

# Therapie der altersabhängigen Makuladegeneration: Vitamine und Karotinoide

Sebastian Wolf, Ute E.K. Schnurrbusch

Klinik und Poliklinik  
für Augenheilkunde,  
Universität Leipzig

## Zusammenfassung

Bei der Pathogenese der altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) werden oxidative Schädigungsprozesse diskutiert. Ein möglicher Therapieansatz ist die Steigerung der Konzentration von Antioxidanzien in der Netzhaut durch Vitamine und Spurenelemente, die mit der Nahrung exogen zugeführt werden. Weiterhin könnte die Dichte des makulären Pigmentes, welches neben antioxidativen Eigenschaften auch eine Filterwirkung gegen energiereiches blaues Licht hat, eine wichtige Rolle für die Entstehung einer AMD spielen. Die Wirksamkeit von exogen zugeführten Vitaminen und Spurenelementen für den Krankheitsverlauf der AMD konnte in einer großen prospektiven randomisierten Studie erbracht werden. Diese zeigte, dass eine hochdosierte Kombinationstherapie von Antioxidantien und Spurenelementen das Risiko eines Visusverlustes durch AMD signifikant reduzieren kann. Auch wenn die Dichte des makulären Pigmentes durch die exogene Zufuhr von Karotinoiden beeinflusst werden kann, fehlt bisher der Nachweis der Wirksamkeit einer Therapie mit Karotinoiden. Dennoch erscheint dieser Therapieansatz sehr interessant, da die Dichte des makulären Pigmentes in vivo bestimmt werden kann und so Risikogruppen identifiziert werden könnten.

## Schlüsselwörter

Altersabhängige Makuladegeneration, Vitamine, Antioxidantien, makuläres Pigment

## Therapy of age-related macular degeneration: Vitamins and Carotinoids

### Summary

The present concepts of the pathogenesis of AMD include oxidative processes. Therefore, supplementation of antioxidants has been considered as a potential therapeutic intervention. Additionally, macular pigment has been proposed as effective protective factor in the central retina due to its antioxidative properties and its high capacity to absorb short-wavelength blue light. The effectiveness of supplementation with antioxidants for the treatment of age related maculopathy has been demonstrated in a prospective randomized study. This study demonstrated a significant reduction of visual loss due to AMD by supplementation with high doses of antioxidants and zinc. Macular pigment density can be modified by supplementation with carotinoids. However, the effectiveness of such a supplementation has not been proven in controlled studies. Nevertheless, the supplementation with carotinoids for the modification of macular pigment density seems to be very promising, since new technologies may allow the identification of patients at risk by quantification of macular pigment density in vivo.

### Keywords

Age-related macular degeneration, vitamins, antioxidants, macular pigment

## Einleitung

Die altersabhängige Makuladegeneration (AMD) ist die häufigste Ursache für einen erheblichen Visusverlust in der westlichen Welt bei über 50-Jährigen. Die Symmetrie des klinischen Befundes beider Augen, die sowohl für das frühe Stadium, als auch für verschiedene Manifestationen der späten AMD beobachtet wurde, weist auf die genetische Grundlage dieser Erkrankung hin (Barondes 1990, Chuang 1988). Dies wird unterstützt durch Untersuchungen zur familiären Disposition für eine AMD und durch Studien bei Zwillingen. Diese zeigen familiäre Häufung und Übereinstimmungen in der Manifestationsform der AMD (Klein 1994). Allerdings sind sehr wahrscheinlich nicht einzelne Mutationen allein für die Ausbildung einer AMD verantwortlich. Die Analyse von unterschiedlichen Kandidatengen bei Patienten mit verschiedenen Formen der AMD konnte vielmehr zeigen, dass sicherlich mehrere Gene in die Pathogenese involviert sind.

Neben genetischen Faktoren scheinen für die Manifestation einer AMD jedoch auch spezifische Umweltfaktoren mitverantwortlich zu sein. Neben dem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer späten AMD bei Rauchern ergaben sich Hinweise auf beeinflussende Umweltfaktoren aus Untersuchungen, in denen bei einer relativ isoliert lebenden Landbevölkerung mit ähnlich genetischem Hintergrund eine geringere Inzidenz der Erkrankung als in anderen epidemiologischen Studien beobachtet wurde. Dies wurde auf eine unterschiedliche

Ernährung zurückgeführt. Ferner deuten Veröffentlichungen aus Japan in eine ähnliche Richtung, in denen eine Zunahme der Inzidenz der AMD in den letzten Jahrzehnten im Zusammenhang mit einer Veränderung der Ernährungsgewohnheiten beschrieben wurde. Auch die extrem hohe Inzidenz eines Visusverlustes durch eine AMD bei Eskimos in Grönland wird durch die spezifischen Ernährungsgewohnheiten dieser Menschen erklärt.

