

Die altersabhängige Makuladegeneration – AMD

Frank G. Holz

Universitäts-Augenklinik Heidelberg

Zusammenfassung

Die altersabhängige Makuladegeneration (AMD) ist eine progrediente Erkrankung des zentralen Netzhaut-/Pigmentepithel-/Aderhaut-Komplexes, die heute die häufigste Ursache für einen erheblichen Sehverlust jenseits des 50. Lebensjahres darstellt. Während Frühmanifestationen mit Drusen der Bruch'schen Membran meist nur mit geringfügigen Sehstörungen einhergehen, führen Spätmanifestationen mit choroidalen Neovaskularisationen (CNV), Abhebungen des retinalen Pigmentepithels oder geographischen Atrophien des retinalen Pigmentepithels zu erheblichen Einbußen des Sehvermögens. Viele Befunde sprechen dafür, dass es sich bei diesen Prozessen in den äußeren Netzhautschichten um Reaktionen auf altersabhängige Funktionsstörungen des retinalen Pigmentepithels (RPE) und Veränderungen der basalen Extrazellulärmatrix handelt. Dabei spielen neben dem Alter zahlreiche andere modulierende Risikofaktoren incl. exogener und genetischer Einflüsse eine Rolle. Alle derzeitigen Therapieansätze basieren auf einer rechtzeitigen und akkuraten Diagnostik, zu der neben biomikroskopischen Augenhintergrundsuntersuchungen v.a. auch die Fluoreszenzangiographie, die optische Kohärenztomographie (OCT) und Selbsttests zur Erfassung von Störungen im zentralen Gesichtsfeld zählen.

Key words

Altersabhängige Makuladegeneration, Drusen, choroidale Neovaskularisationen, retinales Pigmentepithel, Fluoreszenzangiographie

Age-related macular degeneration – AMD

Summary

Age-related macular degeneration (AMD) is a complex progressive disease of the central retina-/pigment epithelial-/choroid-complex, which has become the most common cause for severe visual loss beyond 50 years of age. While early manifestations with drusen of Bruch's membrane or pigmentary alterations are associated with only minor visual symptoms, late-stage manifestations with choroidal neovascularizations, pigment epithelial detachments or geographic atrophy lead to profound visual impairment. Several lines of evidence indicate that these processes occur as a response to functional deterioration of the retinal pigment epithelium and age-related changes in the basal extracellular matrix with focal and diffuse desposits (drusen). Besides age, various risk factors have been identified including exogenous and genetic factors. All current therapeutic approaches require timely and accurate diagnostic measures including biomicroscopy of the macula, fluorescence angiography, optical coherence tomography and self-tests to identify disturbances in the central visual field.

Key words

Age-related macular degeneration, drusen, choroidal neovascularization, retinal pigment epithelium, fluorescence angiography

Die altersabhängige Makuladegeneration (AMD) ist zur häufigsten Ursache einer erheblichen Visusminderung bei Patienten jenseits des 50. Lebensjahres geworden. Dazu trägt v.a. die zugenommene Lebenserwartung bei, die sich allein im vergangenen Jahrhundert nahezu verdoppelt hat. Berechnungen in allen Studien zeigen eine exponentielle Zunahme mit dem Alter. Die Erkrankung zeigt unterschiedliche, gleichsam stereotype Manifestationsformen mit atrophischen oder neovaskulären Reaktionsformen in Spätstadien, wobei zahlreiche Befunde dafür sprechen, dass auf biochemischer und zellulärer Ebene heterogene Ursachen zugrundeliegen, die lediglich in gemeinsame pathogenetische Endstrecken münden. Exogene und endogene Risikofaktoren spielen bei der Entstehung dieser komplexen Erkrankung ebenso eine Rolle wie genetische Determinanten. Die therapeutischen Interventionsmöglichkeiten sind gegenwärtig für viele Manifestationsformen noch unbefriedigend, wenngleich in den letzten Jahren vielfältige neue Ansätze entwickelt werden konnten. Hier soll eine Übersicht über klinische Aspekte, Diagnostik, Risikofaktoren und Pathogenese der AMD gegeben werden.

