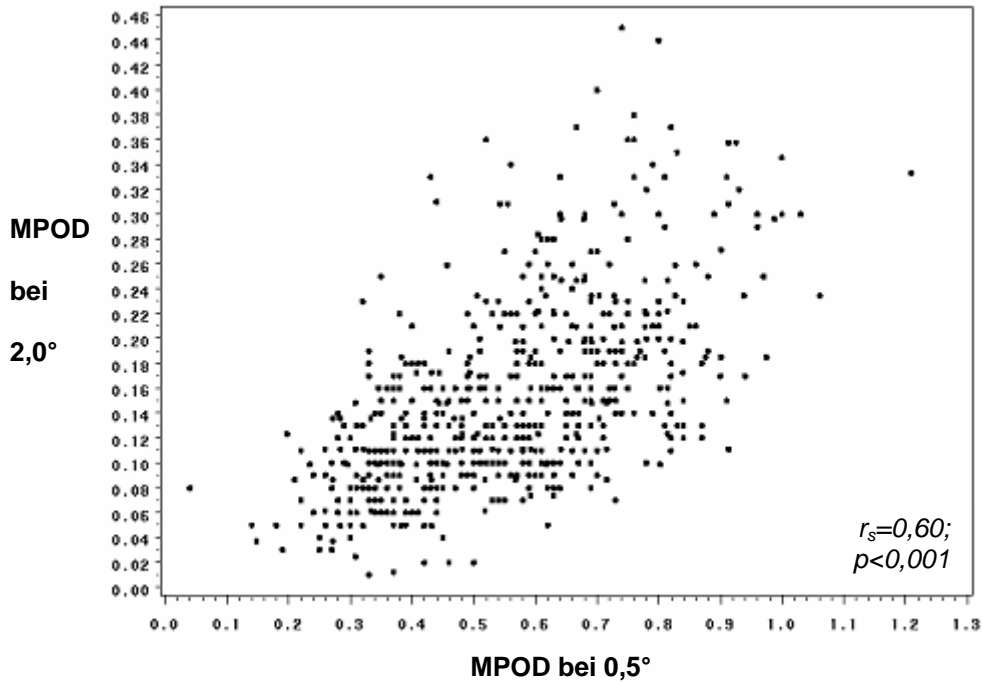
Die bei 0,5° gemessenen MPOD-Werte aller befundbarer Augen (n=596) lagen zwischen 0,04 und 1,21 mit einem Mittelwert von 0,56 ( $\pm$  0,18). Die Messungen bei 2,0° nahmen Werte zwischen 0,01 und 0,45 an; der Mittelwert betrug 0,15 ( $\pm$  0,07).

### **4.4 Die MPOD zentral und peripher sowie am rechten und linken Auge**

#### **4.4.1 Zusammenhang zwischen zentral bei 0,5° und peripher bei 2,0° gemessenen MPOD-Werten**

Zwischen den zentral und peripher gemessenen MPOD-Werten aller befundbarer Augen (n=596) bestand eine statistisch signifikante, positive Korrelation ( $r_s=0,60$ ;  $p<0,001$ ).

Der Zusammenhang zwischen der MPOD bei 0,5° und 2,0° ist in folgender Abbildung dargestellt:



**Abb. 4-2:** Punktwolke: MPOD bei 0,5° aufgetragen gegen MPOD bei 2,0° (n=596).

Tab. 4-5 zeigt in Form einer Vierfeldertafel, in welcher die zentralen und peripheren MPOD-Messwerte jeweils nach dem Median unterteilt und gegeneinander aufgetragen wurden, ebenfalls die Beziehung zwischen der MPOD bei 0,5° und 2,0°:

**Tab. 4-5:** Vierfeldertafel, MPOD 0,5° gegen MPOD 2,0° aufgetragen, Einteilung der MPOD jeweils nach dem Median (n=596).

		MPOD 2,0°		total
		≤Median	>Median	
MPOD 0,5°	≤Median	228	75	303
	>Median	89	204	293
total		317	279	596

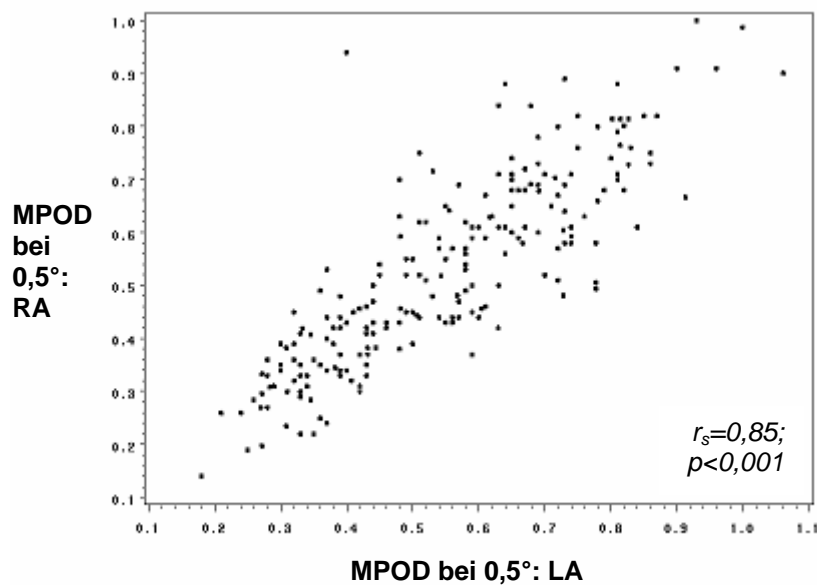
Der dazu bestimmte Kappa-Koeffizient von 0,45 (95%-KI: 0,38-0,52) zeigte eine befriedigende Übereinstimmung zwischen zentralen und peripheren MPOD-Werten.



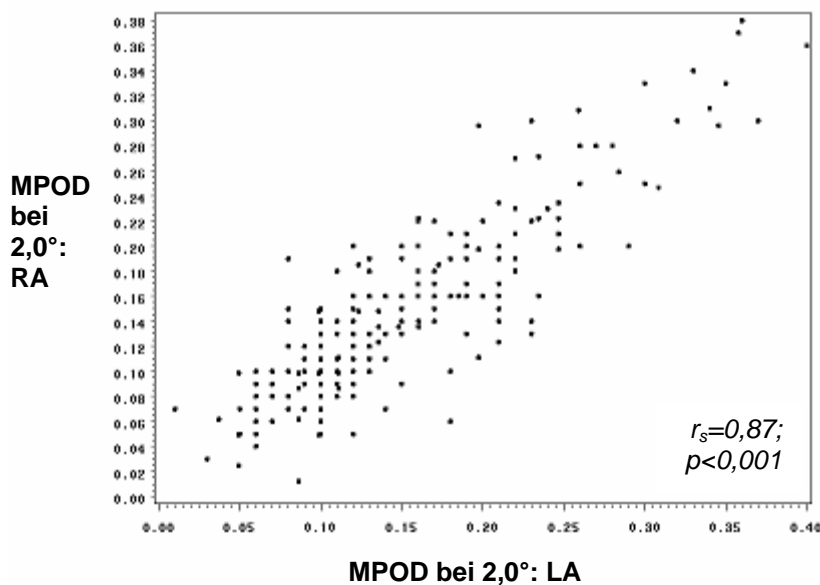
#### 4.4.2 Zusammenhang zwischen der am rechten und linken Auge gemessenen MPOD

Zum Vergleich der MPOD der rechten und linken Augen wurden die MPOD-Daten der 220 Probanden, von denen auswertbare MPOD-Daten beider Augen vorlagen, betrachtet.

Hierbei zeigte sich sowohl für die zentral bei  $0,5^\circ$  als auch für die peripher bei  $2,0^\circ$  gemessenen MPOD-Werte eine enge Korrelation ( $r_s=0,85$  bzw.  $0,87$ ; jeweils  $p<0,001$ ) zwischen dem rechten und linken Auge. Den Zusammenhang der zentral und peripher gemessenen MPOD-Werte zwischen rechtem und linkem Auge verdeutlichen folgende Abbildungen:



**Abb. 4-3:** Punktwolke: Rechtes (RA; n=220) gegen linkes Auge (LA; n=220) aufgetragen für MPOD bei  $0,5^\circ$ .



**Abb. 4-4:** Punktwolke: Rechtes (n=220) gegen linkes Auge (n=220) aufgetragen für MPOD bei 2,0°.

#### **4.5 Determinanten der zentral bei 0,5° und peripher bei 2,0° gemessenen MPOD**

Zur Untersuchung von Determinanten der MPOD wurde aufgrund der engen Beziehung zwischen rechtem und linkem Auge der MPOD-Wert nur eines Auges pro Studienteilnehmer (n=376) herangezogen. Es gingen alle Einzelaugen (n=156) sowie die rechten Augen der Augenpaardaten (n=220) in die Auswertungen ein.

##### **4.5.1 Alter**

Zwischen dem Patientenalter und sowohl der zentral als auch der peripher gemessenen MPOD fand sich eine positive Korrelation ( $r_s=0,13$  bzw.  $r_s=0,19$ ), die in beiden Fällen statistisch signifikant war ( $p=0,011$  bzw.  $p<0,001$ ; vgl. Tab. 4-7). Bei den untersuchten Personen stieg die MPOD folglich mit zunehmendem Lebensalter leicht an.

## 4.5.2 Geschlecht

Die Mittelwerte der MPOD bei Frauen und Männern unterschieden sich nur in der bei 2,0° gemessenen MPOD signifikant ( $p < 0,001$ ). Dabei wiesen Frauen in der Peripherie geringfügig höhere MPOD-Werte als Männer auf (vgl. Tab. 4-6).

**Tab. 4-6:** Mittelwerte der MPOD bei 0,5° und 2,0°, Frauen (n=231) und Männer (n=145). Ein Auge pro Patient (n=376).

	Mittelwerte ( $\pm$ SD)		p-Wert
	Frauen	Männer	
MPOD 0,5°	0,57 ( $\pm$ 0,19)	0,55 ( $\pm$ 0,18)	0,365
MPOD 2,0°	0,16 ( $\pm$ 0,08)	0,14 ( $\pm$ 0,07)	<0,001

## 4.5.3 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

1. Wie in Tab. 4-7 dargestellt, gab es einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem systolischen Blutdruck und der zentral gemessenen MPOD ( $r_s = 0,14$ ;  $p = 0,006$ ). Die aus dem systolischen Blutdruck errechneten Größen mittlerer arterieller Blutdruck und Blutdruckamplitude zeigten zentral ebenfalls signifikante Beziehungen zur MPOD. Dagegen fanden sich keine statistisch signifikanten Korrelationen zwischen den Blutdruckparametern und der peripher gemessenen MPOD sowie zwischen diastolischem Druck und der MPOD.
2. Mit dem BMI korrelierten zentrale und periphere MPOD negativ. Dieser Zusammenhang war jedoch nur in der Peripherie statistisch signifikant ( $r_s = -0,18$ ;  $p < 0,001$ ). Mit zunehmendem BMI nahm der bei 2,0° gemessene MPOD-Wert folglich leicht ab (vgl. Tab. 4-7).

**Tab. 4-7:** Korrelation zwischen dem Probandenalter, Blutdruckparametern, BMI und der MPOD bei 0,5° und 2,0°. Ein Auge pro Patient (n=376).

Korrelation		Korrelationskoeffizient	p-Wert
Alter (n=376)	x MPOD 0,5°	0,13	0,011
	x MPOD 2,0°	0,19	<0,001
Blutdruck (n=373)			
<i>Systolischer Druck</i>	x MPOD 0,5°	0,14	0,006
<i>Diastolischer Druck</i>		0,09	0,087
<i>Mittlerer arterieller Druck</i>		0,13	0,016
<i>Blutdruckamplitude</i>		0,12	0,021
<i>Systolischer Druck</i>	x MPOD 2,0°	0,04	0,471
<i>Diastolischer Druck</i>		-0,03	0,607
<i>Mittlerer arterieller Druck</i>		<0,01	0,947
<i>Blutdruckamplitude</i>		0,07	0,183
BMI (n=373)	x MPOD 0,5°	-0,09	0,099
	x MPOD 2,0°	-0,18	<0,001

3. Zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern wiesen die Mittelwerte der MPOD weder zentral noch peripher einen statistisch signifikanten Unterschied auf. Es gab damit in der vorliegenden Untersuchung keinen Zusammenhang zwischen der MPOD und Diabetes mellitus (vgl. Tab. 4-8).

**Tab. 4-8:** Mittelwerte ( $\pm$  SD) der MPOD bei 0,5° und 2,0° bei Diabetikern (n=44) und Nicht-Diabetikern (n=330). Ein Auge pro Patient (n=374).

	Mittelwerte ( $\pm$ SD)		p-Wert
	Diabetiker	Nicht-Diabetiker	
MPOD 0,5°	0,55 ( $\pm$ 0,20)	0,56 ( $\pm$ 0,18)	0,677
MPOD 2,0°	0,14 ( $\pm$ 0,07)	0,16 ( $\pm$ 0,08)	0,159

4. Die Mittelwerte der MPOD von aktiven Rauchern, ehemaligen Rauchern und Nie-Rauchern wichen sowohl bei 0,5° als auch bei 2,0° voneinander ab, wobei Raucher die niedrigsten und Nie-Raucher die höchsten MPOD-Messwerte aufwiesen. Statistisch signifikant war dieser Unterschied zwischen Rauchern und Nie-Rauchern ( $p=0,015$ ) und zwischen ehemaligen Rauchern und Nie-Rauchern ( $p=0,001$ ) in der peripher gemessenen MPOD (vgl. Tab. 4-9).

**Tab. 4-9:** Mittelwerte der MPOD bei 0,5° und 2,0° bei Rauchern (n=18), ehemaligen Rauchern (n=107) und Personen, die nie geraucht haben (n=246). Ein Auge pro Patient (n=371).

	Mittelwerte			p-Wert
	Raucher	Ex-Raucher	Nie-Raucher	
MPOD 0,5°	0,53	0,55	-	0,605
	0,53	-	0,57	0,390
	-	0,55	0,57	0,500
MPOD 2,0°	0,12	0,14	-	0,430
	0,12	-	0,16	0,015
	-	0,14	0,16	0,001

#### 4.5.4 Laborparameter

Eine statistisch signifikante Korrelation zwischen der MPOD und Parametern des Lipidstoffwechsels zeigte sich weder für die zentral bei 0,5° noch für die peripher bei 2,0° bestimmten MPOD-Messwerte. Gleiches galt für Beziehung zwischen den laborchemisch bestimmten Inflammationsmarkern CRP und Fibrinogen und der MPOD (vgl. Tab. 4-10).

**Tab. 4-10:** Korrelation zwischen Parametern des Lipidstoffwechsels sowie der Inflammation im Serum und der MPOD bei 0,5° und 2,0°. Ein Auge pro Patient (n=376).

Korrelation	Korrelationskoeffizient	p-Wert
<b>Lipidstoffwechsel</b>		
<i>Gesamtcholesterin (n=365)</i>	0,05	0,334
<i>Triglyceride (n=365)</i>	-0,02	0,696
<i>HDL (n=365)</i> x MPOD 0,5°	0,04	0,487
<i>LDL (n=359)</i>	0,06	0,276
<i>Lipoprotein A (n=362)</i>	0,03	0,628
<hr/>		
<i>Gesamtcholesterin (n=365)</i>	0,09	0,088
<i>Triglyceride (n=365)</i>	-0,06	0,268
<i>HDL (n=365)</i> x MPOD 2,0°	0,07	0,196
<i>LDL (n=359)</i>	0,08	0,129
<i>Lipoprotein A (n=362)</i>	<-0,01	0,960
<hr/>		
<b>Inflammation</b>		
<i>CRP (n=354)</i> x MPOD 0,5°	-0,06	0,248
<i>Fibrinogen (n=369)</i>	0,01	0,847
<hr/>		
<i>CRP (n=354)</i> x MPOD 2,0°	-0,05	0,337
<i>Fibrinogen (n=369)</i>	<-0,01	0,950

#### 4.6 Unterschiede der MPOD bei 0,5° und 2,0° in Abhängigkeit von Lutein- und Zeaxanthin-Serumspiegeln und unter Supplementation mit Lutein

Zwischen den im Serum bestimmten Lutein- bzw. Zeaxanthinwerten und der MPOD bei 0,5° und 2,0° bei allen Studienteilnehmern konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang (jeweils  $p < 0,001$ ) hergestellt werden (vgl. Tab. 4-11). Dabei bedingte ein Anstieg der Serumspiegel von Lutein bzw. Zeaxanthin das Ansteigen der MPOD-Messwerte zentral und peripher.