Neben der Ernährung wird das Sonnenlicht als ein weiterer Umweltfaktor angesehen, der für die individuelle Manifestation einer AMD mitverantwortlich sein kann. Insbesondere energiereiches kurzwelliges Licht kann zu der Bildung schädigender Radikale in der Netzhaut führen. Diese peroxidieren Photorezeptoraußensegmente, führen zur Ansammlung von toxischen und phototoxischen Abbauprodukten, die in ihrer Summe als Lipofuszin bezeichnet werden, im retinalen Pigmentepithel (RPE). Da gerade in der Makula die Photorezeptordichte und die Beleuchtungsintensitäten am höchsten ist, ist dieser Bereich der Netzhaut besonders empfindlich für oxidative Schäden. Die Netzhaut steht einer potentiellen oxidativen Schädigung nicht schutzlos gegenüber. Neben verschiedenen Antioxidantien, die in der gesamten Netzhaut vorkommen, ist die Makula durch das makuläre Pigment besonders geschützt. Das makuläre Pigment setzt sich aus Lutein und Zeaxanthin zusammen. Beide gehören zur Stoffgruppe der Karotinoide.

#### **Therapiemöglichkeiten mit Antioxidantien**

Theoretisch kann die Produktion freier Radikale durch die Steigerung der Konzentration an Antioxidantien in der Netzhaut reduziert werden. Dieses kann durch mit der Nahrung exogen zugeführte Vitamine und Spurenelemente mit antioxidativen Eigenschaften wie Vitamin C und E,  $\beta$ -Karatotin und Zink erreicht werden. Allerdings haben verschiedene epidemiologische Studien keine eindeutigen Ergebnisse zum Einfluss von Vitamin A, C und E oder Zink auf die Manifestation einer frühen oder späten AMD

ergeben (Delcourt 1999). Zur Klärung der Wirksamkeit von Antioxidantien und Spurenelementen wurde in den 90er-Jahren die vom National Eye Institute (NIH) finanzierte Age-Related Eye Disease Study (AREDS) in den USA durchgeführt (Age-Related Eye Disease Study Research Group 2001). Untersucht wurde dabei der Effekt einer Therapie mit Vitamin C, E, Zink und  $\beta$ -Karatotin in einer Dosierung, die dem 5- bis 15fachen des allgemein empfohlenen täglichen Bedarfs entspricht. Es handelte sich um eine randomisierte, placebokontrollierte Studie, in die über 3000 Patienten eingeschlossen wurden und im Durchschnitt 6,3 Jahre nachbeobachtet wurden. Bei der vierarmigen Studie wurde der Effekt von Antioxidantien (Vitamin C 500 mg, Vitamin E 400 IU,  $\beta$ -Karatotin 15 mg), Zinkoxid 80 mg, Kupferoxid 2 mg, Antioxidantien und Zink und Placebo auf das Auftreten von Spätformen der AMD oder eines Visusverlustes untersucht. Zusätzlich wurden die Patienten nach dem Schweregrad ihrer Netzhautveränderungen im Bereich der Makula in 4 verschiedene Gruppen eingeteilt:

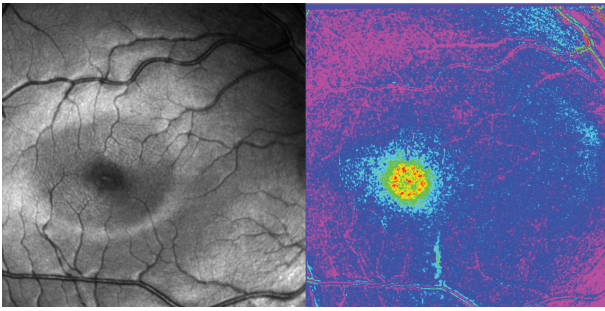
- Gruppe 1: keine oder nur einzelne kleine, harte Drusen
- Gruppe 2: multiple kleine Drusen, einige mittlere Drusen oder Hyperpigmentationen
- Gruppe 3: viele mittlere Drusen, große Drusen oder nicht-zentrale Areale mit geographischer Atrophie
- Gruppe 4: Drusen im Studienauge und Spätform der AMD im Partnerauge