Risikofaktoren

Ein Schwerpunkt vieler Studien zur AMD ist die Identifikation von Risikofaktoren mit dem Ziel, diese interventionell zu beeinflussen und beispielsweise den Manifestationszeitpunkt für Spätformen der Erkrankung hinauszuzögern. Der wesentliche Risikofaktor der AMD ist das Alter. Die Prävalenz

Tab 1 Klinische Manifestationsformen der altersabhängigen Makuladegeneration

Frühstadien

- Fokale Drusen
- Irreguläre Pigmentierungen des retinalen Pigmentepithels
incl. fokaler Hyperpigmentationen

Spätstadien

- Abhebung des retinalen Pigmentepithels
- Riss des retinalen Pigmentepithels
- Choroidale Neovaskularisation
- Disziforme Narbe
- Geographische Atrophie des retinalen Pigmentepithels

der AMD in der Altersgruppe 65 bis 74 Jahren beträgt etwa 1%, in der Altersgruppe von 75 bis 84 Jahren 5 % und bei Personen älter als 85 Jahren 13%. Drei bevölkerungsbasierte Studien haben die Inzidenz der ARM untersucht (Klein et al. 1997, Bressler et al. 1995, Klaver et al. 2001). In den Vereinigten Staaten beträgt die kumulative 5-Jahres-Inzidenz für frühe AMD demnach 4 % bei Einwohnern jünger als 75 Jahre, 18 % für Personen älter als 75, während die Häufigkeit bei 0,5 % und 2,4 % für späte AMD lagen (Klein et al. 1997). In Europa sind diese Häufigkeiten offensichtlich etwas geringer.

Zahlreiche Befunde sprechen für eine Beteiligung *genetischer Faktoren* bei der AMD. Die aktuellen Studien untersuchen entweder das generelle genetische Risiko der Erkrankung oder fokussieren auf spezifische genetische Ursachen (siehe Beitrag von Stöhr in dieser Ausgabe).

Es gibt offensichtlich *rassenspezifische Variationen*. Zwar zeigten alle Studien, dass Personen mit schwarzer Hautfarbe ebenso signifikante frühe Zeichen einer AMD aufweisen, der Übergang einer Frühform in die Spätform tritt jedoch sehr viel seltener auf. Die Ergebnisse können aufgrund einer unterschiedlich genetischen Anfälligkeit, aber auch durch Melanin-assoziierte Faktoren bedingt sein.

Eine Metaanalyse zeigte, dass Frauen ein etwas größeres Risiko besitzen, eine AMD zu entwickeln. Eine Inzidenzstudie fand ein zweifach erhöh-

tes Risiko von sowohl früher als auch später AMD bei Frauen über 75 Jahren (Klein et al. 1997). Eine mögliche Erklärung könnte der Verlust des schützenden Effektes von Östrogenen vor Arteriosklerose bei postmenopausalen Frauen sein.

Zahlreiche okuläre Risikofaktoren wurden identifiziert. Die *Irisfarbe* erscheint insofern von Relevanz, als eine dunkel pigmentierte Iris die Netzhaut und das retinale Pigmentepithel gegenüber Lichtexposition besser schützen kann als heller pigmentierte. Einige Untersuchungen fanden einen protektiven Effekt einer dunkel pigmentierten Iris bei ARM zeigen, allerdings sind die Daten hierzu inkonsistent.

Während der *graue Star* selbst kein Risikofaktor darstellt, bestehen Hinweise, dass die Operationen eines Katarakts (= grauer Star) möglicherweise mit einem erhöhten Risiko für die Progression der AMD einhergehen.

Bisher sind widersprüchliche Ergebnisse bezüglich der Assoziation von AMD und der *kardiovaskulären Anamnese* publiziert worden. Im Gegensatz dazu sind die Ergebnisse und Beobachtungen einer *systemischen Hypertension* mit dem Risiko einer neovaskulären AMD in einem größeren Maße konkordant. Ein Zusammenhang mit einer *Hyperglykämie* (Diabetes mellitus) existiert nicht oder scheint allenfalls sehr gering ausgeprägt. Verschiedene Hinweise bestehen dafür, dass ein Zusammenhang zwischen *HDL-Cholesterol* und neovaskulärer AMD oder

Drusen besteht, die Ergebnisse sind allerdings hier auch nicht eindeutig.