**Tab. 4-11:** Korrelation zwischen Carotinoiden im Serum und der MPOD bei 0,5° und 2,0°. Ein Auge pro Patient (n=376).

Korrelation		Korrelationskoeffizient	p-Wert
<i>Lutein</i> (n=361)	x MPOD 0,5°	0,30	<0,001
<i>Zeaxanthin</i> (n=361)		0,27	<0,001
<i>Lutein</i> (n=361)	x MPOD 2,0°	0,37	<0,001
<i>Zeaxanthin</i> (n=361)		0,29	<0,001

Wie in Tab. 4-12 dargestellt, unterschieden sich Lutein-Supplementierte und Nicht-Supplementierte in den zentral und peripher bestimmten MPOD-Messwerten statistisch signifikant, wobei Supplementierte deutlich höhere MPOD-Werte erreichten als Nicht-Supplementierte. Dies galt sowohl im Falle der aktuellen als auch der jemals erfolgten Substitution mit Lutein.

**Tab. 4-12:** Mittelwerte der MPOD bei 0,5° und 2,0° nach aktueller und jemals erfolgter Supplementation mit Lutein.  
Ein Auge pro Patient (n=376).

	Mittelwerte		p-Wert
	ja	nein	
Aktuelle Supplementation	(n=54; 14,4%)	(n=322; 85,6%)	
MPOD 0,5°	0,66	0,54	<0,001
MPOD 2,0°	0,18	0,15	0,001
Jemals erfolgte Supplementation	(n=86; 22,9%)	(n=290; 77,1%)	
MPOD 0,5°	0,63	0,54	<0,001
MPOD 2,0°	0,18	0,15	<0,001

Betrachtete man nur die Probanden, die in MARS Phase 2 kein luteinhaltiges Supplement einnahmen, bestätigte sich die enge Korrelation zwischen den Serumspiegeln von Lutein und der zentral sowie peripher bestimmten MPOD ( $r_s=0,29$ ;  $p<0,001$  bzw.  $r_s=0,38$ ;  $p<0,001$ ). Dagegen fand sich bei den aktuell mit Lutein Supplementierten keine statistisch signifikante Beziehung zwischen den Luteinspiegeln im Serum und der MPOD (vgl. Tab. 4-13).

**Tab. 4-13:** Korrelation zwischen Serumspiegeln von Lutein und MPOD bei 0,5° und 2,0° nach aktuellem Lutein-Supplementationsstatus.  
Ein Auge pro Patient (n=376).

Korrelation		Korrelationskoeffizient	p-Wert
Aktuelle Supplementation: ja (n=50)			
Lutein im Serum	x MPOD 0,5°	0,11	0,44
	x MPOD 2,0°	0,17	0,24
Aktuelle Supplementation: nein (n=311)			
Lutein im Serum	x MPOD 0,5°	0,29	<0,001
	x MPOD 2,0°	0,38	<0,001



## 4.7 Multivariate Analysen zum Rauchstatus und zu Lutein- und Zeaxanthin-Serumwerten

### 4.7.1 Rauchstatus

Die nach dem jeweiligen Rauchstatus berechneten Mittelwerte der MPOD bei 0,5° und 2,0° (vgl. 4.5.3) wurden adjustiert für die identifizierten Confounder Alter, Geschlecht, systolischen Blutdruck und BMI.

Auch in diesem Fall zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied lediglich in der peripheren MPOD zwischen Rauchern und Nie-Rauchern ( $p=0,021$ ) und zwischen Ex- und Nie-Rauchern ( $p=0,012$ ; vgl. Tab. 4-14).

**Tab. 4-14:** Mittelwerte der MPOD bei 0,5° und 2,0° bei Rauchern ( $n=18$ ), ehemaligen Rauchern ( $n=106$ ) und Personen, die nie geraucht haben ( $n=241$ ), adjustiert für Alter, Geschlecht, systolischen Blutdruck und BMI.  
Ein Auge pro Patient mit zugehörigen Angaben ( $n=365$ ).

	Mittelwerte			p-Wert
	Raucher	Ex-Raucher	Nie-Raucher	
MPOD 0,5°	0,53	0,56	-	0,502
	0,53	-	0,56	0,404
	-	0,56	0,56	0,802
MPOD 2,0°	0,12	0,14	-	0,320
	0,12	-	0,16	0,021
	-	0,14	0,16	0,012

Wurde zusätzlich für die Lutein- und Zeaxanthinwerte im Serum, die in MARS Phase 1 erhoben wurden, adjustiert, wichen nur noch die Mittelwerte der bei 2,0° bestimmten MPOD von Ex- und Nie-Rauchern statistisch signifikant voneinander ab ( $p=0,015$ ).

Eine weitere Adjustierung für die in MARS Phase 2 aktuelle Supplementation mit Lutein erbrachte ebenfalls nur zwischen Ex- und Nie-Rauchern einen statistisch signifikanten Unterschied der mittleren MPOD-Messwerte bei 2,0° ( $p=0,016$ ; vgl. Tab. 4-15).

**Tab. 4-15:** Mittelwerte der MPOD bei 0,5° und 2,0° bei Rauchern (n=16), ehemaligen Rauchern (n=103) und Personen, die nie geraucht haben (n=233), adjustiert für Alter, Geschlecht, systolischen Blutdruck, BMI, Lutein und Zeaxanthin im Serum (Laborparameter aus MARS Phase 1) sowie für die aktuelle Lutein-Supplementation. Ein Auge pro Patient mit zugehörigen Angaben (n=352).

	Mittelwerte			p-Wert
	Raucher	Ex-Raucher	Nie-Raucher	
MPOD 0,5°	0,55	0,56	-	0,835
	0,55	-	0,56	0,790
	-	0,56	0,56	0,923
MPOD 2,0°	0,13	0,14	-	0,674
	0,13	-	0,16	0,108
	-	0,14	0,16	0,016

#### 4.7.2 Lutein- und Zeaxanthinwerte im Serum

Zur Bestimmung des Einflusses der Lutein- und Zeaxanthin-Serumspiegel auf die MPOD wurden die Regressionskoeffizienten aus einer linearen Regression für die Haupteffekte Serum-Lutein und -Zeaxanthin berechnet. Da die mittleren Zeaxanthin-Serumwerte um nahezu eine Zehnerpotenz unter dem Mittelwert für das Serumlutein lagen (vgl. Tab. 4-3), wurden die Regressionskoeffizienten zur besseren Vergleichbarkeit mit jeweils einer Standardabweichung des entsprechenden Laborparameters multipliziert. Die somit modifizierten Regressionskoeffizienten für Lutein bzw. Zeaxanthin betragen für die zentral bestimmte MPOD 0,041 bzw. 0,030, für die periphere MPOD 0,022 bzw. 0,012. Nach Adjustierung für Alter, Geschlecht, systolischen Blutdruck, BMI, Rauchen sowie die aktuelle Supplementation mit Lutein verringerten sie sich auf 0,037 bzw. 0,027 für die bei 0,5° bestimmte MPOD sowie auf 0,021 bzw. 0,009 für die bei 2,0° gemessene MPOD (vgl. Tab. 4-16).

**Tab. 4-16:** Regressionskoeffizienten mit 95%-KI bei MPOD 0,5° und 2,0°, Haupteffekte: pro eine Standardabweichung von Lutein und Zeaxanthin im Serum (Laborparameter aus MARS Phase 1).

Ein Auge pro Patient mit zugehörigen Angaben.

Haupteffekt	Regressionskoeffizienten (95%-KI)			
	Modell 1	Modell 2	Modell 3	Modell 4
<b>Bei MPOD 0,5°</b>				
<i>Lutein</i> (pro 1 SD)	0,041 (0,021-0,061)	0,044 (0,024-0,064)	0,043 (0,023-0,063)	0,037 (0,017-0,058)
<i>Zeaxanthin</i> (pro 1 SD)	0,030 (0,010-0,050)	0,029 (0,010-0,049)	0,029 (0,009-0,048)	0,027 (0,008-0,047)
<b>Bei MPOD 2,0°</b>				
<i>Lutein</i> (pro 1 SD)	0,022 (0,014-0,030)	0,022 (0,014-0,030)	0,022 (0,014-0,030)	0,021 (0,012-0,029)
<i>Zeaxanthin</i> (pro 1 SD)	0,012 (0,004-0,020)	0,011 (0,004-0,019)	0,010 (0,002-0,017)	0,009 (0,002-0,017)
Modell 1:	Lutein, Zeaxanthin (n=361)			
Modell 2:	Lutein, Zeaxanthin plus Alter, Geschlecht (n=361)			
Modell 3:	Lutein, Zeaxanthin plus Alter, Geschlecht, systolischer Blutdruck, BMI, Rauchen (n=352)			
Modell 4:	Lutein, Zeaxanthin plus Alter, Geschlecht, systolischer Blutdruck, BMI, Rauchen, aktuelle Supplementation mit Lutein (n=352)			

## 4.8 MPOD und ARM-Stadien

Zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der MPOD und den ARM-Stadien wurde je Proband der Mittelwert der MPOD-Messdaten des rechten und linken Auges gebildet. Gab es nur von einem Auge eine MPOD-Messung, wurde dessen MPOD-Wert für die Auswertungen herangezogen.

Für die Bestimmung des ARM-Stadiums wurde das schlechtere Auge des Probanden zugrunde gelegt, wenn das ARM-Stadium beider Augen bekannt war (n=350). Gab es nur von einem Auge eine Angabe zum ARM-Stadium, so wurde dieses für die Einstufung herangezogen. Dies war bei 24 Probanden der Fall.

#### 4.8.1 MPOD und ARM-Stadien (alle Probanden; n=376)

Die Mittelwerte der MPOD von Probanden mit Normalbefund der Makula, früher ARM und AMD wichen sowohl bei 0,5° als auch bei 2,0° voneinander ab. Dabei wiesen Studienteilnehmer ohne ARM die niedrigsten und diejenigen mit später ARM die höchsten MPOD-Messwerte auf. Statistisch signifikant war dieser Unterschied zwischen allen Makulopathiegruppen für die zentral gemessene MPOD, während die peripher bestimmten MPOD-Mittelwerte nur zwischen Probanden mit Normalbefund der Makula und später ARM statistisch signifikant voneinander abwichen ( $p=0,040$ ; vgl. Tab. 4-17).

**Tab. 4-17:** Mittelwerte der MPOD bei 0,5° und 2,0° je ARM-Stadium nach Rotterdam<sup>1</sup>. Mit zugehörigen Angaben (n=374).

	Mittelwerte			p-Wert
	Normalbefund (n=137)	Frühe ARM (n=193)	Späte ARM (n=44)	
MPOD 0,5°	0,52	0,57	-	0,011
	0,52	-	0,68	<0,001
	-	0,57	0,68	<0,001
MPOD 2,0°	0,14	0,16	-	0,053
	0,14	-	0,17	0,040
	-	0,16	0,17	0,402

<sup>1</sup>Das schlechtere Auge eines Patienten bestimmt das ARM-Stadium (aus MARS Phase 1). Mittelwertbildung aus MPOD-Daten der Augenpaare bzw. bei einem Auge nur dessen MPOD-Wert.

Nach Adjustierung für die Serumwerte von Lutein und Zeaxanthin zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen allen Makulopathiegruppen für die zentral gemessene MPOD ( $p=0,014$  bzw.  $p<0,001$ ) sowie zwischen Probanden mit Normalbefund der Makula und später ARM für die peripher bestimmten MPOD-Mittelwerte ( $p=0,020$ ).

Wurde zusätzlich für die identifizierten Confounder Alter, Geschlecht, systolischer Blutdruck, BMI und Rauchen adjustiert, unterschieden sich die zentral bestimmten MPOD-Mittelwerte zwischen Studienteilnehmern ohne ARM und mit früher ARM nicht mehr signifikant ( $p=0,062$ ; vgl. Tab. 4-18).

**Tab. 4-18:** Mittelwerte der MPOD bei 0,5° und 2,0° je ARM-Stadium nach Rotterdam<sup>1</sup>. Adjustierung für Lutein und Zeaxanthin (Laborparameter aus MARS Phase 1), Alter, Geschlecht, systolischen Blutdruck, BMI und Rauchen. Mit zugehörigen Angaben (n=350).

	Mittelwerte			p-Wert
	Normalbefund (n=130)	Frühe ARM (n=180)	Späte ARM (n=40)	
MPOD 0,5°	0,53	0,56	-	0,062
	0,53	-	0,68	<0,001
	-	0,56	0,68	<0,001
MPOD 2,0°	0,15	0,16	-	0,260
	0,15	-	0,17	0,038
	-	0,16	0,17	0,148

<sup>1</sup>Das schlechtere Auge eines Patienten bestimmt das ARM-Stadium (aus MARS Phase 1). Mittelwertbildung aus MPOD-Daten der Augenpaare bzw. bei einem Auge nur dessen MPOD-Wert.

Durch die zusätzliche Adjustierung für die aktuelle Supplementation mit Lutein blieben nur noch die Unterschiede in der zentral bestimmten MPOD zwischen Studienteilnehmern mit Normalbefund der Makula bzw. früher ARM und denjenigen mit AMD signifikant (jeweils  $p < 0,001$ ; vgl. Tab. 4-19).

**Tab. 4-19:** Mittelwerte der MPOD bei 0,5° und 2,0° je ARM-Stadium nach Rotterdam<sup>1</sup>; Adjustierung für Lutein und Zeaxanthin (Laborparameter aus MARS Phase 1), Alter, Geschlecht, systolischen Blutdruck, BMI, Rauchen und aktuelle Lutein-Supplementation. Mit zugehörigen Angaben (n=350).

	Mittelwerte			p-Wert
	Normalbefund (n=130)	Frühe ARM (n=180)	Späte ARM (n=40)	
MPOD 0,5°	0,53	0,56	-	0,158
	0,53	-	0,68	<0,001
	-	0,56	0,68	<0,001
MPOD 2,0°	0,15	0,16	-	0,349
	0,15	-	0,17	0,052
	-	0,16	0,17	0,151

<sup>1</sup>Das schlechtere Auge eines Patienten bestimmt das ARM-Stadium (aus MARS Phase 1). Mittelwertbildung aus MPOD-Daten der Augenpaare bzw. bei einem Auge nur dessen MPOD-Wert.

## 4.8.2 MPOD und ARM-Stadien unter Ausschluss der mit Lutein supplementierten Probanden

### 4.8.2.1 Ausschluss der Probanden mit aktueller Lutein-Supplementation

Im Folgenden wurden die MPOD-Daten der Probanden, die zum Untersuchungszeitpunkt der MARS Phase 2 mit Lutein supplementiert waren (n=54), exkludiert.

Auch hierbei erzielten Probanden mit einer AMD auf mindestens einem Auge die höchsten MPOD-Messwerte zentral und peripher. Statistisch signifikant war der Unterschied der MPOD-Mittelwerte zwischen Probanden ohne ARM bzw. früher ARM und denjenigen mit einer AMD zentral (jeweils  $p < 0,001$ ) sowie peripher ( $p = 0,010$  bzw.  $p = 0,038$ ; vgl. Tab. 4-20).

**Tab. 4-20:** Mittelwerte der MPOD bei 0,5° und 2,0° je ARM-Stadium nach Rotterdam<sup>1</sup>; MPOD-Daten von Personen mit aktueller Lutein-Substitution wurden ausgeschlossen. Mit zugehörigen Angaben (n=322).

	Mittelwerte			p-Wert
	Normalbefund (n=133)	Frühe ARM (n=156)	Späte ARM (n=33)	
MPOD 0,5°	0,52	0,54	-	0,205
	0,52	-	0,68	<0,001
	-	0,54	0,68	<0,001
MPOD 2,0°	0,14	0,15	-	0,381
	0,14	-	0,18	0,010
	-	0,15	0,18	0,038

<sup>1</sup>Das schlechtere Auge eines Patienten bestimmt das ARM-Stadium (aus MARS Phase 1). Mittelwertbildung aus MPOD-Daten der Augenpaare bzw. bei einem Auge nur dessen MPOD-Wert.

Nach Adjustierung für Lutein- und Zeaxanthin-Serumwerte, Alter, Geschlecht, systolischen Blutdruck, BMI und Rauchen blieben die statistisch signifikanten Unterschiede in den Mittelwerten der zentral bestimmten MPOD zwischen Probanden ohne ARM bzw. frühe ARM und denjenigen mit einer AMD erhalten (jeweils  $p < 0,001$ ). In der peripher gemessenen MPOD differierten noch die Mittelwerte zwischen „Normalbefund“ und „später ARM“ statistisch signifikant ( $p = 0,023$ ; vgl. Tab. 4-21).