Die statistische Analyse zeigte keine signifikanten Effekte für die Patienten der Gruppen 1 und 2. Jedoch ließ sich für die Patienten der Gruppen 3 und 4 ein signifikanter Behandlungseffekt nachweisen. So konnte das Risiko für des Auftretens einer Spätform der AMD in 5 Jahren durch Antioxidantien und Zink um 25%, durch Zink um 21% und durch Antioxidantien um 17% gesenkt werden. Das Risiko eines Visusverlustes wurde jedoch nur durch die Kombination von Antioxidantien und Zink signifikant um 27% gesenkt. Diese Ergebnisse zeigen, dass bei Patienten mit fortge-

schrrittenen Netzhautveränderungen bei altersabhängiger Makulopathie (ARM) oder mit einseitiger später AMD die Einnahme von Antioxidantien und Zink in hohen Dosen das Fortschreiten der Erkrankung verlangsamen kann. Hieraus lässt sich die Empfehlung ableiten, dass Patienten mit diesen Veränderungen die in der Studie untersuchte Kombination aus Antioxidantien und Zink einnehmen sollten. Allerdings steht in Deutschland kein Präparat zur Verfügung, das der Studienmedikation entspricht. Eine „ersatzweise“ Einnahme von niedrig dosierten Präparaten erscheint jedoch nicht sinnvoll. Die Studiendaten lassen keinen Rückschluss zu auf die Wirksamkeit von Antioxidantien oder Zink in geringerer Menge. Zu beachten ist weiterhin, dass Raucher und Ex-Raucher in keinem Fall mit hochdosierten Antioxidantien behandelt werden, da eine finnische Studie ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Bronchialkarzinoms durch Antioxidanzieinnahme, insbesondere  $\beta$ -Karatotin, nachweist.

#### **Therapiemöglichkeiten mit Karotinoiden**

Karotinoiden sind eine Stoffgruppe, die eine starke antioxidative Wirkung haben. Darüber hinaus spielen sie eine bedeutende Rolle als „makuläres Pigment“. Karotinoide kommen in der Natur in allen photosynthetisch aktiven Organismen vor, können aber von Säugetieren nicht synthetisiert werden und müssen deshalb mit der Nahrung zugeführt werden. Im menschlichen Serum sind vor allem Alpha-Karatotin, Beta-Cryproxanthin, Lycopene, Lutein und Zeaxanthin nachzuweisen. Sie haben alle eine ähnliche chemische Grundstruktur und besitzen aufgrund ihrer Absorptionseigenschaften die Fähigkeit, Licht im kurzwelligen, blauen Bereich zu absorbieren (Landrum 2001). Die in der Netzhaut vorkommenden Karotinoide sind Lutein und Zeaxanthin. Ihre Konzentration ist in der Makula am höchsten und geben ihr das charakteristische „gelbe“ Aussehen. Deshalb werden sie auch als makuläres Pigment bezeichnet. Lutein und Zeaxanthin unterscheiden sich von den anderen Karotinoiden dadurch, dass sie an beiden Enden polare Hydroxylgruppen aufweisen, die



**Abb 1 Fundusbild und korrespondierendes Funktionalbild**

Falschfarben: Grün, Gelb und Rot repräsentieren hohe Dichtewerte der makulären Pigmentdichte.

für eine gute Mobilität der Membranzmoleküle und eine optimale Ausrichtung gegenüber des schädigenden Lichtes verantwortlich sind. Dadurch sind sie besonders resistent gegen eine oxidative Schädigung der eigenen Moleküle und können somit einen langdauernden Oxidationsschutz bieten. Dieser spezielle chemische Aufbau von Lutein und Zeaxanthin ermöglicht es, der Netzhaut als „natürliche Sonnenbrille“ einen effektiven Schutz gegenüber Lichtschäden zu gewährleisten. Sie finden sich in der höchsten Konzentration im Zentrum der Fovea. Ihre Konzentration nimmt zur Peripherie hin kontinuierlich ab und ist im Abstand von 1,2 bis 1,5 mm vom fovealen Zentrum kaum noch nachweisbar (Landrum 2001).

Ein erniedrigter Gehalt an makulärem Pigment könnte mit einem erhöhtem Risiko der Entwicklung einer AMD einhergehen, allerdings fehlen bisher eindeutige Studien. Mögliche Zusammenhänge zwischen makulärem Pigment und degenerativen Netzhautprozessen bei AMD sind die Empfindlichkeit der Photorezeptoraußensegmente für eventuelle Lichtschäden und die starke antioxidative Wirkung von Lutein und Zeaxanthin. Eine protektive Wirkung gegen Lichtschäden kann aufgrund der Filterfunktion des makulären Pigmentes postuliert werden. Darüber hinaus wurden ähnliche Risikofaktoren für das Vorliegen niedriger Konzentrationen an makulärem Pigment und dem Auftreten einer AMD gefunden. So ist bei Menschen mit wenig pigmentierter Iris die Konzentration an makulärem Pigment gegenüber Personen mit dunkel pigmentierter Iris verringert. Eine ähnliche Korrelation wurde auch bei Rauchern beobachtet. So fand sich bei Rauchern eine signifikant erniedrigte Konzentration an makulärem Pigment gegenüber Nichtrauchern. Ebenso ist bei Rauchern in den meisten epidemiologischen Studien eine signifikante Erhöhung des Risikos für die Entwicklung einer frühen oder späten AMD beschrieben. Weiterhin haben