Rauchen ist offensichtlich ein wichtiger Risikofaktor. Während diesbezüglich mehrere Mechanismen diskutiert werden, konnte bisher noch keiner eindeutig nachgewiesen werden. Plausibel erscheint eine Reduktion von Serum-Antioxidantien und antioxidativ wirkende Enzyme der Netzhaut. Diese Enzyme schützen die Makula vor Sauerstoff-Radikalen, die im Rahmen der lebenslangen Lichtexposition kontinuierlich gebildet werden. Der Aspekt Antioxidantien und Ernährung wird im Beitrag von Wolf (in dieser Ausgabe) besprochen. Hinzu kommen mehrere andere mögliche Pathomechanismen, wie z.B. Störungen der Aderhautdurchblutung. Aufgrund der weiten Verbreitung des Rauchens und der Möglichkeit durch Abstinenz diesen Faktor völlig zu eliminieren, gewinnen diese Erkenntnisse eine erhebliche Bedeutung und berechtigen Augenärzte Patienten mit frühen Zeichen einer AMD vom weiteren Rauchen abzuraten.

Alkohol wurde ebenfalls als potentieller Risikofaktor untersucht, da mit der Exposition oxidativer Stress und Arteriosklerose verbunden ist. Die meisten Studien konnten jedoch keine Assoziation feststellen.

Der potentiell schädigende Einfluss einer *Lichtexposition* auf Photorezeptoren und retinales Pigmentepithelium konnte in mehreren experimentellen Untersuchungen gezeigt werden. Eine intensive Langzeitbelichtung könnte

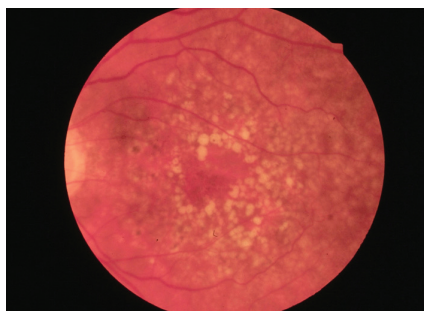
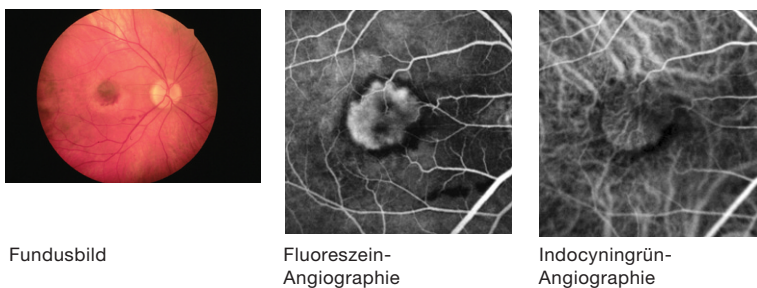


Abb 1 Weiche Drusen und fokale Hyperpigmentationen im Bereich der Makula



Fundusbild

Fluoreszein-Angiographie

Indocyaningrün-Angiographie

Abb 2 Klassische choroidale Neovaskularisation (CNV)

theoretisch ein Faktor bei der Pathogenese der AMD darstellen. Die schwierige genaue Erfassung der Lichtexposition hat jedoch die Möglichkeiten zur Untersuchung in epidemiologischen Studien erheblich erschwert. Weiterhin kann das Zeitfenster einer erhöhten Lichtexposition schon sehr lange zurückliegen bevor sich eine okuläre Manifestation erkennen lässt. In den meisten Studien konnte kein signifikanter Zusammenhang gefunden werden.

Manifestationsformen – Klinik und Diagnostik

Frühmanifestationen

Drusen stellen das typische Merkmal der Frühmanifestation einer AMD dar. Sie finden sich je nach Untersuchungsmethode bei bis zu 80 % aller Patienten über 50 Jahre. Am Augenhintergrund erkennt man sie als kleine, gelbliche Ablagerungen (Abb. 1). Patienten mit Drusen als alleiniger Veränderung am hinteren Augenpol haben meist einen guten Visus. Gelegentlich werden Störungen beispielsweise der Dunkeladaptation oder des Kontrastsehens angegeben. Man unterscheidet fokale harte oder weiche Drusen im Gegensatz zu flächigen, diffusen Drusen. Fokale Drusen stellen umschriebene Ablagerungen unter der Basalmembran des retinalen Pigmentepithels bzw. in den inneren Schichten der Bruch'schen Membran dar. Harte Drusen sind kleiner als 50 µm im Durchmesser. Weiche Drusen sind größer und in der Regel unscharf begrenzt. Sie gehen einher mit einem höheren Risiko für Veränderungen, die