**Tab. 4-21:** Mittelwerte der MPOD bei 0,5° und 2,0° je ARM-Stadium nach Rotterdam<sup>1</sup>; MPOD-Daten von Personen mit aktueller Lutein-Substitution wurden ausgeschlossen. Adjustierung für Lutein und Zeaxanthin (Laborparameter aus MARS Phase 1), Alter, Geschlecht, systolischen Blutdruck, BMI und Rauchen. Mit zugehörigen Angaben (n=305).

	Mittelwerte			p-Wert
	Normalbefund (n=126)	Frühe ARM (n=147)	Späte ARM (n=32)	
MPOD 0,5°	0,52	0,54	-	0,291
	0,52	-	0,67	<0,001
	-	0,54	0,67	<0,001
MPOD 2,0°	0,14	0,15	-	0,477
	0,14	-	0,17	0,023
	-	0,15	0,17	0,056

<sup>1</sup>Das schlechtere Auge eines Patienten bestimmt das ARM-Stadium (aus MARS Phase 1). Mittelwertbildung aus MPOD-Daten der Augenpaare bzw. bei einem Auge nur dessen MPOD-Wert.

#### 4.8.2.2 Ausschluss der Probanden mit jemals erfolgter Lutein-Supplementation

Wurden die 86 Probanden aus den Auswertungen exkludiert, die jemals mit Lutein supplementiert wurden, blieben die Unterschiede in den Mittelwerten der zentralen MPOD zwischen Probanden ohne bzw. mit früher ARM und denjenigen mit AMD statistisch signifikant (jeweils  $p < 0,001$ ). In der peripher gemessenen MPOD differierten die Mittelwerte zwischen den Makulopathiegruppen dagegen nicht mehr signifikant (vgl. Tab. 4-22).

**Tab. 4-22:** Mittelwerte der MPOD bei 0,5° und 2,0° je ARM-Stadium nach Rotterdam<sup>1</sup>; MPOD-Daten von Personen mit jemals erfolgter Lutein-Supplementation wurden ausgeschlossen.  
Mit zugehörigen Angaben (n=290).

	Mittelwerte			p-Wert
	Normalbefund (n=127)	Frühe ARM (n=138)	Späte ARM (n=25)	
MPOD 0,5°	0,52	0,54	-	0,436
	0,52	-	0,68	<0,001
	-	0,54	0,68	<0,001
MPOD 2,0°	0,14	0,15	-	0,429
	0,14	-	0,17	0,097
	-	0,15	0,17	0,220

<sup>1</sup>Das schlechtere Auge eines Patienten bestimmt das ARM-Stadium (aus MARS Phase 1). Mittelwertbildung aus MPOD-Daten der Augenpaare bzw. bei einem Auge nur dessen MPOD-Wert.

Die Adjustierung für Lutein- und Zeaxanthin-Serumwerte, Alter, Geschlecht, systolischen Blutdruck, BMI und Rauchen erbrachte ebenfalls einen statistisch signifikanten Unterschied in den MPOD-Mittelwerten bei 0,5° zwischen „Normalbefunden“ bzw. „früher ARM“ und „AMD“ (jeweils  $p < 0,001$ ; vgl. Tab. 4-23).



**Tab. 4-23:** Mittelwerte der MPOD bei 0,5° und 2,0° je ARM-Stadium nach Rotterdam<sup>1</sup>; MPOD-Daten von Personen mit jemals erfolgter Lutein-Supplementation wurden ausgeschlossen. Adjustierung für Lutein und Zeaxanthin (Laborparameter aus MARS Phase 1), Alter, Geschlecht, systolischen Blutdruck, BMI, und Rauchen. Mit zugehörigen Angaben (n=274).

	Mittelwerte			p-Wert
	Normalbefund (n=120)	Frühe ARM (n=130)	Späte ARM (n=24)	
MPOD 0,5°	0,53	0,53	-	0,890
	0,53	-	0,67	<0,001
	-	0,53	0,67	<0,001
MPOD 2,0°	0,14	0,15	-	0,742
	0,14	-	0,17	0,092
	-	0,15	0,17	0,124

<sup>1</sup>Das schlechtere Auge eines Patienten bestimmt das ARM-Stadium (aus MARS Phase 1). Mittelwertbildung aus MPOD-Daten der Augenpaare bzw. bei einem Auge nur dessen MPOD-Wert.

## 5. Diskussion

### 5.1 Auswertungskriterien der MPOD-Daten

Bei 504 Studienteilnehmern von MARS Phase 2 wurde die MPOD mittels der Zweiwellenlängen-Methode des Autofluoreszenz-Imaging, falls möglich an beiden Augen, bestimmt. Insgesamt wurden 958 MPOD-Messdaten erhoben, von denen 596 (62,2%) in die Auswertungen eingingen (vgl. 4.1).

Damit wurden 362 (36,8%) der MPOD-Messungen aufgrund der Messkriterien „Messqualität“ und/oder „Beurteilbarkeit“ aus den Auswertungen ausgeschlossen.

Die Messungen wurden dafür nach Abschluss aller MPOD-Messungen unabhängig von klinischen Befunden, insbesondere dem Vorliegen bzw. dem Stadium einer ARM, anhand der Messkriterien eingeteilt (vgl. 3.4.4).

Da die in vorliegender Untersuchung angewandte Messmethode relativ neu ist (101), gibt es keine eindeutige Handhabung dafür, welche MPOD-Messungen, beispielsweise bei Pathologien der Netzhaut oder trüben brechenden Medien, als noch auswertbar einzuschätzen sind. Insbesondere bei MPOD-Messungen, die in vorliegender Untersuchung bei guter Messqualität als „fraglich beurteilbar“ eingestuft wurden („Qualität=0, 1 oder 2“ und zugleich „Beurteilbarkeit=3“; n=149), ist die Entscheidung über den Ein- oder Ausschluss aus den Auswertungen möglicherweise als subjektiv einzuschätzen.

Andererseits wurden die Messkriterien zur In- und Exklusion von Messdaten nach Rücksprache mit einer in der angewandten Messmethode sehr erfahrenen Fachärztin für Augenheilkunde festgelegt.

Zudem zeigt das Ergebnis der Reliabilitätsprüfung zur Intrabefundvariabilität sehr gut reproduzierbare Ergebnisse bezüglich des Ein- und Ausschlusses von MPOD-Messdaten für die Auswertungen (vgl. 3.7.2).

Zusammenfassend lässt sich zu den Messkriterien sagen, dass eine Beurteilung zur Auswertbarkeit der MPOD-Daten in vorliegender Studie sinnvoll und notwendig war, da die Messungen primär an jedem Auge erfolgten und somit viele nicht verwertbare Messungen vorlagen. Möglicherweise wurden jedoch aufgrund der eher „strengen“ Kriterien zu viele Messungen exkludiert. Die festgelegten Kriterien erwiesen sich jedoch als sehr gut reproduzierbar.

## 5.2 Intraokuläre Verteilung der MPOD und Vergleichbarkeit der Methoden

In MARS Phase 2 wurde die optische Dichte des MP bei Exzentrizitäten von  $0,5^\circ$  und  $2,0^\circ$ , mit der Fovea als Mittelpunkt, bestimmt. Die Mittelwerte der MPOD betragen  $0,56 (\pm 0,18)$  für die zentral bei  $0,5^\circ$  und  $0,15 (\pm 0,07)$  für die peripher bei  $2,0^\circ$  gemessene MPOD ( $n=596$ ; vgl. 4.3). Diese Messergebnisse sind vergleichbar mit den bei Trieschmann und Mitarbeitern beschriebenen MPOD-Mittelwerten von  $0,50 (\pm 0,19)$  und  $0,12 (\pm 0,07)$  für die MPOD bei  $0,5^\circ$  und  $2,0^\circ$  ( $n=120$ ) (91). Auch hier wurde die Autofluoreszenz-Methode angewandt und die MPOD mit dem modifizierten HRA mittels zweier Exzitationswellenlängen von 488 nm und 514 nm gemessen.

Dagegen beschreiben Wüstemeyer et al. (101, 102) bzw. Jahn et al. (59, 60) unter Verwendung der gleichen Messmethode und einem vergleichbaren Messgerät die MPOD innerhalb einer Fläche (innerhalb eines Kreises von  $2^\circ$  bzw.  $1^\circ$ -Durchmesser). Liew et al. hingegen geben die MPOD in einer 2005 erschienenen Veröffentlichung auf einem Radius von  $1,0^\circ$  an (70). Somit sind die Ergebnisse dieser Autoren trotz gleicher Methode unter Verwendung des modifizierten HRA nicht mit den absoluten MPOD-Messwerten der vorliegenden Studie vergleichbar.

Auch die von Delori und Mitarbeitern 2001 vorgestellten MPOD-Messwerte, die mittels Autofluoreszenz-Spektrophotometrie berechnet wurden, sind nicht direkt mit den vorliegenden Ergebnissen zu vergleichen. Delori nutzte eine modifizierte Funduskamera sowie Exzitationswellenlängen von 470 nm und 550 nm und bestimmte die MPOD innerhalb eines  $2^\circ$ -Areal (34).

Ein Vergleich der MPOD-Messwerte ist somit innerhalb einer Messmethode schwierig, da die Messapparaturen sowie die Analyseverfahren häufig voneinander abweichen. Neben den Unterschieden in der Bestimmung der MPOD – auf einem Punkt, innerhalb einer Fläche, auf einem Radius (52, 70) – variiert teilweise sogar der parafoveale Referenzort innerhalb einer Methode (81).

Da aufgrund der Unterschiede zwischen verschiedenen Messmethoden regelmäßig systematische Differenzen in den berechneten MPOD-Werten auftreten (34), ist ein Vergleich der absoluten MPOD-Messwerte der vorliegenden Studie mit anderen Messverfahren wie HFP oder Raman Spektrometrie ebenfalls kaum möglich.

Während die MPOD-Messwerte von der jeweils angewandten Messtechnik abhängig sind, herrscht jedoch Einigkeit darüber, dass es interindividuelle Unterschiede in der MPOD gibt. Dieser Konsens betrifft sowohl die in-vivo-Messmethoden (52, 59, 81, 91, 92, 97) als auch MP-Bestimmungen der postmortalen Retina (20, 22, 56).

### **5.3 Die MPOD zentral und peripher sowie am rechten und linken Auge**

#### **5.3.1 Zusammenhang zwischen zentral bei 0,5° und peripher bei 2,0° gemessenen MPOD-Werten**

Die auf einem Radius von 0,5° und 2,0° gemessenen MPOD-Werte korrelierten positiv und signifikant ( $r_s=0,60$ ;  $p<0,001$ ;  $n=596$ ). Wurden die MPOD-Messwerte jedoch nach dem Median unterteilt und gegeneinander aufgetragen, errechnete sich mit einem Kappa-Koeffizienten von 0,45 nur noch eine befriedigende Übereinstimmung zwischen den zentral und peripher bestimmten MPOD-Messwerten (vgl. 4.4.1).

Weder bei Trieschmann et al. (91) noch bei Liew et al. (69) wurden die bei 0,5° und 2,0° gemessenen MPOD-Werte miteinander verglichen.

Jahn beschreibt zwar ein hohes Maß an interindividueller Variabilität in der räumlichen Ausdehnung und dem Verteilungsprofil des MP (60), quantifiziert diese Beobachtung jedoch nicht. Auch Trieschmann beschreibt unter Verwendung der Einwellenlängen-Methode der Autofluoreszenz die Variabilität der räumlichen MPOD-Verteilung zwischen ihren Probanden. Sie legt in ihrer Studie anhand der beobachteten Autofluoreszenzmuster vier verschiedene MP-Typen fest, die sich in ihrer zentralen und parazentralen MP-Intensität voneinander unterscheiden (92).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bisher kein direkter Vergleich der MPOD-Messwerte bei Exzentrizitäten von 0,5° und 2,0° wie in vorliegender Studie veröffentlicht wurde. Die räumliche Verteilung des MP scheint jedoch interindividuell zu differieren (81). Möglicherweise würde sich dieser Unterschied in MARS Phase 2 klarer darstellen, wenn man die MPOD nicht nur bei 0,5° und 2,0°, sondern auf mehreren und stärker voneinander abweichenden Radien messen und miteinander vergleichen würde.

### **5.3.2 Zusammenhang zwischen der am rechten und am linken Auge gemessenen MPOD**

Sowohl die bei  $0,5^\circ$  als auch die bei  $2,0^\circ$  gemessenen MPOD-Werte zeigten einen engen Zusammenhang zwischen den rechten und linken Augen der Probanden ( $r_s=0,85$  bzw.  $r_s=0,87$ ;  $p<0,001$ ;  $n=220$ ; vgl. 4.4.2). Dieses Ergebnis stimmt mit der veröffentlichten Literatur überein, wobei die Übereinstimmung unabhängig von der verwandten Messmethode und dem Messbereich – in einem Punkt, innerhalb einer Fläche, auf einem Radius – ist (19, 49, 69, 70, 73, 92). Auch in postmortalen Netzhäuten konnte dieser Zusammenhang hergestellt werden (22, 56). Es scheint somit ein individuelles MPOD-„Muster“ zu geben, das jedoch zwischen den beiden Augen einer Person sehr ähnlich ist.

### **5.4 Determinanten der zentral bei $0,5^\circ$ und peripher bei $2,0^\circ$ gemessenen MPOD**

Aufgrund der dargestellten engen Übereinstimmung zwischen den rechten und linken Augen der Studienteilnehmer wurden die Auswertungen zu möglichen Determinanten der MPOD mit der MPOD-Messung nur eines Auges pro Proband durchgeführt (vgl. 4.5). Dieses Verfahren wurde in sehr vielen Studien gewählt (11, 34, 60, 81, 90, 91).

#### **5.4.1 Alter**

Das Alter der Studienteilnehmer korrelierte signifikant und positiv mit der MPOD sowohl zentral als auch peripher ( $r_s=0,13$  bzw.  $r_s=0,19$ ;  $p=0,011$  bzw.  $p<0,001$ ;  $n=376$ ). Es zeigte sich somit ein leichter MPOD-Anstieg mit dem Alter der Studienteilnehmer (vgl. 4.5.1).

In der Literatur ist die Datenlage bezüglich des Zusammenhanges zwischen MPOD und Alter sehr inkonsistent. Teilweise wurde eine Abnahme der MPOD mit zunehmendem Alter beschrieben (6, 16, 41, 46, 60, 75). In anderen Studien wiederum zeigte sich die MPOD als altersunabhängig (11, 27, 70, 72, 97, 102) oder sie stieg mit zunehmendem Alter der Probanden wie in der vorliegenden Studie an (32, 34, 54, 70). In Analysen an Spenderaugen fand Bone in einer Studie keine Altersabhängigkeit des MP (20), in einer

weiteren beschrieb er einen leichten Anstieg der MP-Level mit zunehmendem Alter bei Augen ohne okuläre Pathologien von Personen im Alter von 58 bis 98 Jahren (22).

Mögliche Erklärungen für die unterschiedlichen Ergebnisse bezüglich der Altersabhängigkeit der MPOD sind:

#### 1. Die eingesetzte Messmethode

Unter Verwendung der Raman Spektrometrie wurde beispielsweise ein Abfall der MPOD mit zunehmendem Alter beobachtet (16, 41). Hammond schreibt diesen Effekt der fehlenden Korrektur bei der Raman Spektrometrie für die zunehmende Linsentrübung mit dem Alter zu (52). Die Messung der MPOD mittels HFP zeigte meist keine Veränderung (27, 70, 72, 97) oder einen leichten Abfall der MPOD (11, 46, 75) mit dem Alter.

Dagegen wurden unter Verwendung der Autofluoreszenz-Methode sowohl positive (32, 34, 70) als auch keine (102) oder schwache, negative Korrelationen (60) der MPOD mit dem Alter beschrieben.

#### 2. Die Altersstruktur der untersuchten Population

In vielen Studien wurden Probanden mit einem sehr breiten Altersspektrum untersucht. Vorliegende Studie schloss jedoch nur Probanden im Alter von 61 bis 85 Jahren ein. Sie ist damit beispielsweise vergleichbar mit der von Berendschot et al. beschriebenen Untersuchung an 435 Probanden zwischen 60 und 91 Jahren, die wie die vorliegende Studie eine altersabhängige Zunahme des MP zeigte ( $r_s=0,15$ ;  $p=0,002$ ). Die verwendete Messtechnik war hier die Reflektometrie, eine optische MPOD-Messmethode (13).