Frauen in den gleichen Altersgruppen im Vergleich zu Männern signifikant geringere Konzentrationen an makulärem Pigment. Ebenso wurde bei Frauen ein höheres Risiko für die Entwicklung einer AMD beschrieben. Beim Vergleich älterer Menschen mit gleichem Risikoprofil für eine AMD und eine verminderte Konzentration an makulärem Pigment, die entweder eine frühe AMD mit multiplen Drusen und einer exsudativen AMD im Partnerauge (AMD-Gruppe) bzw. keine Drusen aufwiesen (Kontrollgruppe), waren in der AMD-Gruppe signifikant geringere Konzentrationen an makulärem Pigment festzustellen (Beatty 2001). Ein ähnlicher Zusammenhang war auch in einer histologischen und biochemischen Korrelation berichtet worden (Bone 2001). In dieser Studie war eine signifikant geringere Konzentration der biochemisch analysierten makulären Pigmente in der zentralen Netzhaut bei Spenderaugen mit histologisch sichtbaren AMD-Veränderungen in der Bruch'schen Membran gefunden worden.

Das makuläre Pigment könnte aus verschiedenen Gründen für die Therapie der AMD wichtig sein. Einerseits lässt sich die Dichte des makulären Pigmentes nicht invasiv *in vivo* messen, andererseits kann durch Zufuhr von Lutein und Zeaxanthin über die Nahrung die Blut- und intrazelluläre Konzentration beeinflusst werden (Berendschot 2002, Wüstemeyer 2002). Für die Messung der makulären Pigmentdichte stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung. Mittels Fundusreflektometrie lässt sich nicht nur die Pigmentdichte in der Makula bestimmen, sondern es lässt sich auch die Verteilung des makulären Pigmentes anhand von Funktionalbildern bestimmen (Abbildung 1). Verschiedene Untersuchungen der makulären Pigmentdichte weisen darauf hin, dass nur bei einer Untergruppe von Patienten mit ARM und AMD die makuläre Pigmentdichte reduziert ist. Für diese Untergruppe könnte eine Therapie mit Präparaten, die Lutein

oder Zeaxanthin enthalten, sinnvoll sein. Allerdings sind prospektive Studien erforderlich, die einerseits nachweisen müssen, dass sich die makuläre Pigmentdichte durch exogene Zufuhr von Lutein und/oder Zeaxanthin erhöhen lässt und dass dieses einen positiven Effekt auf die Entwicklung einer AMD hat.

#### Literatur

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. *Arch Ophthalmol* 119:1417.

Barondes M, Pauleikhoff D, Chisholm IC, Minasian D, Bird AC (1990) Bilaterality of drusen. *Br J Ophthalmol* 74:180-182.

Beatty S, Murray IJ, Henson DB, Carden D, Koh H, Boulton ME (2001) Macular pigment and risk for age-related macular degeneration in subjects from a Northern European population. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 42:439-446.

Berendschot TT, Willemsse-Assink JJM, Bastiaanse M, de Jong PT, Mvan Norren D (2002) Macular pigment and melanin in age-related maculopathy in a general population. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 43:1928-1932.

Bone RA, Landrum JT, Mayne ST, Gomez CM, Tibor SE, Twaroska EE (2001) Macular pigment in donor eyes with and without AMD: a case-control study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 42:235-240.

Chuang EL, Bird AC (1988) Bilaterality of tears of the retinal pigment epithelium. *Br J Ophthalmol* 72:918-920.

Delcourt C, Cristol JP, Tessier F, Leger CL, Descomps B, Papoz L (1999) Age-related macular degeneration and antioxidant status in the POLA study. POLA Study Group. *Pathologies Oculaires Liees a l'Age*. *Arch Ophthalmol* 117:1384-1390.

Klein ML, Mauldin WM, Stoumbos VD (1994) Heredity and age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 112:932-937.

Landrum JT, Bone RA (2001) Lutein, zeaxanthin, and the macular pigment. *Arch Biochem Biophys* 385:28-40.

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* 240:666-671.

#### Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Dr. Sebastian Wolf  
Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde  
Universität Leipzig  
Liebigstrasse 10-14  
04103 Leipzig  
Tel. 0049-341-9721 500  
Fax 0049-341-9721 509  
wolfs@medizin.uni-leipzig.de