das Sehen erheblich beeinträchtigen, wie z.B. einer subretinalen Neovaskularisation oder geographischen Atrophie. Fokale Drusen können spontanen Veränderungen unterliegen. So können harte Drusen mit der Zeit durch Konfluenz in weiche übergehen. Es kann sich auch eine Abhebung des retinalen Pigmentepithels bilden, wenn weiche Drusen sich vergrößern und konfluieren. Weiterhin können Drusen kalzifizieren und weisen dann refraktile, kristalline Anteile auf. Schließlich kann es vorkommen, dass sich Drusen spontan ohne Einwirkung von außen auflösen. Die sog. diffusen oder flächigen Drusen sind für die Pathogenese visusmindernder Veränderungen wahrscheinlich bedeutungsvoller als die fokalen Drusen, die auch als „Spitze des Eisbergs“ angesehen werden können. Unterschieden wird weiterhin zwischen basalen laminaeren Ablagerungen zwischen der Plasmamembran und der Basalmembran des retinalen Pigmentepithels und basalen linearen Ablagerungen, die diffuse Verdickungen des inneren Anteils der Bruch'schen Membran darstellen. Diese beiden Formen lassen sich nur histologisch sicher nachweisen. Klinisch gibt es lediglich einen indirekten Hinweis auf ihr Vorliegen in Form einer verzögerten Aderhautperfusion (im Rahmen der Fluoreszenzangiographie).

Spätmanifestationen

Bei sog. *choroidalen Neovaskularisationen* (CNV) wachsen Kapillaren aus der Aderhaut durch die Bruch'sche Membran unter oder über das retinale Pigmentepithel (Abb. 2). Aufgrund

der Hyperpermeabilität der neugebildeten Gefäße und einem Umbau in fibrotisches Narbengewebe kommt es zum Untergang der neuronalen Zellen der Netzhaut einschließlich der Photorezeptoren und damit im Laufe der Zeit zu einem erheblichen zentralen Visusverlust. Synonym wird auch die Bezeichnung „feuchte AMD“ aufgrund der sub- und/oder intraretinalen Flüssigkeitsansammlung benutzt. Frühsymptome können Verzerrungen (Metamorphopsien) im zentralen Gesichtsfeld sein, die der Patient als Krümmungen an sich gerader Linien wahrnimmt. Diese sind besonders einfach erfassbar mit einem sog. *Amsler-Netz*, bei dem mit nur jeweils einem geöffneten Auge ein Gitternetz betrachtet und auf Störungen hin betrachtet wird.

Eine zentrale Untersuchungsmethode zur Identifizierung und näheren Charakterisierung der CNV stellt die *Fluoreszenz-Angiographie* dar. Dabei wird ein Fluoreszenzfarbstoff (Fluoreszein und/oder Indozyanin grün) in die Armvene des Patienten gespritzt und nachfolgend Aufnahmen des Augenhintergrunds mit speziellen konventionellen, CCD-Kameras oder Scanning Laser-Ophthalmoskopen gemacht (Abb. 2). Sog. „okkulte“ choroidale Neovaskularisationen werden von scharf begrenzten, bzw. „klassischen“ unterschieden. Erstere weisen im Angiogramm irreguläre Grenzen auf und ihre genaue Ausdehnung kann im Gegensatz zu den „klassischen“ Neovaskularisationen nicht exakt bestimmt werden. Letztere zeigen oft ein aggressiveres Wachstum auf und können unbehandelt nach

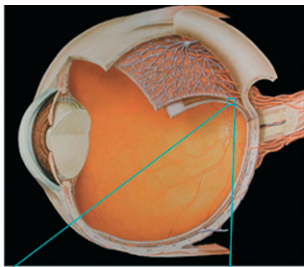
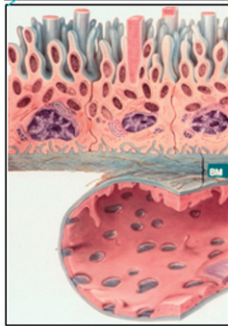


Abb 3
Zeichnung des Augapfels und eines vergrößerten Ausschnitts der äußeren Netzhautschichten, die maßgeblich an der Pathogenese der AMD beteiligt sind.