#### 3. Auswahl der Studienpopulation

Um eine zuverlässige Aussage zum Zusammenhang zwischen MPOD und Alter treffen zu können, wäre die Analyse einer repräsentativen Stichprobe aus der Bevölkerung notwendig. Die MPOD wurde bisher jedoch meist in Studien zur ARM untersucht. Diese Erkrankung ist per Definition altersabhängig, so dass beispielsweise in vorliegender Analyse Personen zwischen 61 und 85 Jahren untersucht wurden, von denen 63,4% eine frühe oder späte ARM aufwiesen. Sollte die AMD wie vermutet einen Einfluss auf die MPOD haben, wäre sie in einer Studienpopulation mit größtenteils alten, an AMD erkrankten Personen ein klas-

sischer Confounder im Hinblick auf den Zusammenhang zwischen Alter und MPOD.

Die Frage nach der Altersabhängigkeit des MP bzw. möglichen Veränderungen des MP im Laufe des Lebens ließe sich folglich nur durch eine groß angelegte Longitudinalstudie, möglichst unter gleichzeitiger Verwendung verschiedener MPOD-Messmethoden, zufriedenstellend klären.

#### **5.4.2 Das Geschlecht**

Zwischen den MPOD-Werten bei Männern und Frauen gab es in der zentral bei  $0,5^\circ$  gemessenen MPOD keinen signifikanten Unterschied ( $p=0,365$ ). Auf einem Radius von  $2,0^\circ$  hatten Frauen jedoch signifikant höhere MPOD-Messwerte als Männer ( $p<0,001$ ; vgl. 4.5.2).

Die Abhängigkeit der MPOD vom Geschlecht wird in der Literatur sehr unterschiedlich beschrieben. Während sich in vielen Studien die MPOD-Messwerte bei Männern und Frauen nicht unterschieden (13, 34, 59, 60, 73, 102), wiesen Männer in anderen Untersuchungen höhere MPOD-Messwerte als Frauen auf (24, 46, 48, 72).

Es gibt jedoch bisher keine Veröffentlichung, die die mittels Autofluoreszenz-Imaging gemessene MPOD bei Männern und Frauen sowohl bei Exzentrizitäten von  $0,5^\circ$  als auch bei  $2,0^\circ$  beschreibt. Das in vorliegender Studie erzielte Ergebnis für die zentral bestimmte MPOD, in der es zwischen Männern und Frauen keinen statistisch signifikanten Unterschied gab, stimmt mit vielen Publikationen überein. Der in der peripheren MPOD errechnete Unterschied lässt sich möglicherweise mit der höheren Quote an „jemals mit Lutein Supplementierten“ unter den Frauen (26,8%) im Vergleich zu den Männern (16,6%) erklären ( $p=0,021$ ;  $\chi^2$ -Test). Möglicherweise gibt es Unterschiede in der Einlagerung des MP innerhalb der Netzhaut in Abhängigkeit vom Geschlecht. Diese Annahme ist jedoch rein spekulativ.

Zudem zeigten Regressionsgleichungen, die der Tab. 4-16, Modell 4 zugrunde liegen, dass bei Berücksichtigung anderer Kofaktoren, einschließlich der aktuellen Lutein-Supplementation, das weibliche Geschlecht bei  $2,0^\circ$  keine signifikant höhere MPOD aufwies ( $p=0,402$ ).

### **5.4.3 Kardiovaskuläre Risikofaktoren**

#### **5.4.3.1 Blutdruck**

Bei der Untersuchung des Zusammenhanges zwischen Blutdruckparametern und der peripher bestimmten MPOD fand sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang (p-Werte zwischen 0,183 und 0,947). Hingegen waren der systolische Blutdruck sowie die über den systolischen Druck errechneten Größen mittlerer arterieller Druck und Blutdruckamplitude positiv mit der zentralen MPOD korreliert ( $p=0,006$ ,  $p=0,016$  bzw.  $p=0,021$ ). Der diastolische Blutdruck zeigte auch zentral diesen Zusammenhang nicht ( $p=0,087$ ; vgl. 4.5.3).

Zum Thema Blutdruck und MPOD fand sich keine Veröffentlichung. Da der systolische Blutdruck jedoch im Gegensatz zum diastolischen Blutdruck mit dem Alter ansteigt (65), könnte dieser Zusammenhang eine Erklärung für die bei  $0,5^\circ$  erzielten MPOD-Ergebnisse liefern: In der vorliegenden Studie wurde, wie oben dargelegt, eine positive Korrelation zwischen der MPOD und dem Alter gefunden. Dieser Deutungsversuch erklärt jedoch nicht die bei  $2,0^\circ$  fehlende signifikante Korrelation der MPOD mit den untersuchten Blutdruckparametern. Zudem zeigten Regressionsanalysen zu Modell 4 aus Tab. 4-16, dass trotz Berücksichtigung anderer Faktoren, inklusive des Alters, der signifikante Zusammenhang zwischen dem systolischen Blutdruck und der MPOD bei  $0,5^\circ$  bestehen blieb ( $p=0,010$ ). Mit der peripheren MPOD fand sich weiterhin keine signifikante Assoziation ( $p=0,496$ ).

#### **5.4.3.2 BMI**

Zwischen der MPOD und dem BMI zeigte sich bei  $0,5^\circ$  kein statistisch signifikanter Unterschied ( $r_s=-0,09$ ;  $p=0,099$ ). Bei  $2,0^\circ$  korrelierte die MPOD dagegen negativ und statistisch signifikant mit dem BMI ( $r_s=-0,18$ ;  $p<0,001$ ; vgl. 4.5.3).

Zum Zusammenhang zwischen der MPOD und dem BMI gibt es wenige Studien. Nolan beschreibt eine signifikante inverse Beziehung zwischen der MPOD und dem BMI, allerdings nur bei Männern ( $r=-0,353$ ;  $p<0,05$ ). Bei Frauen fand er keine Beziehung zwischen der MPOD und dem BMI ( $r=-0,019$ ;  $p<0,892$ ) (75). Seine Untersuchungen wurden mittels HFP an 100 Probanden zwischen 22 und 60 Jahren durchgeführt.



Ebenfalls mit einer psychophysischen Messmethode bestimmte Hammond bei 680 Probanden die MPOD. Er fand eine inverse Beziehung zwischen der MPOD und dem BMI ( $r=-0,12$ ;  $p<0,0008$ ), die nicht geschlechtsabhängig war. Dabei wiesen Personen mit einem BMI über 29 eine um 21% niedrigere MPOD als Personen mit einem BMI unter 29 auf (47). Als mögliche Ursachen dafür vermutete er zum einen spezifische Ernährungsgewohnheiten von Adipösen mit einer verminderten Aufnahme von Lutein bzw. Zeaxanthin. Zum anderen mutmaßte er, dass es bei Adipösen zu einer vermehrten Einlagerung von Lutein und Zeaxanthin in das Fettgewebe, das den Hauptspeicher für Carotinoide im menschlichen Körper darstellt (4), kommt. Dementsprechend weniger an Lutein bzw. Zeaxanthin würde in der Retina eingelagert.

Die Ergebnisse der peripher bestimmten MPOD zum BMI bestätigen somit bisher veröffentlichte Studienresultate, wobei in der vorliegenden Untersuchung keine Unterscheidung nach dem Geschlecht vorgenommen wurde. Weshalb der Zusammenhang zwischen der zentral bestimmten MPOD und dem BMI kein Signifikanzniveau erreicht, darüber kann allerdings nur spekuliert werden. Möglicherweise ist die Einlagerung des MP im Zentrum der Makula weniger starken Schwankungen in Abhängigkeit vom Körperfett unterworfen als die MP-Einlagerung in der peripheren Netzhaut.

Auch hier konnten Regressionsanalysen zu Modell 4 aus Tab. 4-16 keine zusätzlichen Erkenntnisse liefern: Zentral zeigte sich trotz Beachtung weiterer Einflussgrößen wie etwa dem Geschlecht keine signifikante ( $p=0,310$ ), peripher hingegen eine signifikante Assoziation ( $p=0,037$ ) zwischen BMI und MPOD.

#### **5.4.3.3 Diabetes mellitus**

Zwischen der zentral und auch peripher bestimmten MPOD und Diabetes mellitus gab es in vorliegender Studie keinen signifikanten Zusammenhang ( $p=0,677$  bzw.  $p=0,159$ ; vgl. 4.5.3).

Dieses Ergebnis stimmt mit der Untersuchung von Zagers überein, der die MPOD von 14 Diabetikern und 14 Gesunden mittels Reflektometrie, einer optischen Messmethode, bestimmte ( $p=0,3$ ) (105).

Davies fand dagegen bei Diabetikern eine signifikant verminderte MPOD gegenüber Nicht-Diabetikern ( $p=0,0015$ ) (31). Seine Messungen führte er mit dem *color matching*, einer psychophysischen Messmethode, durch.

Zagers merkt jedoch kritisch an, dass das von Davies gewählte Messverfahren für Probanden relativ kompliziert ist und bei 12 von insgesamt 68 Studienteilnehmern keine MPOD-Messergebnisse erzielt werden konnten. Er kommt deshalb zu dem Schluss, dass das MP bei Diabetikern – wenn überhaupt – vermutlich nur minimal reduziert ist (105).

#### **5.4.3.4 Rauchen**

Die Mittelwerte der MPOD von Rauchern, Ex-Rauchern und Nie-Rauchern wichen sowohl in der zentral als auch der peripher bestimmten MPOD voneinander ab. Raucher hatten jeweils die niedrigsten, Nie-Raucher hingegen die höchsten MPOD-Messwerte. Statistisch signifikant war dieser Unterschied jedoch nur in der Peripherie zwischen Rauchern und Nie-Rauchern ( $p=0,015$ ) bzw. Ex- und Nie-Rauchern ( $p=0,001$ ; vgl. 4.5.3).

In den meisten Veröffentlichungen wird ein negativer Effekt des Rauchens auf die MPOD-Messwerte beschrieben (34, 46, 53, 72). Hammond beispielsweise erklärt diese Beobachtung mit den bei Rauchern gefundenen niedrigeren Carotinoidkonzentrationen im Serum, die sogar nach Adjustierung für Unterschiede in Ernährungsgewohnheiten bestünden (53). Jedoch fanden manche Autoren dagegen keinen Zusammenhang zwischen Rauchen und der MPOD (11, 24, 28).

Bei Berendschot, der die MPOD bei 53 Personen mit fünf verschiedenen – einer psychophysischen und vier optischen – Messmethoden bestimmte, zeigte sich beispielsweise kein Effekt des Rauchens auf die MPOD (11). Zu einem vergleichbaren Ergebnis kam Curran-Celentano, der die MPOD von 280 Personen psychophysisch maß (28). Er gibt jedoch zu bedenken, dass der Effekt des Rauchens auf die MPOD vermutlich dosisabhängig ist, was bereits frühere Studien gezeigt hätten.

So fand Hammond signifikant niedrigere MPOD-Messwerte nur bei aktuellen Rauchern, die mehr als 10 Zigaretten pro Tag rauchten. Diese hatten um ca. 25% geringere MPOD-Messwerte als Nicht-Raucher und „Wenig-Raucher“, die weniger als 10 Ziga-

retten pro Tag konsumierten. Betrachtete er nur die – psychophysisch bestimmten – Messwerte der aktuellen und der ehemaligen Raucher, fand er zwar niedrigere MPOD-Werte als bei Nie-Rauchern, doch erwies sich dieser Unterschied als nicht signifikant ( $p < 0,19$ ) (46).

Bei Delori hingegen hatten Raucher, unabhängig von der Anzahl der gerauchten Zigaretten, signifikant niedrigere MPOD-Messwerte als Nichtraucher ( $p = 0,01$ ). Er bestimmte dazu die MPOD von 159 Personen zwischen 15 und 80 Jahren in einem  $2^\circ$ -Areal mittels Autofluoreszenz-Spektrophotometrie (34).

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie stimmen insofern mit der Literatur überein, als bei Rauchern die niedrigsten und bei Nie-Rauchern die höchsten MPOD-Messwerte gefunden wurden. Dies galt hier sowohl für die bei  $0,5^\circ$  als auch für die bei  $2,0^\circ$  bestimmte MPOD.

Die Unterschiede in der zentral gemessenen MPOD in Abhängigkeit vom Rauchstatus erreichten jedoch kein Signifikanzniveau. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte der Umstand sein, dass in vorliegender Studie die Raucher nicht nach der Anzahl der gerauchten Zigaretten pro Tag eingeteilt wurden. Möglicherweise hätte man mit einer Einteilung der Raucher in „Wenig-Raucher“ ( $< 10$  Zigaretten/Tag) und „starke Raucher“ ( $> 10$  Zigaretten/Tag) ein ähnliches Resultat wie Hammond und Mitarbeiter (siehe oben, (46)) erzielen können.

Andererseits ist aufgrund der Altersstruktur der Studienteilnehmer von MARS Phase 2 mit einem Mittelwert von  $71,5 \pm 5,4$  Jahren davon auszugehen, dass nur (noch) wenige Probanden mehr als 10 Zigaretten pro Tag rauchten. Möglicherweise wurde wegen der vermutlich geringen Zahl an gerauchten Zigaretten pro Tag kein signifikanter Unterschied zwischen Rauchern und Nie- bzw. Ex-Rauchern in der zentral bestimmten MPOD gefunden.

Weshalb sich die MPOD-Unterschiede in Abhängigkeit vom Rauchstatus zentral als nicht signifikant, in der Peripherie dagegen überwiegend als signifikant darstellten, bleibt unklar. Veröffentlichungen, die die MPOD-Messwerte bei Exzentrizitäten von  $0,5^\circ$  und  $2,0^\circ$  in Bezug zum Rauchen setzen, gibt es bisher nicht. Jedoch könnten dabei, möglicherweise ähnlich wie beim BMI, spezifische Uptake-Mechanismen für Lutein und Zeaxanthin im Zentrum der Makula eine Rolle spielen, die vom Rauchen weitgehend unbeeinflussbar sind. Diese Überlegung ist jedoch rein spekulativ.

## 5.4.4 Laborparameter

### 5.4.4.1 Lipidstoffwechsel

In der vorliegenden Studie wurden weder für die zentral noch für die peripher bestimmte MPOD signifikante Beziehungen zu Parametern des Lipidstoffwechsels gefunden. Untersucht wurden dazu das Gesamtcholesterin sowie Triglyceride, HDL, LDL und Lipoprotein A (p-Werte zwischen 0,088 und 0,960; vgl. 4.5.4).

Über die Interaktionen des MP im menschlichen Körper, auch in Bezug auf den Lipidstoffwechsel, ist bisher wenig bekannt. Man weiß jedoch, dass Lipoproteine als Transporter für Lutein und Zeaxanthin im Blut dienen. Sowohl LDL als auch HDL spielen hierbei eine Rolle (3).

Der direkte Zusammenhang zwischen dem Lipidstoffwechsel und der MPOD wurde in nur sehr wenigen Studien untersucht. Broekmans fand in ihrer 2002 erschienenen Veröffentlichung bei 376 Probanden weder für Frauen noch für Männer eine signifikante Beziehung zwischen der MPOD und dem Gesamt- sowie HDL-Cholesterin. Hingegen korrelierte die MPOD bei beiden Geschlechtern signifikant mit den Serum-Triacylglycerolen, wobei sich bei Männern ein inverser, bei Frauen ein positiver Zusammenhang zeigte. Weiterhin beschrieb sie eine signifikante, positive Assoziation zwischen LDL und MPOD, allerdings nur bei Frauen. Die MPOD bestimmte sie mittels Reflektometrie (24).

In der LUNA-Studie von Trieschmann und Mitarbeitern hingegen fand sich bei 108 Männern und Frauen eine signifikante, inverse Korrelation zwischen Triglyceriden und der MPOD bei  $0,5^\circ$  ( $r_s = -0,3$ ;  $p = 0,001$ ). Serum-HDL und MPOD bei  $0,5^\circ$  zeigten eine positive, statistisch jedoch nicht signifikante Assoziation ( $r_s = 0,18$ ;  $p = 0,06$ ). Die MPOD-Messung erfolgte mittels der Zweiwellenlängen-Methode des Autofluoreszenz-Imaging (90).

