

# Der Ophthalmologe

Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft

**Elektronischer Sonderdruck für  
C.N. Strachwitz**

Ein Service von Springer Medizin

Ophthalmologe 2013 · 110:555–567 · DOI 10.1007/s00347-012-2757-y

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

**C.N. von Strachwitz**

## **Trockene altersabhängige Makuladegeneration**

Diese PDF-Datei darf ausschließlich für nichtkommerzielle Zwecke verwendet werden und ist nicht für die Einstellung in Repositorien vorgesehen – hierzu zählen auch soziale und wissenschaftliche Netzwerke und Austauschplattformen.

**Redaktion**  
F. Grehn, Würzburg

**Unter ständiger Mitarbeit von:**  
A. Kampik, München  
B. Seitz, Homburg/Saar



**Punkte sammeln auf...**

**springermedizin.de/  
eAkademie**

**Teilnahmemöglichkeiten**

Diese Fortbildungseinheit steht Ihnen als e.CME und e.Tutorial in der Springer Medizin e.Akademie zur Verfügung.

- e.CME: kostenfreie Teilnahme im Rahmen des jeweiligen Zeitschriftenabonnements
- e.Tutorial: Teilnahme im Rahmen des e.Med-Abonnements

**Zertifizierung**

Diese Fortbildungseinheit ist mit 3 CME-Punkten zertifiziert von der Landesärztekammer Hessen und der Nordrheinischen Akademie für Ärztliche Fort- und Weiterbildung und damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig.

**Hinweis für Leser aus Österreich und der Schweiz**

Gemäß dem Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) der Österreichischen Ärztekammer werden die in der e.Akademie erworbenen CME-Punkte hierfür 1:1 als fachspezifische Fortbildung anerkannt. Der Ophthalmologe ist zudem durch die Schweizerische Gesellschaft für Ophthalmologie mit 1 Credit pro Modul anerkannt.

**Kontakt und weitere Informationen**

Springer-Verlag GmbH  
Springer Medizin Kundenservice  
Tel. 0800 77 80 777  
E-Mail: kundenservice@springermedizin.de



# CME Zertifizierte Fortbildung

**C.N. von Strachwitz**  
AugenCentrum Südwest, Stuttgart

## Trockene altersabhängige Makuladegeneration

**Zusammenfassung**

Die trockene altersabhängige Makuladegeneration (AMD) ist eine komplexe Erkrankung des höheren Lebensalters, die in erster Linie auf einer genetischen Disposition beruht. Bestimmte Umweltfaktoren und Ernährungseinflüsse stehen im Verdacht, den individuellen Krankheitsverlauf entscheidend zu beeinflussen. Ursächlich für die Entstehung der trockenen AMD gelten neben einer Fehlregulation im körpereigenen Abwehrsystem eine verstärkte Empfindlichkeit bzw. defekte Schutzmechanismen gegenüber oxidativem Zellstress sowie eine eingeschränkte Abbaukapazität von Stoffwechselprodukten. Diese verschiedenartigen Ursachen führen zu den typischen AMD-assoziierten Veränderungen wie dem Auftreten weicher Drusen, einer Verdickung der Bruch-Membran mit Ablagerungen von Stoffwechselprodukten und Entzündungskomponenten, lipofuszinreichen Ablagerungen in der retinalen Pigmentepithel (RPE)-Zelle und der Entwicklung einer Photorezeptor- und Choriokapillaratrophy. Behandlungskonzepte verfolgen daher unterschiedliche Ansätze, angefangen bei der Entzündungshemmung über die Beseitigung von Stoffwechsellüll aus der RPE-Zelle bis hin zur Neuroprotektion. In Zukunft erwarten wir individuelle Therapien, die ursächlich in das Krankheitsgeschehen eingreifen.

**Schlüsselwörter**

Genetische Risikofaktoren · Komplementsystem · ARMS2/HTRA1 · Umweltbedingte Risikofaktoren · Maßgeschneiderte Therapie

Weltweit sind ca. 25–30 Mio. Menschen von der AMD betroffen

Bis zu 71% des AMD-Risikos können auf genetische Einflüsse zurückgeführt werden

Raucher erkranken signifikant früher an AMD und zeigen ungünstigere Verläufe

## Lernziele

Nach der Lektüre dieses Beitrages kennen Sie

- die wichtigsten Risikofaktoren der altersabhängigen Makuladegeneration (AMD),
- die hauptverantwortlichen AMD-Gene,
- die wichtigsten pathophysiologischen Konzepte zur Genese der trockenen AMD,
- ausgewählte Behandlungsansätze der trockenen AMD.