Photorezeptor Außensegment
RPE-Zelle
Bruch'sche Membran
Aderhautkapillare

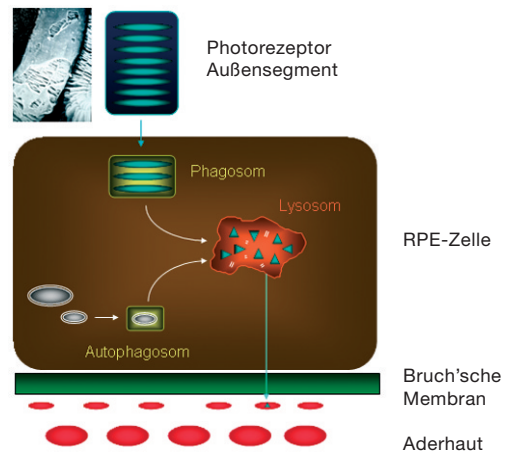


Abb 4
Die RPE-Zelle nimmt als normalerweise nicht teilungsaktive Zelle über die gesamte Lebensspanne hinweg Teile der Photorezeptoren, verstoffwechselt diese in den Lysosomen und gibt den „Abfall“ an der basalen Zelleite ab, von wo er normalerweise von den Aderhautgefäßen abtransportiert wird.

Ausdehnung unter die Fovea rasch zu einem erheblichen zentralen Sehverlust führen. Für die therapeutische Intervention und die Prognose ist neben der Größe vor allem auch die initiale Lokalisation ausschlaggebend, d.h. ob die Membran *extra-* oder *subfoveal* gelegen ist.

Mittels optischer Kohärenz-Tomographie (OCT) sind neuerdings auch Dickenmessungen der zentralen Netzhaut möglich. Die Hyperpermeabilität der CNV-Kapillaren führt zu einem Ödem der Netzhaut, welches im Verlauf und nach Therapie mittels OCT quantitativ beurteilbar ist.

Bei einigen Patienten entwickelt sich in Abwesenheit neovaskulärer Reaktionen eine sog. *geographische Atrophie* des retinalen Pigmentepithels (sog. *trockene* späte AMD). Dabei gehen histologisch gesehen nicht nur Pigmentepithelzellen, sondern auch die angrenzende Choriocapillaris und darüberliegende Photorezeptoten zugrunde. Oftmals beginnt die geographische Atrophie zunächst perifoveal, wonach mehrere solche Areale mit der Zeit konfluieren und schließlich die Fovea miteinbeziehen. Auch bei gutem zentralen Visus kann die perifoveale Lokalisation aufgrund der tiefen Skotome die Lesefähigkeit der Patienten deutlich einschränken. Patienten mit geographischer Atrophie sind im Durchschnitt älter als solche mit einer subretinalen Neovaskularisation.

Andere Patienten entwickeln eine *Pigmentepithelabhebung*. Diese im-

portiert als runde, domförmige Erhebung. Im Rahmen der AMD liegen ihr meist okkulte choroidale Neovaskularisationen zugrunde.

Risse des retinalen Pigmentepithels treten meist plötzlich auf und gehen ebenfalls mit einer erheblichen Sehverminderung einher. Das Pigmentepithel retrahiert und rollt sich dabei in Richtung des Areal mit der CNV. Der Riss induziert oft eine subretinale Blutung, die im weiteren Verlauf wieder resorbiert wird.

Neovaskuläre Prozesse führen schließlich zu einer sog. „disziformen Narbe“ mit vollständigem Verlust normaler retinaler Strukturen. Retinale Pigmentepithelzellen tragen nach metaplastischer Umwandlung in fibroblastenähnliche Zellen maßgeblich zur Bildung solcher fibrotischer Defektheilungen bei. Dabei kann es manchmal im Narbengewebe zur Kurzschlussverbindungen zwischen retinalem und choroidalem Kreislauf kommen.