Die vorliegende Studie konnte demgegenüber keine Zusammenhänge zwischen der MPOD und Parametern des Lipidstoffwechsels aufzeigen. Ursächlich hierfür könnte zum einen die Tatsache sein, dass, im Gegensatz zu Broekmans Analysen, keine getrennte Untersuchung nach dem Geschlecht durchgeführt wurde. Zum anderen ist zu berücksichtigen, dass die Bestimmung der Laborparameter bereits ungefähr 2,5 Jahre vor den MPOD-Messungen sowie nicht-nüchtern erfolgte. Die Aussagekraft der Bezie-

hung zwischen den Parametern des Lipidstoffwechsels und der MPOD ist damit in der vorliegenden Studie als reduziert anzusehen.

#### **5.4.4.2 Inflammation**

Eine Assoziation zwischen CRP und Fibrinogen als Parametern der Entzündung und der MPOD konnte weder bei 0,5° noch bei 2,0° hergestellt werden (p-Werte zwischen 0,248 und 0,950; vgl. 4.5.4).

Während vermutet wird, dass die Inflammation pathogenetisch eine Rolle bei der Entstehung der ARM spielt (37), ist ein Zusammenhang zwischen der MPOD und Entzündungszeichen bisher nicht bekannt. Publikationen zu diesem Thema fanden sich nicht. Zudem sind die vorgestellten Untersuchungsergebnisse aufgrund der etwa 2,5 Jahre vor den MPOD-Messungen erfolgten Bestimmung der Laborparameter nur sehr eingeschränkt aussagekräftig. Dies gilt besonders für Messgrößen wie dem CRP, die starken zeitlichen Schwankungen unterworfen sein können.

### **5.5 Unterschiede der MPOD bei 0,5° und 2,0° in Abhängigkeit von Lutein- und Zeaxanthin-Serumspiegeln und unter Supplementation mit Lutein**

#### **5.5.1 MPOD und Serumspiegel von Lutein und Zeaxanthin bei allen Studienteilnehmern**

Betrachtete man die Serumspiegel von Lutein und Zeaxanthin bei allen Studienteilnehmern, zeigte sich ein signifikanter, positiver Zusammenhang sowohl mit der zentral als auch der peripher bestimmten MPOD (jeweils  $p < 0,001$ ; vgl. 4.6).

Dieses Ergebnis stimmt mit der veröffentlichten Literatur überein (28, 75, 90), wobei manche Autoren über einen stärkeren Zusammenhang zwischen Lutein- bzw. Zeaxanthin-Serumspiegeln und der MPOD bei Männern als bei Frauen berichten (24, 48).

Ursächlich für die enge Beziehung zwischen den Serumleveln an Lutein bzw. Zeaxanthin und der MPOD ist, dass das MP aus Lutein und Zeaxanthin besteht und diese beiden Substanzen über die Nahrung zugeführt werden müssen, um über die Zirkulation die Retina zu erreichen (vgl. 1.3.1 und 1.3.3).

### **5.5.2 Unterschiede in der MPOD bei mit Lutein Supplementierten und Nicht-Supplementierten**

Wurden nur die Studienteilnehmer betrachtet, die ein luteinhaltiges Supplement einnahmen, zeigten sich sowohl für die aktuell Supplementierten als auch für die jemals Supplementierten statistisch signifikant höhere MPOD-Werte zentral und peripher als für die nicht-supplementierten Probanden (p-Werte zwischen  $<0,001$  und  $0,001$ ; vgl. 4.6). Dieses Ergebnis entspricht der Literatur, in welcher bei dem größten Teil der untersuchten Personen ein MPOD-Anstieg bei vermehrter Luteinaufnahme über die Nahrung (51) oder unter Supplementation mit Lutein (10, 16, 67, 78, 90) beschrieben wird. Dass auch die „jemals Supplementierten“ in vorliegender Studie deutlich höhere MPOD-Messwerte als die Nicht-Supplementierten erreichten, hängt vermutlich mit der sehr niedrigen Turn-Over-Rate des makulären Pigments in der Netzhaut zusammen (2, 6, 9).

Die Beeinflussbarkeit der optischen Dichte des makulären Pigments durch die Supplementation mit Lutein konnte in vorliegender Studie somit bestätigt werden.

### **5.5.3 Korrelation von Lutein-Serumspiegeln und MPOD bei mit Lutein Supplementierten und Nicht-Supplementierten**

Untersuchte man nur die Studienteilnehmer, die in MARS Phase 2 kein luteinhaltiges Supplement einnahmen, zeigte sich wiederum eine enge Korrelation zwischen den Lutein-Serumspiegeln und der MPOD bei  $0,5^\circ$  bzw.  $2,0^\circ$  (jeweils  $p < 0,001$ ). Je höher das Lutein im Serum, desto höher wurde somit die MPOD zentral und peripher gemessen. Diese Beziehung fand sich hingegen bei den aktuell mit Lutein supplementierten Probanden nicht ( $p=0,44$  bzw.  $p=0,24$ ; vgl. 4.6).

Eine Erklärungsmöglichkeit hierfür ist, dass durch die Lutein-Substitution eine Erhöhung der Lutein-Serumspiegel und damit ein Anstieg der MPOD-Messwerte erzielt wurde. Es scheint jedoch ein Aufsättigungsniveau des MP in der Netzhaut zu geben, das möglicherweise individuell verschieden ist. Hierauf deutet beispielsweise der Nachweis von sogenannten „Nonrespondern“ durch Hammond et al. hin, bei denen unter vermehrter Luteinaufnahme zwar teilweise ein Anstieg der Serumwerte, jedoch nicht der MPOD-Messwerte zu beobachten war (51). Auch Trieschmann und Mitarbeiter fanden

in ihrer 2007 veröffentlichten LUNA-Studie unter Supplementation mit OcuVite Lutein™ „Nonresponder“ mit zwar einem Ansteigen der MP-Serumwerte, jedoch ohne MPOD-Anstieg. Die „Responder“ hingegen erzielten unabhängig von ihrer AusgangsmPOD ähnliche MPOD-Plateauwerte (90).

In der vorliegenden Studie ist jedoch wiederum zu berücksichtigen, dass die Serumwerte von Lutein und Zeaxanthin aus MARS Phase 1 stammten und somit ein Abstand von 2,5 Jahren zwischen Blutentnahme und MPOD-Messung lag. Dabei sind die Lutein- und Zeaxanthin-Serumwerte größeren Schwankungen unterworfen als die MPOD: So reflektieren die Lutein-Serumwerte die Aufnahme an Lutein innerhalb der letzten ein bis zwei Wochen (71), während erhöhte MPOD-Werte noch Monate nach Beendigung einer besonders luteinhaltigen Diät (51) oder nach Absetzen des Lutein-Supplements (90) nachgewiesen werden konnten.

Weiterhin ist das Erfassen der Lutein-Supplementation retrospektiv vor allem in der untersuchten Altersgruppe sehr schwierig. Jedoch wurde mit Hilfe des Fragebogens in MARS Phase 1 und 2 bei den Studienteilnehmern sehr genau auf bisher eingenommene Vitaminpräparate mit Notierung des jeweiligen Namens, falls bekannt, eingegangen. Diese Angaben wurden in der vorliegenden Studie ausgewertet, während die erhobenen Daten zum Verzehr luteinhaltiger Lebensmittel nicht berücksichtigt wurden.

Trotz der eingeschränkten Aussagekraft der Ergebnisse sind diese in deutlicher Übereinstimmung mit publizierten Studien und machen einerseits einen signifikanten, positiven Zusammenhang zwischen Lutein- bzw. Zeaxanthin-Serumwerten und der MPOD, insbesondere bei nicht supplementierten Probanden, deutlich. Zum anderen zeigen sie auf, dass Probanden mit aktueller oder jemals erfolgter Lutein-Supplementation signifikant höhere MPOD-Werte erreichten als Nicht-Supplementierte.

## **5.6 Multivariate Analysen zum Rauchstatus und zu Lutein- und Zeaxanthin-Serumwerten**

### **5.6.1 Rauchstatus**

Eine Adjustierung der mittleren MPOD-Messwerte zentral und peripher nach dem jeweiligen Rauchstatus für die identifizierten Confounder Alter, Geschlecht, systolischen Blutdruck und BMI erbrachte keine Veränderung der Ergebnisse. Weiterhin bestand

lediglich in der MPOD bei 2,0° ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Rauchern und Nie-Rauchern ( $p=0,021$ ) und zwischen Ex- und Nie-Rauchern ( $p=0,012$ ; vgl. 4.7.1).

Durch die zusätzlichen Adjustierungen sowohl für Lutein- und Zeaxanthinwerte im Serum als auch für die Lutein-Supplementierung in MARS Phase 2 blieben nur noch die Unterschiede in der peripheren MPOD zwischen Ex- und Nie-Rauchern signifikant ( $p=0,015$  bzw.  $p=0,016$ ).

Die Berücksichtigung der Faktoren Alter, Geschlecht, Blutdruck, BMI, Lutein- und Zeaxanthin-Serumwerte und Lutein-Supplementierung bei der Beurteilung der MPOD-Messwerte je nach Rauchstatus führte somit zu einer Verringerung der Unterschiede zwischen Rauchern, Nie- und Ex-Rauchern in der MPOD.

Wie unter 5.4.3.4 dargelegt, fanden einige Autoren ebenfalls keinen signifikanten Unterschied in der MPOD in Abhängigkeit vom Rauchstatus (11, 28).

### **5.6.2 Lutein- und Zeaxanthinwerte im Serum**

Der Mittelwert des Serum-Zeaxanthins lag mit  $0,021 (\pm 0,015) \mu\text{g/ml}$  nahezu um eine Zehnerpotenz unter dem mittleren Wert der Lutein-Serumspiegel von  $0,137 (\pm 0,083) \mu\text{g/ml}$  (vgl. Tab. 4-3). Die Regressionskoeffizienten aus einer linearen Regression für Lutein und Zeaxanthin im Serum wurden deshalb mit jeweils einer Standardabweichung des entsprechenden Laborparameters (vgl. Tab. 4-3) multipliziert. Man erhielt somit die Veränderung der MPOD pro eine Standardabweichung von Lutein bzw. Zeaxanthin im Serum, wodurch deren Einfluss auf die MPOD direkt vergleichbar wurde.

Die somit modifizierten Regressionskoeffizienten für das Serum-Lutein bzw. -Zeaxanthin betragen für die zentrale MPOD  $0,041$  bzw.  $0,030$ , für die periphere MPOD  $0,022$  bzw.  $0,012$ . Die Adjustierung für Alter, Geschlecht, systolischen Blutdruck, BMI, Rauchen und für die aktuelle Lutein-Supplementation führte zu ihrer Verringerung in der zentralen MPOD auf  $0,037$  bzw.  $0,027$  sowie in der peripheren MPOD auf  $0,021$  bzw.  $0,009$  (vgl. 4.7.2).

Es zeigten sich folglich etwas niedrigere Werte für Zeaxanthin als für Lutein sowohl in der bei  $0,5^\circ$  als auch bei  $2,0^\circ$  gemessenen MPOD. Diese Tendenz blieb auch nach Adjustierung für Alter, Geschlecht, systolischen Blutdruck, BMI, Rauchen und aktuelle



Lutein-Supplementation bestehen. Die Veränderung des Lutein-Serumspiegels um eine Standardabweichung hatte damit einen etwas größeren Effekt auf die MPOD als die Erhöhung oder Senkung des Zeaxanthin-Serums um eine entsprechende Standardabweichung.

In der bei 2,0° gemessenen MPOD fanden sich niedrigere modifizierte Regressionskoeffizienten als in der zentral bestimmten MPOD sowohl für die Lutein- als auch für die Zeaxanthin-Serumspiegel. Dieser Unterschied lässt sich mit den im Vergleich zur zentralen MPOD niedrigeren MPOD-Messwerten in der Peripherie erklären.

Insgesamt veränderten sich die Regressionskoeffizienten durch die vorgenommenen Adjustierungen, besonders in der peripheren MPOD, wenig. Als auffällig zeigte sich jedoch der Unterschied der modifizierten Regressionskoeffizienten für das Serum-Lutein in der zentral bestimmten MPOD zwischen Modell 3 und 4. In Modell 3, in welchem für Alter, Geschlecht, systolischen Blutdruck, BMI und Rauchen adjustiert wurde, betrug der modifizierte Regressionskoeffizient für das Serum-Lutein in der zentralen MPOD 0,043 im Gegensatz zu 0,037 in Modell 4, in dem zusätzlich für die aktuelle Lutein-Supplementation adjustiert wurde. Wie die vorherigen Ergebnisse bereits zeigten, hat die Supplementation mit Lutein somit einen großen Einfluss auf die MPOD, der hier besonders bei 0,5° deutlich wurde.

## **5.7 MPOD und ARM-Stadien**

Zur Untersuchung des Zusammenhanges zwischen der MPOD und den ARM-Stadien der Studienteilnehmer wurde jeweils der Mittelwert der MPOD-Messdaten des rechten und linken Auges je Proband errechnet. Gab es nur von einem Auge eine MPOD-Messung, wurde dessen MPOD-Wert für die Auswertungen verwendet (vgl. 4.8). Für die Wahl dieses Vorgehens sind mehrere Gründe anzuführen:

1. Bereits in anderen Studien war der Mittelwert der MPOD-Werte oder der direkt in der postmortalen Retina bestimmten MP-Messwerte aus den rechten und linken Augen der Probanden gebildet worden (22, 56, 70).
2. Es hatte sich eine hohe Korrelation zwischen den Messwerten der rechten und linken Augen der Probanden gezeigt (vgl. 4.4.2), die eine Mittelwertbildung aus den MPOD-Daten der Augenpaare rechtfertigte.

3. In der besonders interessanten Frage des Zusammenhanges zwischen MPOD und ARM-Stadien sollten möglichst alle gewonnenen Informationen genutzt werden.
4. Für die Definition der ARM-Stadien war die Einteilung nach Rotterdam gewählt worden (vgl. 3.5.4). Hierbei bestimmte der Makulopathie-Befund des schlechteren Auges je Studienteilnehmer die Zuordnung zum jeweiligen ARM-Stadium. Es wurden in dieser Kategorisierung somit die Informationen aus beiden Augen der Probanden kombiniert, um für jeden Studienteilnehmer ein ARM-Stadium festzulegen. Deshalb wurde für die Untersuchung der Assoziation zwischen ARM-Stadien und der MPOD auch für die MPOD die kombinierte Information aus den rechten und linken Augen der untersuchten Personen herangezogen.

### **5.7.1 MPOD und ARM-Stadien (alle Probanden; n=376)**

Betrachtete man alle 376 Probanden, wiesen diejenigen mit einem Normalbefund der Makula die niedrigsten MPOD-Werte zentral und peripher auf (vgl. 4.8.1). Die höchsten MPOD-Messwerte hatten dagegen die Studienteilnehmer mit einer späten Altersabhängigen Makuladegeneration. Dieser Unterschied war für die MPOD bei  $0,5^\circ$  zwischen allen Makulopathiegruppen statistisch signifikant (p-Werte zwischen  $<0,001$  und  $0,011$ ), für die MPOD bei  $2,0^\circ$  hingegen nur zwischen Studienteilnehmern mit Normalbefund der Makula und später ARM ( $p=0,040$ ). Wurden Adjustierungen für die Lutein- und Zeaxanthin-Serumwerte, für die Faktoren Alter, Geschlecht, systolischer Blutdruck, BMI und Rauchen sowie zusätzlich für die aktuelle Lutein-Supplementation durchgeführt, blieb der statistisch signifikante Unterschied in der zentralen MPOD zwischen Probanden mit Normalbefund bzw. früher ARM und denjenigen mit einer späten ARM erhalten (jeweils  $p<0,001$ ).

Dass Patienten mit später ARM sogar nach Adjustierung für die identifizierten Confounder sowie für die Supplementation mit Lutein höhere MPOD-Messwerte erzielten als Gesunde, ist ein überraschendes Ergebnis. In der Literatur wird die Hypothese vertreten, dass das makuläre Pigment als wichtiger Schutzfaktor der zentralen Netzhaut, auch im Hinblick auf die Entwicklung der AMD, dient (2, 3, 5-7, 77, 83) (vgl. 1.3.4). Viele Autoren berichten dementsprechend über signifikant niedrigere MPOD-Werte bei

Studienteilnehmern mit AMD gegenüber Gesunden (5, 16, 101). Beatty fand beispielsweise in gesunden Augen von Probanden, deren anderes Auge bereits eine neovaskuläre AMD aufwies, signifikant geringere MPOD-Messwerte als bei nicht erkrankten Studienteilnehmern. In dieser Studie wurden jedoch nur neun gesunde mit neun „Hochrisiko“-Augen mittels HFP verglichen (8).