Pathogenetische Prozesse im Bereich der Makula

Die Pathogenese der AMD wird noch unzureichend verstanden, wenngleich gerade in den letzten Jahren mit einer Intensivierung der Forschungsbemühungen und neuen Methoden, u.a. in der Molekularbiologie, ein erheblicher Wissenszuwachs zu verzeichnen war. Zahlreiche Befunde weisen darauf hin, dass Veränderungen im retinalen Pigmentepithel und der Bruch'schen Membran eine zentrale pathophysiologische Bedeutung besitzen. Distale Fragmente von Photorezeptoraußen-

segmenten werden normalerweise von den benachbarten retinalen Pigmentepithelzellen (RPE) phagozytiert, im lysosomalen Kompartiment verstoffwechselt und die resultierenden Spaltprodukte wiederverwertet oder via Bruch'scher Membran über die Gefäße der Aderhaut entsorgt (Abb. 3 und 4). Eine mit fortschreitendem Alter zunehmende Störung dieses Gleichgewichtes hat eine Akkumulation von Stoffwechselprodukten zunächst in Form von Lipofuszingranula in postmitotischen RPE-Zellen zur Folge, was offensichtlich mit Störungen der Zellfunktionen einhergeht. Jüngere Untersuchungen zeigten, dass sich in Netzhautarealen mit exzessiver Lipofuszinspeicherung zunächst Funktionsstörungen der Netzhaut und im weiteren Verlauf Zelluntergänge entwickeln (Holz et al, 2001). Für Teilkomponenten des Lipofuszin wie A2-E konnte bereits eine toxische, phototoxische, peroxidative Detergenzienwirkung als zugrundeliegende molekulare Mechanismen gezeigt werden.

Die *Bruch'sche Membran* zeigt in der Frühphase der Erkrankung eine Einlagerung von inkomplett abgebauten Stoffwechselprodukten in Form von sog. Drusen. Weitere Veränderungen umfassen eine Verdickung, Kalzifizierung, Degeneration elastischer und kollagener Fasern, Permeabilitätsverlust und Aufsplitterung, Erweiterung der interkapillären Räume und Kapillarverlust sind Altersveränderungen der alternden Aderhaut. Das Drusenmaterial besteht v.a. aus inkomplett verstoffwechselten Molekülen und

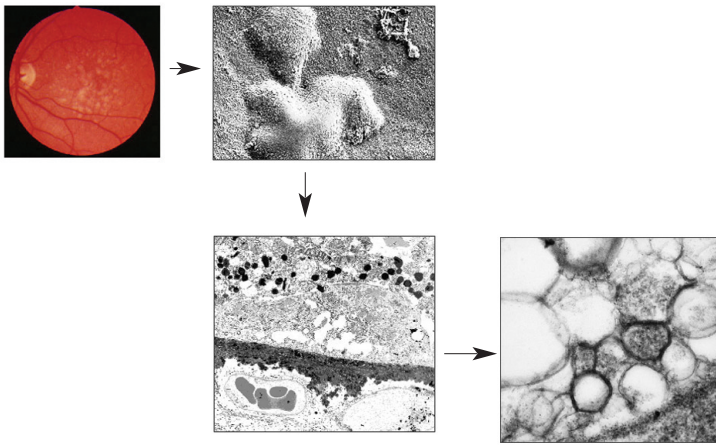


Abb 5 Aufnahme von weichen Drusen im Bereich der Makula und elektronenmikroskopische Aufnahmen im Überblick und in Schnitten

Man erkennt bei starker Vergrößerung vesikuläre Strukturen, die aus inkomplett abgebauten Bestandteilen der Photorezeptor-Außensegmente stammen.

(aus: FG Holz, SL Owens, J Marks, R Haimovici, AC Bird. Arch Ophthalmol 115:788-792, 1997).

Molekülaggrenaten aus dem retinalen Pigmentepithel (Abb. 5). Rezente Analysen von Drusen weisen weiter darauf hin, dass beim Wachstum von Drusen möglicherweise auch immunologische Reaktionen auf die Ablagerungen von Bedeutung sind. Über diesen Drusen ist das RPE erheblich abgeflacht, was zu weiteren Funktionseinschränkungen bis hin zum Zelltod führt.

Das Gleichgewicht zwischen verschiedenen Faktoren aus dem RPE wie z.B. PEDF (pigment epithelial derived factor), Ang 1 (Angiopoietin) oder VEGF (vascular endothelial growth factor) ist Voraussetzung für eine intakte Gefäßarchitektur der Choriokapillaris. Bei Hypoxie kommt es zu einer vermehrten Expression von VEGF, einem Faktor, der Gefäßwachstum induzieren und fördern kann, während PEDF als hemmender Faktor vermindert freigesetzt wird. Die Wirkung von PEDF wird am gefäßlosen Glaskörper und der Hornhaut deutlich, die beide eine hohe Konzentration des genannten Faktors aufweisen. Mit dem Alter findet sich eine Abnahme von PEDF im Glaskörper, während VEGF insbesondere bei AMD-Augen vermehrt gebildet wird. Dieses Ungleichgewicht fördert möglicherweise die altersabhängige Bereitschaft zu Gefäßwachstum am hinteren Augenpol. *Choroidale Neovaskularisationen* (CNV) wachsen nach heutigem Verständnis reaktiv durch die Bruch'sche Membran unter das retinale Pigmentepithel als Konsequenz der Dysbalance aus proangiogenetischen und antiangiogenetischen Faktoren.

Umschriebene *Abhebungen des retinalen Pigmentepithels* von der Bruch'schen Membran können sowohl in Gegenwart choroidaler Neovaskularisationen oder auch in Abwesenheit von Gefäßneubildungen auftreten. Unter der Voraussetzung eines ständigen Flüssigkeitstransportes vom Photorezeptor/RPE-Zellkomplex zur Aderhaut hin, könnte dieses Phänomen u.a. durch den Barriere-Effekt lipoidaler Substanzen erklärt werden, die in die Bruch'sche Membran eingelagert werden. Besonders die vorwiegende Ablagerung neutraler Lipide wie Cholesterolester, Triglyceriden und freien Fettsäuren in die Bruch'sche Membran würde zum Aufbau einer hydrophoben Barriere beitragen, die den Flüssigkeitsausstrom beeinträchtigt und so eine Ansammlung von Flüssigkeit im subpigmentepithelialen Raum bewirkt. Begünstigt werden Pigmentepithelabhebungen bei der altersabhängigen Makuladegeneration durch die Ablagerungen in inneren Schichten der Bruch'schen Membran, wodurch eine Art Sollbruchstelle entsteht, da keine normale Adhäsion des Pigmentepithels an die darunterliegende extrazelluläre Matrix gegeben ist.

Die Aderhaut zwischen Bruch'scher Membran und äußerer Hülle (Lederhaut) des Auges versorgt das retinale Pigmentepithel, die Photorezeptorschicht, die äußere Körnerschicht und die äußere plexiforme Schicht der Netzhaut. Auch die Gefäßarchitektur der Aderhaut weist altersabhängige Veränderungen auf, die ebenfalls zur den AMD-relevanten Prozessen bei-

tragen könnten. Mit dem Alter wird eine Aufweitung und Elongation der interkapillären Räume einhergehend mit einer Abnahme des Gefäßdurchmessers und der Anzahl choroidaler Kapillaren beobachtet. Die Fläche des interkapillären Raums erhöht sich von unter 25 % bei jungen Augen auf bis zu 60 % bei älteren Augen. Außerdem nehmen die Dicke der Aderhaut und der Durchmesser der Lumen der Choriocapillaris-Gefäße mit dem Lebensalter ab. Zusammen mit einer Einschränkung der Transportprozesse zwischen Choriokapillaris und Photorezeptoren durch die Veränderungen der Bruch'schen Membran könnte durch diese Prozesse die normale Funktion der RPE-Zellen und der Photorezeptoren eine weitere Einschränkung erfahren und die Prozesse, welche zur altersabhängigen Makuladegeneration führen, begünstigen.

Makula als Prädispositionsort

Neben der AMD manifestieren sich auch zahlreiche andere Netzhauterkrankungen vorzugsweise im Bereich der Makula. Dabei existieren noch viele offene Fragen, warum auch im Rahmen der AMD pathologische Prozesse speziell dieses umschriebene, hochspezialisierte Areal der Netzhaut, das die Stelle des schärfsten Sehens beinhaltet, betroffen ist. Von Bedeutung sind offensichtlich Unterschiede zwischen makulärer und peripherer Netzhaut, zu denen die folgenden zählen:

– Verteilung und Dichte der Photorezeptoren: Die höchste Zapfendich-

te findet sich im Bereich der Fovea. Die höchste Stäbchendichte findet sich perifoveal. Die Dichte beider Photorezeptortypen nimmt zur Peripherie hin ab.