In Untersuchungen an Spenderaugen fanden Bone und Mitarbeiter ebenfalls signifikant niedrigere Lutein- und Zeaxanthin-Konzentrationen in Netzhäuten mit AMD als in denjenigen ohne AMD (22). Dieser Unterschied war zentral innerhalb eines 5°-Areal um die Fovea herum am größten und nahm zur Peripherie der Retina hin ab. Jedoch räumt Bone ein, dass kaum Informationen zum AMD-Status der Spender vorlagen, so dass vermutlich einige der gesunden Augen fälschlicherweise als diejenigen von AMD-Patienten eingestuft wurden und umgekehrt.

Demgegenüber gibt es jedoch Publikationen, die keine Unterschiede in der MPOD in Abhängigkeit vom Vorliegen einer ARM beschreiben. Berendschot bestimmte die MPOD von 435 Personen im Alter von  $69 \pm 6$  Jahren mittels Reflektometrie in einem 2,3° Areal um die Fovea (13). Die ARM-Stadien wurden wie in MARS nach der Rotterdam-Klassifikation festgelegt (vgl. 3.5.4), wobei jedoch das untersuchte Auge das ARM-Stadium bestimmte. Es wurden lediglich ARM-Frühformen der Stadien 1-3 betrachtet (vgl. 3.5.4). Dabei zeigte sich weder zwischen Probanden mit und ohne ARM noch zwischen den einzelnen ARM-Stadien ein signifikanter Unterschied in der MPOD. Auch die Berücksichtigung der Lutein-Supplementation unter den Studienteilnehmern beeinflusste diese Ergebnisse nicht. Somit kann dieses Studienresultat mit den bei 2,0° gemessenen MPOD-Daten der vorliegenden Untersuchung für Probanden ohne und mit früher ARM verglichen werden. Auch hier zeigte sich sowohl mit als auch ohne Adjustierung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Stadien ( $p=0,053$  bzw.  $p=0,349$ ; vgl. 4.8.1).

Jahn bestimmte die MPOD von 146 ARM-Patienten, die in vier Makulopathie-Stadien eingeteilt wurden (60). Die Messung erfolgte in einem 2°-Areal unter Verwendung der Zweiwellenlängen-Methode des Autofluoreszenz-Imaging wie in vorliegender Studie. Jahn fand dabei keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Makulopathiegruppen. Somit kann dieses Ergebnis mit der vorliegenden Studie verglichen wer-

den, da hier die bei 2,0° gemessenen MPOD-Werte zwischen Probanden mit früher und später ARM ebenfalls nicht signifikant voneinander abwichen (vgl. 4.8.1).

## **5.7.2 MPOD und ARM-Stadien unter Ausschluss der mit Lutein supplementierten Probanden**

### **5.7.2.1 Ausschluss der Probanden mit aktueller Lutein-Supplementation**

Durch den Ausschluss der Probanden, die in MARS Phase 2 mit Lutein supplementiert waren (n=54), konnten die hohen MPOD-Werte bei Studienteilnehmern mit später ARM nicht erklärt werden (vgl. 4.8.2.1). Weiterhin hatten Personen mit später ARM signifikant höhere MPOD-Messwerte zentral und peripher als Probanden ohne oder mit früher ARM. Die Adjustierung für Lutein- und Zeaxanthin im Serum, Alter, Geschlecht, systolischen Blutdruck, BMI und Rauchen veränderte dieses Ergebnis nur insofern, als sich die MPOD-Mittelwerte zwischen früher und später ARM peripher nicht mehr signifikant unterschieden.

### **5.7.2.2 Ausschluss der Probanden mit jemals erfolgter Lutein-Supplementation**

Auch die Exklusion der jemals mit Lutein Supplementierten (n=86) zeigte weiterhin höhere MPOD-Werte bei Probanden mit ARM-Spätstadium als bei Gesunden oder Personen mit früher ARM (vgl. 4.8.2.2). Dieser Zusammenhang war jedoch nur in der bei 0,5° gemessenen MPOD zwischen Normalbefund bzw. früher ARM und später ARM signifikant und änderte sich durch die unter 5.7.2.1 genannten Adjustierungen nicht.

Resümierend lässt sich zu den erzielten Ergebnissen sagen, dass die Unterschiede in der zentralen MPOD zwischen den ARM-Stadien größer waren als die in der peripher gemessenen MPOD. Die vorgenommenen Adjustierungen und der Ausschluss der mit Lutein Supplementierten konnten die zunächst gefundenen Unterschiede in der zentralen MPOD zwischen Gesunden und Personen mit früher ARM erklären. Eine Ursache für die signifikant höheren MPOD-Messwerte bei Personen mit ARM-Spätstadium gegenüber Gesunden bzw. Personen mit früher ARM besonders in der zentralen MPOD konnte dagegen nicht gefunden werden.

Folgende Aspekte sind hierbei jedoch zu bedenken:

1. Wie unter 5.5.3 dargelegt, wurden möglicherweise nicht alle mit Lutein supplementierten Probanden erfasst. Unter Umständen trifft dies besonders auf die Studienteilnehmer zu, die bereits ein spätes ARM-Stadium hatten. Zudem wurde der Faktor „Ernährung“ nicht beachtet. Durch eine sehr luteinhaltige Kost kann die MPOD jedoch ebenfalls erhöht werden (51). Es könnte sein, dass einige Probanden mit später ARM durch eine luteinreiche Diät gesteigerte MPOD-Werte erreichten. Diese Vermutung ist jedoch eher unwahrscheinlich.
2. Die ARM-Stadien stammten aus MARS Phase 1 und wurden somit ca. 2,5 Jahre vor den MPOD-Messungen festgelegt. Vermutlich waren deshalb einige Studienteilnehmer zum Zeitpunkt der MPOD-Messungen bereits einem späteren ARM-Stadium zuzuordnen. Andererseits zeigten große epidemiologische Studien nur geringe Progressionsraten in vergleichbar kurzen Zeiträumen. So betrug in der Rotterdam Study die kumulative 2-Jahres-Inzidenz der späten ARM bei Personen bis 85 Jahre lediglich 0,2%. Das 2-Jahres-Risiko für das Entstehen einer Spätform aus einer Frühform belief sich auf nahezu 0% für das ARM-Stadium 1, auf 3% für Stadium 2, sowie auf 9% für Stadium 3 (63). Die Definition der ARM-Stadien entsprach dabei derjenigen der vorliegenden Studie (vgl. Tab. 3-1). Es ist somit auch in der vorliegenden Untersuchung nur von einer sehr geringen Progression der ARM-Stadien auszugehen.
3. Die Festlegung der ARM-Stadien erfolgte anhand der Rotterdam-Klassifikation, wobei das in der ARM fortgeschrittenere Auge den Makulopathiegrad bestimmte. Bei 24 Probanden war jedoch nur das ARM-Stadium eines Auges bekannt, so dass dieses die Zuordnung festlegte. Da die Möglichkeit besteht, dass diese Probanden fälschlicherweise einem zu „geringen“ Makulopathiegrad zugeteilt wurden, wurden die Auswertungen zum Zusammenhang zwischen MPOD und ARM zusätzlich unter Ausschluss dieser 24 Studienteilnehmer durchgeführt. Die MPOD-Mittelwerte je ARM-Stadium und die zugehörigen p-Werte änderten sich dabei, auch nach den unter 4.8.1 beschriebenen Adjustierungen, jedoch nur minimal. Eine Veränderung der Beziehungen ergab sich nicht (Daten nicht gezeigt).

4. In der Literatur ist die Definition der ARM und ihrer Stadien nicht einheitlich. In manchen Studien, die den Zusammenhang zwischen AMD und MPOD untersuchten, wurde die ARM nach der Rotterdam-Klassifikation eingeteilt (13), in anderen beispielsweise nach den AREDS-Stadien (60). Andere wiederum trafen nur die Unterscheidung AMD versus keine AMD (22). Ein Vergleich der Studien ist deshalb besonders innerhalb verschiedener ARM-Stadien schwierig, zumal häufig unterschiedliche Messmethoden verwendet wurden und Abweichungen in der Bestimmung der MPOD (vgl. 5.2) bestanden.
5. In der vorliegenden Analyse zeigten sich zwischen den Makulopathiegruppen größere Unterschiede in der auf einem Radius von  $0,5^\circ$  um die Fovea gemessenen MPOD als in der bei  $2,0^\circ$  bestimmten MPOD. In den meisten Studien zum Thema ARM und makuläres Pigment wurde dieses innerhalb eines konzentrischen Areals um die Netzhautmitte bestimmt (13, 22, 60). Eine mit der vorliegenden Untersuchung vergleichbare Studie zum Zusammenhang der MPOD bei Exzentrizitäten von  $0,5^\circ$  und  $2,0^\circ$  und der ARM gibt es bisher nicht. Es könnte jedoch sein, dass Patienten mit ARM in der ganz zentralen Netzhaut als Reaktion auf die Makulopathie mehr MP einlagern, in der Peripherie hingegen zunehmend weniger. Diese Mutmaßung ist jedoch hochspekulativ und könnte letztlich nur durch eine Messmethode, die die räumliche Verteilung des MP genau berücksichtigt, bestätigt oder abgelehnt werden.

## **5.8 Abschließende Bewertung und Ausblick**

### **5.8.1 Bewertung der Messmethode**

Wie in 1.4 dargelegt, gibt es mittlerweile eine Vielzahl von MPOD-Messmethoden. Diese basieren zum einen auf unterschiedlichen theoretischen Annahmen und bestimmen zum anderen das makuläre Pigment auf verschiedene Arten, beispielsweise innerhalb einer Fläche, in einem Punkt oder auf einem Radius um die Fovea (vgl. 5.2). Selbst der parafoveale Referenzort differiert: Während Delori beispielsweise eine periphere Referenz von  $7^\circ$  beschreibt (34) (vgl. 1.4), wurde von Trieschmann und Mitarbeitern (90, 91) sowie in der vorliegenden Studie eine Referenz von  $6^\circ$  gewählt (vgl. 3.4.2).

Einen Goldstandard für die MPOD-Messung in vivo gibt es bisher nicht (70). Als etablierteste Methode gilt jedoch die HFP (5, 52, 98), ein psychophysisches und damit von der Compliance der Probanden abhängiges Verfahren (vgl. 1.4), für das eine enge Übereinstimmung mit Messungen an postmortalen Netzhäuten gezeigt werden konnte (52). Delori verglich deshalb die von ihm neu eingeführte, objektive Methode der Autofluoreszenz-Spektrophotometrie u. a. mit der HFP. Er fand eine hohe Korrelation zwischen der mittels Autofluoreszenz und HFP bestimmten MPOD (34). Die Absolutwerte der MPOD waren jedoch bei der Messung mit der Autofluoreszenz-Methode besonders bei den niedrigen optischen Dichten höher als die mit der HFP bestimmten Messwerte. Auch Robson stellte einen ähnlichen Vergleich an: Er bestimmte die MPOD anhand des Autofluoreszenz-Imaging und der *minimum motion photometry*, einem der HFP sehr verwandten Messverfahren (80, 81). Bei dem Vergleich von Messungen aus direkt korrespondierenden Netzhautbereichen fand er eine sehr gute Übereinstimmung zwischen beiden Methoden (80). Allerdings verwendete er die Einwellenlängen-Methode des Autofluoreszenz-Imaging, die im Gegensatz zur Zweiwellenlängen-Methode zu einer systematischen Überschätzung der MPOD führt (34, 91) (vgl. 1.4). Nur Liew bestimmte bisher die MPOD sowohl mit der HFP als auch mit dem in vorliegender Studie gewählten Messverfahren, der Zweiwellenlängen-Methode des Autofluoreszenz-Imaging, ebenfalls unter Verwendung eines modifizierten HRA (70). Sie setzte die erzielten Messwerte jedoch nicht direkt zueinander in Beziehung, da die untersuchten Netzhautareale nicht korrespondierten.

Es lässt sich somit schlussfolgern, dass die in der vorliegenden Studie gewählte, noch relativ neue Messmethode sehr wahrscheinlich die Dichte des makulären Pigments repräsentiert. Dies könnte jedoch letztlich nur über den direkten Vergleich mit ex-vivo-Messungen bewiesen werden.

In letzter Zeit verdichten sich die Hinweise darauf, dass die räumliche Verteilung und Ausdehnung des makulären Pigments möglicherweise eine entscheidendere Rolle spielt als die Messung in nur einem festgelegten Netzhautbereich (12, 35, 60, 81, 99). Diesem Aspekt wurde in vorliegender Studie durch die Messung der MPOD auf zwei verschiedenen Radien teilweise Rechnung getragen, die jedoch willkürlich festgelegt wurden. Für zukünftige Untersuchungen könnte die Bestimmung der optischen Dichte des MP auf mehreren verschiedenen Exzentrizitäten sowie innerhalb unterschiedlicher Flächen

zusätzliche, interessante Ergebnisse, beispielsweise im Hinblick auf die vermuteten proktiven Eigenschaften des MP, liefern. Zudem könnte die MPOD-Bestimmung unter Wahl verschiedener parafovealer Referenzen (neben 6° beispielsweise 7° oder 8°) aufschlussreich sein. Es ist nämlich denkbar, dass bei einem Referenzort von 6° wie in der vorliegenden Studie bei manchen Probanden möglicherweise nicht das gesamte MP erfasst wird und bei diesen Personen folglich zu niedrige MPOD-Werte gemessen würden.

### **5.8.2 Bewertung der Studie**

In der vorliegenden Studie wurde die MPOD in einer verhältnismäßig großen Population, bestehend aus männlichen und weiblichen Probanden, untersucht. Diese beinhaltete Personen der von der ARM betroffenen Altersgruppe und schloss sowohl Probanden mit als auch ohne Altersabhängige Makuladegeneration ein. Es fanden sich hierbei verschiedene ARM-Stadien, die genau dokumentiert wurden. Viele unterschiedliche Faktoren, die einen Einfluss auf die Entwicklung und Progression der ARM und auf die MPOD haben könnten, wurden erfasst. Allerdings wurden einige der Parameter wie die Laborwerte und das jeweilige ARM-Stadium etwa zwei Jahre vor der Messung des MP erhoben. Zudem wurde die für die MPOD-Messwertbestimmung sehr wichtige Frage nach einer Supplementation mit Lutein retrospektiv gestellt. Eine Quantifizierung der Lutein-Substitution wurde nicht vorgenommen.

Letztlich wäre es jedoch nur durch eine auf lange Dauer ausgelegte Longitudinalstudie möglich, Veränderungen der MPOD beispielsweise in Abhängigkeit vom Alter oder von der Progression der ARM genau zu bestimmen.

### **5.8.3 Fazit**

Zahlreiche publizierte Ergebnisse zu Messungen der MPOD konnten mit der relativ neuen Zweiwellenlängen-Methode des Autofluoreszenz-Imaging in vorliegender Studie bestätigt werden. Hier sind insbesondere die hohe Korrelation zwischen den rechten und linken Augen der Probanden und die hohe interpersonelle Variabilität der MPOD-Messwerte zu nennen, wobei sich zwischen zentral und peripher gemessener MPOD



eine enge Beziehung zeigte. Weiterhin konnte der starke Zusammenhang zwischen Lutein bzw. Zeaxanthin im Serum und der MPOD sowie die Beeinflussbarkeit der MPOD durch die Supplementation mit Lutein bestätigt werden.

Im Hinblick auf mögliche Determinanten der MPOD wurden das Alter und das Geschlecht sowie bisher sehr selten analysierte Parameter wie verschiedene kardiovaskuläre Risikofaktoren und Laborparameter untersucht. Dabei konnten als Einflussfaktoren auf die zentrale und/oder periphere MPOD das Alter, das Geschlecht, der systolische Blutdruck, der BMI und das Rauchen nachgewiesen werden. Das Vorliegen eines Diabetes mellitus sowie Laborparameter des Lipidstoffwechsels und der Inflammation standen dagegen nicht im Zusammenhang mit der MPOD.

Als überraschend zeigten sich die Ergebnisse zur Beziehung zwischen MPOD und ARM, da Probanden mit später Makulopathie die höchsten und diejenigen mit gesunder Makula die niedrigsten MPOD-Messwerte erzielten. Trotz Adjustierung für alle identifizierten Confounder und Ausschluss der mit Lutein supplementierten Probanden blieb dieser Unterschied in der zentralen MPOD zwischen Probanden mit Normalbefund der Makula bzw. früher ARM und denjenigen mit später ARM statistisch signifikant.

Zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen ARM und MPOD sind sicherlich weitere, groß angelegte Studien notwendig. Die Hypothese, dass das makuläre Pigment einen Schutz vor der Altersabhängigen Makuladegeneration darstellt, sollte jedoch aufgrund der Ergebnisse der vorliegenden Analyse noch einmal kritisch überdacht werden.

## 6. Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit wurden folgende Fragen beantwortet:

### 1. Wie ist die MPOD, die jeweils bei 0,5° und 2,0° bestimmt wurde, unter den Studienteilnehmern von MARS verteilt?

Die mittels der Zweiwellenlängen-Methode des Autofluoreszenz-Imaging an 596 Augen gemessene mittlere MPOD betrug zentral 0,56 ( $\pm$  0,18), peripher 0,15 ( $\pm$  0,07). Im Einklang mit publizierten Daten zeigte sich hierbei eine hohe interindividuelle Variabilität.

### 2. Besteht ein Zusammenhang zwischen der bei 0,5° und 2,0° gemessenen MPOD? Gibt es eine Korrelation zwischen den MPOD-Werten des rechten und linken Auges?

Die bei 0,5° und 2,0° gemessenen MPOD-Werte korrelierten positiv und signifikant ( $r_s=0,60$ ;  $p<0,001$ ;  $n=596$ ).

Zwischen den rechten und linken Augen der Probanden zeigte sich sowohl in der zentralen als auch der peripheren MPOD eine enge Korrelation ( $r_s=0,85$  bzw.  $0,87$ ; jeweils  $p<0,001$ ;  $n=220$ ). Es wurden damit Ergebnisse von publizierten Studien bestätigt.

### 3. Was sind Determinanten der bei 0,5° und 2,0° gemessenen MPOD?

Als potenzielle Determinanten der MPOD wurden Alter, Geschlecht, kardiovaskuläre Risikofaktoren und verschiedene Laborparameter untersucht.

Die MPOD stieg zentral und peripher signifikant mit dem Alter an ( $r_s=0,13$  bzw.  $r_s=0,19$ ;  $p=0,011$  bzw.  $p<0,001$ ;  $n=376$ ). Frauen zeigten bei 2,0° eine signifikant höhere MPOD als Männer ( $p<0,001$ ).

Der systolische Blutdruck sowie die darüber errechneten Größen mittlerer arterieller Blutdruck und Blutdruckamplitude korrelierten positiv und signifikant mit der zentralen ( $p=0,006$ ,  $p=0,016$  bzw.  $p=0,021$ ), nicht jedoch mit der peripheren MPOD ( $p=0,471$ ,  $p=0,947$  bzw.  $p=0,183$ ). Eine hingegen inverse Beziehung zeigte sich zwischen dem BMI und der MPOD, die bei 2,0° statistisch signifikant war ( $r_s=-0,18$ ;  $p<0,001$ ). Zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern fand sich kein Unterschied im Hinblick auf die MPOD bei 0,5° und 2,0° ( $p=0,677$  bzw.  $0,159$ ). Rauchen hingegen war mit reduzier-

ten MPOD-Werten verbunden: Raucher zeigten die niedrigsten, Nie-Raucher die höchsten MPOD-Messwerte. Nach Adjustierung für Alter, Geschlecht, systolischen Blutdruck, BMI, Serum-Lutein und -Zeaxanthin sowie aktuelle Lutein-Supplementation blieb dieser Unterschied noch zwischen Ex- und Nie-Rauchern in der peripheren MPOD signifikant ( $p=0,016$ ).

Die untersuchten Laborparameter des Lipidstoffwechsels Gesamtcholesterin, Triglyceride, HDL, LDL und Lipoprotein A sowie die Inflammationsmarker CRP und Fibrinogen standen dagegen in keiner Beziehung zur MPOD ( $p$ -Werte zwischen 0,088 und 0,960).

Als Determinanten der MPOD bei  $0,5^\circ$  und/oder bei  $2,0^\circ$  konnten in der vorliegenden Studie somit das Alter, das Geschlecht, der systolische Blutdruck, der BMI und das Rauchen identifiziert werden.

#### **4. Gibt es Unterschiede der MPOD bei $0,5^\circ$ bzw. $2,0^\circ$ in Abhängigkeit von den Serumspiegeln von Lutein und Zeaxanthin bzw. der Supplementation mit Lutein?**

Zwischen Lutein- bzw. Zeaxanthin-Serumwerten und der MPOD konnte sowohl zentral als auch peripher eine signifikante, positive Korrelation gezeigt werden (jeweils  $p<0,001$ ;  $n=376$ ). Dies galt insbesondere für Probanden, die kein luteinhaltiges Supplement einnahmen ( $p<0,001$ ;  $n=311$ ). Für Personen mit aktueller oder jemals erfolgter Lutein-Supplementation konnten hingegen signifikant höhere MPOD-Werte bei  $0,5^\circ$  und  $2,0^\circ$  als für Nicht-Supplementierte nachgewiesen werden ( $p=0,001$  bzw.  $p<0,001$ ). Der Zusammenhang zwischen den Serumspiegeln des MP und der in der zentralen Netzhaut gemessenen MPOD sowie die Beeinflussbarkeit der MPOD durch gezielte Substitution mit Lutein wurden in dieser Studie somit bestätigt.

#### **5. Hat das ARM-Stadium einen Einfluss auf die MPOD bei $0,5^\circ$ bzw. $2,0^\circ$ ?**

Überraschenderweise erzielten in vorliegender Analyse Probanden mit später Makulopathie die höchsten, Probanden mit gesunder Makula die niedrigsten MPOD-Werte. Nach Adjustierung für die identifizierten Confounder, u. a. die aktuelle Lutein-Supplementation, war dieser Unterschied noch signifikant in der zentralen MPOD zwischen Probanden mit Normalbefund der Makula bzw. früher ARM und denjenigen mit später

ARM (jeweils  $p < 0,001$ ). Dieses Ergebnis änderte sich auch durch den Ausschluss der Probanden mit aktueller oder jemals erfolgter Supplementation nicht.

Ein protektiver Einfluss des makulären Pigments im Hinblick auf die Altersabhängige Makuladegeneration konnte somit in der vorliegenden Studie nicht gezeigt werden.

## Literaturverzeichnis

1. Age-Related Eye Disease Study Research Group (2001) A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol* 119: 1417-36
2. Ahmed, S. S., Lott, M. N., Marcus, D. M. (2005) The macular xanthophylls. *Surv Ophthalmol* 50: 183-93
3. Alves-Rodrigues, A., Shao, A. (2004) The science behind lutein. *Toxicol Lett* 150: 57-83
4. Bartlett, H., Eperjesi, F. (2003) Age-related macular degeneration and nutritional supplementation: a review of randomised controlled trials. *Ophthalmic Physiol Opt* 23: 383-99
5. Beatty, S., Boulton, M., Henson, D., Koh, H. H., Murray, I. J. (1999) Macular pigment and age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 83: 867-77
6. Beatty, S., Koh, H., Phil, M., Henson, D., Boulton, M. (2000) The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 45: 115-34
7. Beatty, S., Koh, H. H., Carden, D., Murray, I. J. (2000) Macular pigment optical density measurement: a novel compact instrument. *Ophthalmic Physiol Opt* 20: 105-11
8. Beatty, S., Murray, I. J., Henson, D. B., Carden, D., Koh, H., Boulton, M. E. (2001) Macular pigment and risk for age-related macular degeneration in subjects from a Northern European population. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 42: 439-46

9. Beatty, S., Nolan, J., Kavanagh, H., O'Donovan, O. (2004) Macular pigment optical density and its relationship with serum and dietary levels of lutein and zeaxanthin. *Arch Biochem Biophys* 430: 70-6
10. Berendschot, T. T., Goldbohm, R. A., Klopping, W. A., van de, Kraats J., van Norel, J., van Norren, D. (2000) Influence of lutein supplementation on macular pigment, assessed with two objective techniques. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41: 3322-6
11. Berendschot, T. T., van Norren, D. (2005) On the age dependency of the macular pigment optical density. *Exp Eye Res* 81: 602-9
12. Berendschot, T. T., van Norren, D. (2006) Macular pigment shows ringlike structures. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 47: 709-14
13. Berendschot, T. T., Willemse-Assink, J. J., Bastiaanse, M., de Jong, P. T., van Norren, D. (2002) Macular pigment and melanin in age-related maculopathy in a general population. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 43: 1928-1932
14. Bernstein, P. S., Yoshida, M. D., Katz, N. B., McClane, R. W., Gellermann, W. (1998) Raman detection of macular carotenoid pigments in intact human retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 39: 2003-2011
15. Bernstein, P. S., Zhao, D. Y., Sharifzadeh, M., Ermakov, I. V., Gellermann, W. (2004) Resonance Raman measurement of macular carotenoids in the living human eye. *Arch Biochem Biophys* 430: 163-169
16. Bernstein, P. S., Zhao, D. Y., Wintch, S. W., Ermakov, I. V., McClane, R. W., Gellermann, W. (2002) Resonance Raman measurement of macular carotenoids in normal subjects and in age-related macular degeneration patients. *Ophthalmology* 109: 1780-1787
17. Bhosale, P., Bernstein, P. S. (2005) Synergistic effects of zeaxanthin and its binding protein in the prevention of lipid membrane oxidation. *Biochim Biophys Acta* 1740: 116-21

18. Bird, A. C., Bressler, N. M., Bressler, S. B., Chisholm, I. H., Coscas, G., Davis, M. D., de Jong, P. T., Klaver, C. C., Klein, B. E., Klein, R. et al. (1995) An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. The International ARM Epidemiological Study Group. *Surv Ophthalmol* 39: 367-74
19. Bone, R. A., Landrum, J. T. (2004) Heterochromatic flicker photometry. *Arch Biochem Biophys* 430: 137-42
20. Bone, R. A., Landrum, J. T., Fernandez, L., Tarsis, S. L. (1988) Analysis of the macular pigment by HPLC: retinal distribution and age study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 29: 843-9
21. Bone, R. A., Landrum, J. T., Friedes, L. M., Gomez, C. M., Kilburn, M. D., Mendendez, E., Vidal, I., Wang, W. (1997) Distribution of lutein and zeaxanthin stereoisomers in the human retina. *Exp Eye Res* 64: 211-8
22. Bone, R. A., Landrum, J. T., Mayne, S. T., Gomez, C. M., Tibor, S. E., Twaroska, E. E. (2001) Macular pigment in donor eyes with and without AMD: a case-control study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 42: 235-40
23. Bone, R. A., Landrum, J. T., Tarsis, S. L. (1985) Preliminary identification of the human macular pigment. *Vision Res* 25: 1531-1535
24. Broekmans, W. M., Berendschot, T. T., Klopping-Ketelaars, I. A., de Vries, A. J., Goldbohm, R. A., Tijburg, L. B., Kardinaal, A. F., van Poppel, G. (2002) Macular pigment density in relation to serum and adipose tissue concentrations of lutein and serum concentrations of zeaxanthin. *Am J Clin Nutr* 76: 595-603
25. Cameron, D. J., Yang, Z., Gibbs, D., Chen, H., Kaminoh, Y., Jorgensen, A., Zeng, J., Luo, L., Brinton, E., Brinton, G., Brand, J. M., Bernstein, P. S., Zabriskie, N. A., Tang, S., Constantine, R., Tong, Z., Zhang, K. (2007) HTRA1 variant confers similar risks to geographic atrophy and neovascular age-related macular degeneration. *Cell Cycle* 6: 1122-5

26. Chang, Y., Lee, F. L., Chen, S. J., Chen, S. F. (2002) Optical measurement of human retinal macular pigment and its spatial distribution with age. *Med Phys* 29: 2621-2628
27. Ciulla, T. A., Hammond, B. R., Jr. (2004) Macular pigment density and aging, assessed in the normal elderly and those with cataracts and age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 138: 582-7
28. Curran-Celentano, J., Hammond, B. R., Jr., Ciulla, T. A., Cooper, D. A., Pratt, L. M., Danis, R. B. (2001) Relation between dietary intake, serum concentrations, and retinal concentrations of lutein and zeaxanthin in adults in a Midwest population. *Am J Clin Nutr* 74: 796-802
29. Dasch, B., Fuhs, A., Meister, A., Behrens, T., Krause, K., Pauleikhoff, D., Hense, H. W. (2005) Assoziation zwischen klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren und altersabhängiger Makulopathie (ARM). Ergebnisse der Basisuntersuchung der Münsteraner Altern- und Retina-Studie (MARS). *Ophthalmologe* 102: 1057-63
30. Dasch, B., Fuhs, A., Schmidt, J., Behrens, T., Meister, A., Wellmann, J., Fobker, M., Pauleikhoff, D., Hense, H. W. (2005) Serum levels of macular carotenoids in relation to age-related maculopathy: the Muenster Aging and Retina Study (MARS). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 243: 1028-35
31. Davies, N. P., Morland, A. B. (2002) Color matching in diabetes: optical density of the crystalline lens and macular pigments. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 43: 281-9
32. Delori, F. C. (2004) Autofluorescence method to measure macular pigment optical densities fluorometry and autofluorescence imaging. *Arch Biochem Biophys* 430: 156-62
33. Delori, F. C., Dorey, C. K., Staurenghi, G., Arend, O., Goger, D. G., Weiter, J. J. (1995) In vivo fluorescence of the ocular fundus exhibits retinal pigment



epithelium lipofuscin characteristics. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 36: 718-29

34. Delori, F. C., Goger, D. G., Hammond, B. R., Snodderly, D. M., Burns, S. A. (2001) Macular pigment density measured by autofluorescence spectrometry: comparison with reflectometry and heterochromatic flicker photometry. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis* 18: 1212-30
35. Delori, F. C., Goger, D. G., Keilhauer, C., Salvetti, P., Staurenghi, G. (2006) Bimodal spatial distribution of macular pigment: evidence of a gender relationship. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis* 23: 521-38
36. Dewan, A., Liu, M., Hartman, S., Zhang, S. S., Liu, D. T., Zhao, C., Tam, P. O., Chan, W. M., Lam, D. S., Snyder, M., Barnstable, C., Pang, C. P., Hoh, J. (2006) HTRA1 promoter polymorphism in wet age-related macular degeneration. *Science* 314: 989-92
37. Donoso, L. A., Kim, D., Frost, A., Callahan, A., Hageman, G. (2006) The role of inflammation in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 51: 137-52
38. Edwards, A. O., Ritter, R., III, Abel, K. J., Manning, A., Panhuysen, C., Farrer, L. A. (2005) Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration. *Science* 308: 421-4
39. Eter, N., Holz, F. G. (2005) Kataraktoperation bei altersabhängiger Makuladegeneration. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 222: 409-12
40. Evans, J. R. (2001) Risk factors for age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res* 20: 227-53
41. Gellermann, W., Ermakov, I. V., Ermakova, M. R., McClane, R. W., Zhao, D. Y., Bernstein, P. S. (2002) In vivo resonant Raman measurement of macular carotenoid pigments in the young and the aging human retina. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis* 19: 1172-86

42. Grehn, F. (2003) *Augenheilkunde*. Springer, Berlin Heidelberg New York, 28. Aufl.
43. Haddad, S., Chen, C. A., Santangelo, S. L., Seddon, J. M. (2006) The genetics of age-related macular degeneration: a review of progress to date. *Surv Ophthalmol* 51: 316-63
44. Hageman, G. S., Anderson, D. H., Johnson, L. V., Hancox, L. S., Taiber, A. J., Hardisty, L. I., Hageman, J. L., Stockman, H. A., Borchardt, J. D., Gehrs, K. M., Smith, R. J., Silvestri, G., Russell, S. R., Klaver, C. C., Barbazetto, I., Chang, S., Yannuzzi, L. A., Barile, G. R., Merriam, J. C., Smith, R. T., Olsh, A. K., Bergeron, J., Zernant, J., Merriam, J. E., Gold, B., Dean, M., Allikmets, R. (2005) A common haplotype in the complement regulatory gene factor H (HF1/CFH) predisposes individuals to age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102: 7227-32
45. Haines, J. L., Hauser, M. A., Schmidt, S., Scott, W. K., Olson, L. M., Gallins, P., Spencer, K. L., Kwan, S. Y., Nouredine, M., Gilbert, J. R., Schnetz-Boutaud, N., Agarwal, A., Postel, E. A., Pericak-Vance, M. A. (2005) Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration. *Science* 308: 419-21
46. Hammond, B. R., Jr., Caruso-Avery, M. (2000) Macular pigment optical density in a Southwestern sample. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41: 1492-7
47. Hammond, B. R., Jr., Ciulla, T. A., Snodderly, D. M. (2002) Macular pigment density is reduced in obese subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 43: 47-50
48. Hammond, B. R., Jr., Curran-Celentano, J., Judd, S., Fuld, K., Krinsky, N. I., Wooten, B. R., Snodderly, D. M. (1996) Sex differences in macular pigment optical density: relation to plasma carotenoid concentrations and dietary patterns. *Vision Res* 36: 2001-12