- RPE-Phagozytose: Wegen der besonderen Verteilung der Photorezeptoren phagozytieren RPE-Zellen im Bereich der Fovea hauptsächlich Membranscheibchen von Zapfen-Außensegmenten, während periphere RPE-Zellen vornehmlich solche von Stäbchen phagozytieren.
- Quotient Photorezeptor/RPE-Zelle: Das Verhältnis von Photorezeptoren pro RPE-Zellen ist im Bereich der Makula höher als perimakulär oder äquatorial. Daraus ergibt sich eine höhere phagozytäre Kapazität makulärer RPE-Zellen.
- Topographie der Lichtexposition: Die Lichtexposition der makulären neurosensorischen Netzhaut und des makulären RPE ist verglichen mit der Peripherie höher.
- Lipofuszin: Mit Ausnahme einer umschriebenen Reduktion im Bereich der Fovea nimmt die Dichte der Lipofuszingranula zur Peripherie hin ab.
- RPE-Enzym-Aktivitäten: Kathepsin D, Arylsulfatase und saure Phosphatase weisen eine höhere Aktivität in der Makula verglichen mit der Peripherie auf. Dagegen ist die Zytochromoxidase und die Na/K ATPase-Aktivität im Zentrum geringer.
- Bruch'sche Membran: Der mit dem Alter zunehmende Lipidgehalt ist im Bereich der Makula höher als in der Peripherie. Der Aufbau der Bruch'schen Membran unterscheidet sich im Bereich der Makula u.a. durch eine geringere vertikale Ausdehnung der elastischen Schicht.

Fazit

Die AMD ist eine komplexe Erkrankung des zentralen Netzhaut-, Pigmentepithel- und Aderhautbereichs, die sich in unterschiedlichen Formen manifestieren kann. Bei ihrer Pathogenese spielen sowohl genetische als auch Umweltfaktoren eine Rolle. In den letzten Jahren konnte das Verständnis bezüglich zugrundeliegender zellulärer und molekularer Prozesse erheblich erweitert werden, wobei noch immer nicht unerhebliche Wissenslücken zu schließen sind. Die Entwicklung neuer Therapieformen wird dadurch vereinfacht, dass bei den verschiedenen Manifestationsformen eine überschaubare Anzahl von Schlüsselfaktoren beteiligt sind, die unabhängig von der spezifischen Ursache gezielt angegangen werden können.

Literatur

- Beatty S, Koh HH, Henson D, Boulton M (2002) The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 45:115-134.
- Bird AC (1996) Age-related macular disease. *Br J Ophthalmol* 80:1-2.
- Bressler NM, Munoz B, Maguire MG, Vitale SE, Schein OD, Taylor HR, West SK (1995) Five-year incidence and disappearance of drusen and retinal pigment epithelial abnormalities. Waterman study. *Arch Ophthalmol* 113:301-8
- Holz FG, Bellmann C, Staudt S, Schütt F, Volcker HE (2001) Fundus autofluorescence and development of geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 42:1051-6.
- Holz FG, Pauleikhoff D, Spaide RF, Bird AC (2003) Altersabhängige Makuladegeneration. Springer-Verlag, 2. Aufl. im Druck.
- Klaver CC, Assink JJ, van Leeuwen R, Wolfs RC, Vingerling JR, Stijnen T, Hofman A, de Jong PT (2001) Incidence and progression rates of age-related maculopathy: the Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 42:2237-41.
- Klein R, Klein BE, Jensen SC, Meuer SM (1997) The five-year incidence and progression of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 104:7-21.
- Miller DW, Jousseaume AM, Holz FG (2003) The molecular mechanisms of neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmologie* 100: 92-6.
- Pauleikhoff D, Loffert D, Spital G, Radermacher M, Dohrmann J, Lommatzsch A, Bird AC (2002) Pigment epithelial detachment in the elderly. Clinical differentiation, natural course and pathogenetic implications. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 240:533-8.

Schütt F, Ueberle B, Schnölzer M, Holz FG, Kopitz J (2002) Proteome analysis of lipofuscin in human retinal pigment epithelial cells. *FEBS Letters* 528:217-21.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Frank G. Holz
 Universitäts-Augenklinik Heidelberg
 Im Neuenheimer Feld 400
 69120 Heidelberg
 Tel. 06221 566999
 Fax 06221 565905
 frank_holz@uni.med-heidelberg.de