49. Hammond, B. R., Jr., Fuld, K. (1992) Interocular differences in macular pigment density. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 33: 350-355
50. Hammond, B. R., Jr., Fuld, K., Snodderly, D. M. (1996) Iris color and macular pigment optical density. *Exp Eye Res* 62: 293-297
51. Hammond, B. R., Jr., Johnson, E. J., Russell, R. M., Krinsky, N. I., Yeum, K. J., Edwards, R. B., Snodderly, D. M. (1997) Dietary modification of human macular pigment density. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 38: 1795-801
52. Hammond, B. R., Jr., Wooten, B. R., Smollon, B. (2005) Assessment of the validity of in vivo methods of measuring human macular pigment optical density. *Optom Vis Sci* 82: 387-404
53. Hammond, B. R., Jr., Wooten, B. R., Snodderly, D. M. (1996) Cigarette smoking and retinal carotenoids: implications for age-related macular degeneration. *Vision Res* 36: 3003-9
54. Hammond, B. R., Jr., Wooten, B. R., Snodderly, D. M. (1997) Density of the human crystalline lens is related to the macular pigment carotenoids, lutein and zeaxanthin. *Optom Vis Sci* 74: 499-504
55. Hammond, C. J., Webster, A. R., Snieder, H., Bird, A. C., Gilbert, C. E., Spector, T. D. (2002) Genetic influence on early age-related maculopathy: a twin study. *Ophthalmology* 109: 730-6
56. Handelman, G. J., Dratz, E. A., Reay, C. C., van Kuijk, J. G. (1988) Carotenoids in the human macula and whole retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 29: 850-5
57. Heidelberg Engineering (2004) Macular pigment optical density measurements, Manual
58. Holz, F. G., Bindewald-Willich, A., Schmitz-Valckenberg, S., Eter, N., Scholl, H. P. (2006) Neue Entwicklungen in der Therapie der altersabhängigen Makuladegeneration. *Dtsch Aerztebl* 103: A 482- A 487

59. Jahn, C., Brinkmann, C., Mossner, A., Wustemeyer, H., Schnurrbusch, U., Wolf, S. (2006) Jahreszeitliche Schwankungen und Einfluss der Ernährung auf die makuläre Pigmentdichte. *Ophthalmologie* 103: 136-40
60. Jahn, C., Wustemeyer, H., Brinkmann, C., Trautmann, S., Mossner, A., Wolf, S. (2005) Macular pigment density in age-related maculopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 243: 222-7
61. Khan, J. C., Shahid, H., Thurlby, D. A., Bradley, M., Clayton, D. G., Moore, A. T., Bird, A. C., Yates, J. R. (2006) Age related macular degeneration and sun exposure, iris colour, and skin sensitivity to sunlight. *Br J Ophthalmol* 90: 29-32
62. Khan, J. C., Thurlby, D. A., Shahid, H., Clayton, D. G., Yates, J. R., Bradley, M., Moore, A. T., Bird, A. C. (2006) Smoking and age related macular degeneration: the number of pack years of cigarette smoking is a major determinant of risk for both geographic atrophy and choroidal neovascularisation. *Br J Ophthalmol* 90: 75-80
63. Klaver, C. C., Assink, J. J., van Leeuwen, R., Wolfs, R. C., Vingerling, J. R., Stijnen, T., Hofman, A., de Jong, P. T. (2001) Incidence and progression rates of age-related maculopathy: the Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 42: 2237-41
64. Klein, R., Davis, M. D., Magli, Y. L., Segal, P., Klein, B. E., Hubbard, L. (1991) The Wisconsin age-related maculopathy grading system. *Ophthalmology* 98: 1128-34
65. Klein, R., Klein, B. E., Tomany, S. C., Cruickshanks, K. J. (2003) The association of cardiovascular disease with the long-term incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 110: 1273-80
66. Klein, R. J., Zeiss, C., Chew, E. Y., Tsai, J. Y., Sackler, R. S., Haynes, C., Henning, A. K., SanGiovanni, J. P., Mane, S. M., Mayne, S. T., Bracken, M. B., Ferris, F. L., Ott, J., Barnstable, C., Hoh, J. (2005) Complement fac-

tor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science* 308: 385-9

67. Koh, H. H., Murray, I. J., Nolan, D., Carden, D., Feather, J., Beatty, S. (2004) Plasma and macular responses to lutein supplement in subjects with and without age-related maculopathy: a pilot study. *Exp Eye Res* 79: 21-7
68. Leske, M. C., Wu, S. Y., Hennis, A., Nemesure, B., Yang, L., Hyman, L., Schachat, A. P. (2006) Nine-year incidence of age-related macular degeneration in the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology* 113: 29-35
69. Liew, S. H., Gilbert, C. E., Spector, T. D., Mellerio, J., Kuijk, F. J., Beatty, S., Fitzke, F., Marshall, J., Hammond, C. J. (2006) Central retinal thickness is positively correlated with macular pigment optical density. *Exp Eye Res* 82: 915-20
70. Liew, S. H., Gilbert, C. E., Spector, T. D., Mellerio, J., Marshall, J., van Kuijk, F. J., Beatty, S., Fitzke, F., Hammond, C. J. (2005) Heritability of macular pigment: a twin study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 46: 4430-6
71. Mares-Perlman, J. A., Fisher, A. I., Klein, R., Palta, M., Block, G., Millen, A. E., Wright, J. D. (2001) Lutein and 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* 153: 424-32
72. Mellerio, J., Ahmadi-Lari, S., van Kuijk, F., Pauleikhoff, D., Bird, A., Marshall, J. (2002) A portable instrument for measuring macular pigment with central fixation. *Curr Eye Res* 25: 37-47
73. Neelam, K., O'Gorman, N., Nolan, J., O'Donovan, O., Wong, H. B., Au Eong, K. G., Beatty, S. (2005) Measurement of macular pigment: Raman spectroscopy versus heterochromatic flicker photometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 46: 1023-32
74. Neuner, B., Wellmann, J., Dasch, B., Behrens, T., Claes, B., Dietzel, M., Pauleikhoff, D., Hense, H. W. (2007) Modeling smoking history: a compari-

son of different approaches in the MARS Study on age-related maculopathy. *Ann Epidemiol* 17: 615-21

75. Nolan, J., O'Donovan, O., Kavanagh, H., Stack, J., Harrison, M., Muldoon, A., Mellerio, J., Beatty, S. (2004) Macular pigment and percentage of body fat. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 45: 3940-50
76. Nowak, J. Z. (2006) Age-related macular degeneration (AMD): pathogenesis and therapy. *Pharmacol Rep* 58: 353-63
77. Pauleikhoff, D., van Kuijk, F. J., Bird, A. C. (2001) Makuläres Pigment und altersabhängige Makuladegeneration. *Ophthalmologe* 98: 511-9
78. Richer, S., Stiles, W., Statkute, L., Pulido, J., Frankowski, J., Rudy, D., Pei, K., Tsipursky, M., Nyland, J. (2004) Double-masked, placebo-controlled, randomized trial of lutein and antioxidant supplementation in the intervention of atrophic age-related macular degeneration: the Veterans LAST study (Lutein Antioxidant Supplementation Trial). *Optometry* 75: 216-30
79. Rivera, A., Fisher, S. A., Fritsche, L. G., Keilhauer, C. N., Lichtner, P., Meitinger, T., Weber, B. H. (2005) Hypothetical LOC387715 is a second major susceptibility gene for age-related macular degeneration, contributing independently of complement factor H to disease risk. *Hum Mol Genet* 14: 3227-36
80. Robson, A. G., Harding, G., van Kuijk, F. J., Pauleikhoff, D., Holder, G. E., Bird, A. C., Fitzke, F. W., Moreland, J. D. (2005) Comparison of fundus autofluorescence and minimum-motion measurements of macular pigment distribution profiles derived from identical retinal areas. *Perception* 34: 1029-34
81. Robson, A. G., Moreland, J. D., Pauleikhoff, D., Morrissey, T., Holder, G. E., Fitzke, F. W., Bird, A. C., van Kuijk, F. J. (2003) Macular pigment den-

sity and distribution: comparison of fundus autofluorescence with minimum motion photometry. *Vision Res* 43: 1765-75

82. Schmidt, S., Hauser, M. A., Scott, W. K., Postel, E. A., Agarwal, A., Gallins, P., Wong, F., Chen, Y. S., Spencer, K., Schnetz-Boutaud, N., Haines, J. L., Pericak-Vance, M. A. (2006) Cigarette smoking strongly modifies the association of LOC387715 and age-related macular degeneration. *Am J Hum Genet* 78: 852-64
83. Seddon, J. M., Ajani, U. A., Sperduto, R. D., Hiller, R., Blair, N., Burton, T. C., Farber, M. D., Gragoudas, E. S., Haller, J., Miller, D. T. et al. (1994) Dietary carotenoids, vitamins A, C, and E, and advanced age-related macular degeneration. Eye Disease Case-Control Study Group. *JAMA* 272: 1413-20
84. Seddon, J. M., Cote, J., Page, W. F., Aggen, S. H., Neale, M. C. (2005) The US Twin Study of age-related macular degeneration: relative roles of genetic and environmental influences. *Arch Ophthalmol* 123: 321-7
85. Seddon, J. M., George, S., Rosner, B. (2006) Cigarette smoking, fish consumption, omega-3 fatty acid intake, and associations with age-related macular degeneration: the US Twin Study of Age-Related Macular Degeneration. *Arch Ophthalmol* 124: 995-1001
86. Snodderly, D. M., Auran, J. D., Delori, F. C. (1984) The Macular Pigment. II. Spatial distribution in primate retinas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 25: 674-85
87. Snodderly, D. M., Brown, P. K., Delori, F. C., Auran, J. D. (1984) The Macular Pigment. I. Absorbance spectra, localization, and discrimination from other yellow pigments in primate retinas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 25: 660-73

88. Sommerburg, O. G., Siems, W. G., Hurst, J. S., Lewis, J. W., Kliger, D. S., van Kuijk, F. J. (1999) Lutein and zeaxanthin are associated with photoreceptors in the human retina. *Curr Eye Res* 19: 491-5
89. Thornton, J., Edwards, R., Mitchell, P., Harrison, R. A., Buchan, I., Kelly, S. P. (2005) Smoking and age-related macular degeneration: a review of association. *Eye* 19: 935-44
90. Trieschmann, M., Beatty, S., Nolan, J. M., Hense, H. W., Heimes, B., Austermann, U., Fobker, M., Pauleikhoff, D. (2007) Changes in macular pigment optical density and serum concentrations of its constituent carotenoids following supplemental lutein and zeaxanthin: The LUNA Study. *Exp Eye Res* 84: 718-28
91. Trieschmann, M., Heimes, B., Hense, H. W., Pauleikhoff, D. (2006) Macular pigment optical density measurement in autofluorescence imaging: comparison of one- and two-wavelength methods. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 244: 1565-1574
92. Trieschmann, M., Spital, G., Lommatzsch, A., van Kuijk, E., Fitzke, F., Bird, A. C., Pauleikhoff, D. (2003) Macular pigment: quantitative analysis on autofluorescence images. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 241: 1006-12
93. van Leeuwen, R., Klaver, C. C., Vingerling, J. R., Hofman, A., de Jong, P. T. (2003) Epidemiology of age-related maculopathy: a review. *Eur J Epidemiol* 18: 845-54
94. van Leeuwen, R., Klaver, C. C., Vingerling, J. R., Hofman, A., de Jong, P. T. (2003) The risk and natural course of age-related maculopathy: follow-up at 6 1/2 years in the Rotterdam study. *Arch Ophthalmol* 121: 519-26
95. Wachter, A., Sun, Y., Dasch, B., Krause, K., Pauleikhoff, D., Hense, H. W. (2004) Münsteraner Altern- und Retinastudie MARS. Zusammenhang



zwischen Risikofaktoren der Arteriosklerose und der altersabhängigen Makuladegeneration. *Ophthalmologie* 101: 50-3

96. Weiter, J. J., Delori, F. C., Wing, G. L., Fitch, K. A. (1985) Relationship of senile macular degeneration to ocular pigmentation. *Am J Ophthalmol* 99: 185-187
97. Werner, J. S., Donnelly, S. K., Kliegl, R. (1987) Aging and human macular pigment density. Appended with translations from the work of Max Schultze and Ewald Hering. *Vision Res* 27: 257-268
98. Whitehead, A. J., Mares, J. A., Danis, R. P. (2006) Macular pigment: a review of current knowledge. *Arch Ophthalmol* 124: 1038-45
99. Wolf, S. (2006) Macular pigment measurements: which method should we use? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 244: 1562-1564
100. Wooten, B. R., Hammond, B. R., Jr., Land, R. I., Snodderly, D. M. (1999) A practical method for measuring macular pigment optical density. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 40: 2481-9
101. Wüstemeyer, H., Jahn, C., Nestler, A., Barth, T., Wolf, S. (2002) A new instrument for the quantification of macular pigment density: first results in patients with AMD and healthy subjects. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 240: 666-71
102. Wüstemeyer, H., Moessner, A., Jahn, C., Wolf, S. (2003) Macular pigment density in healthy subjects quantified with a modified confocal scanning laser ophthalmoscope. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 241: 647-51
103. Yang, Z., Camp, N. J., Sun, H., Tong, Z., Gibbs, D., Cameron, D. J., Chen, H., Zhao, Y., Pearson, E., Li, X., Chien, J., Dewan, A., Harmon, J., Bernstein, P. S., Shridhar, V., Zabriskie, N. A., Hoh, J., Howes, K., Zhang, K. (2006) A variant of the HTRA1 gene increases susceptibility to age-related macular degeneration. *Science* 314: 992-3

104. Yemelyanov, A. Y., Katz, N. B., Bernstein, P. S. (2001) Ligand-binding characterization of xanthophyll carotenoids to solubilized membrane proteins derived from human retina. *Exp Eye Res* 72: 381-92
105. Zagers, N. P., Pot, M. C., van Norren, D. (2005) Spectral and directional reflectance of the fovea in diabetes mellitus: photoreceptor integrity, macular pigment and lens. *Vision Res* 45: 1745-53

# Lebenslauf

## Persönliche Angaben

---

Name: Martha Dietzel

Geburtsdatum: 10.09.1977

Geburtsort: Erlangen

Familienstand: ledig

## Schulische Ausbildung

---

09/84 – 07/88 Grundschule: Hainschule Bamberg

09/88 – 07/95 Gymnasium: Franz-Ludwig-Gymnasium Bamberg

09/95 – 06/97 Gymnasium: E. T. A.-Hoffmann-Gymnasium Bamberg

06/97 Abschluss: Abitur

## Hochschulausbildung

---

04/98 – 04/01 Studium der Humanmedizin an der Friedrich-Alexander-Universität  
Erlangen-Nürnberg

04/00 Ärztliche Vorprüfung

04/01 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

04/01 – 12/04 Studium der Humanmedizin an der Westfälischen Wilhelms-Universität  
Münster

09/03 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

12/04 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

## Approbation

---

12/04 Approbation als Ärztin, Bezirksregierung Münster

## Berufliche Laufbahn

---

04/05 – 09/06 Wissenschaftliche Angestellte am Institut für Epidemiologie der  
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster,

Arbeitsgruppe Münsteraner Altern und Retina Studie (MARS)

seit 10/06 Assistenzärztin in der Augenabteilung am St. Franziskus-Hospital,  
Münster

Münster, den 11.02.2008

Martha Dietzel

## **Danksagung**

Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Hans-Werner Hense möchte ich für seine sehr gute, freundliche Betreuung während dieser Arbeit sowie seine konstruktive Kritik und Unterstützung danken.

Frau Birte Claes danke ich besonders für die Einarbeitung in das Statistikprogramm SAS, die Bereitstellung der Daten zur MARS-Studie, die Unterstützung bei der Literatursuche sowie die Hilfe bei vielen kleinen Problemen, die während der Erstellung der Arbeit auftraten.

Herrn Dr. med. Bruno Neuner gilt mein Dank für die freundliche Unterstützung bei Statistikfragen.

Herrn Carsten Vogel möchte ich für seine Geduld und für die Hilfe bei der Korrektur der Arbeit, insbesondere bei Fragen des Layouts, danken.