## Einleitung

Die altersabhängige Makuladegeneration (AMD) stellt heute die häufigste Erblindungsursache in den Industrienationen dar. Weltweit sind ca. 25–30 Mio. Menschen von dieser Erkrankung betroffen. Die Prävalenz dieser Volkskrankheit nimmt mit dem Alter zu. Von unterschiedlichen Stadien der AMD sind etwa 2–3% der 50-Jährigen betroffen. Bei den 80-Jährigen weist etwa ein Viertel der Bevölkerung typische Merkmale einer AMD auf [1]. Aufgrund der zunehmenden Überalterung unserer Bevölkerung wird mit einer exponentiellen Zunahme dieser Erkrankung gerechnet. Insbesondere nehmen die trockenen Spätstadien der AMD mit zunehmendem Lebensalter stark zu und übertreffen die Häufigkeit der feuchten Verlaufsformen [2].

Die Ätiologie der AMD ist komplex. Bis zu 71% des AMD-Risikos können auf genetische Einflüsse zurückgeführt werden [3]. Umwelteinflüsse stehen im Verdacht, den Erkrankungsverlauf zu modulieren. In den meisten Studien wird das Rauchen als Risikofaktor für AMD herausgestellt. Raucher erkranken signifikant früher an AMD und zeigen ungünstigere Verläufe. Der Beitrag der Ernährung zum Erkrankungsrisiko erscheint dagegen in unterschiedlichen Studien nicht einheitlich

## Abkürzungen

<i>A2-E</i>	N-retinyliden-N-retinylethanolamin
<i>AF</i>	Autofluoreszenz
<i>AMD</i>	Altersabhängige Makuladegeneration
<i>APOE</i>	Apolipoprotein E
<i>ARED</i>	Age-related eye disease
<i>ARMS2</i>	AMD-susceptibility gene 2
<i>BM</i>	Bruch-Membran
<i>BMI</i>	Body-Mass-Index
<i>C2</i>	Komplementfaktor 2
<i>C3</i>	Komplementfaktor 3
<i>C5</i>	Komplementfaktor 5
<i>CFB</i>	Komplementfaktor B
<i>CFH</i>	Komplementfaktor H
<i>CFHR</i>	CFH-related (verwandt)
<i>CFI</i>	Komplementfaktor I
<i>CNTF</i>	Ziliärer neurotropher Faktor
<i>CNV</i>	Chorioidale Neovaskularisation
<i>COL10A1</i>	Collagen, type X, alpha 1
<i>CRP</i>	C-reaktives Protein
<i>FRK</i>	Fyn-related kinase
<i>GA</i>	Geografische Atrophie
<i>hD</i>	Harte Drusen
<i>HTRA1</i>	HtrA serine peptidase 1
<i>LIPC</i>	Hepatic lipase gene
<i>OCT</i>	Optische Kohärenztomographie
<i>RBP</i>	Retinolbindendes Protein
<i>rD</i>	Retikuläre Drusen
<i>RPE</i>	Retinales Pigmentepithel
<i>SD</i>	Spectral-Domain
<i>VCM</i>	Visual cycle modulator
<i>VEGF</i>	Vascular endothelial growth factor
<i>wD</i>	Weiche Druse

## Atrophic age-related macular degeneration

### Abstract

Atrophic age-related macular degeneration (AMD) is a degenerative disorder of the central retina that greatly increases with age. This complex disease is mainly based on a genetic background but environmental factors are most likely responsible for modulating the individual course of the disorder. Various mechanisms are thought to underlie this chronic disorder. Besides defective inflammatory control pathways, increased susceptibility to oxidative stress and defective clearing mechanisms of waste products, primary atrophy of photoreceptors and choroidal capillaries may also lead to the typical clinical signs and symptoms of AMD. Therapeutic approaches therefore aim at modulation of the different disease pathways which probably differ from individual to individual. In the future customized therapeutic strategies are expected to be of great value to slow down disease progression or even prevent outbreak of the disorder.

### Keywords

Genetic risk factors · Complement system · ARMS2/HTRA1 · Environmental risk factors · Individual therapy

[4]. Es gibt jedoch Hinweise darauf, dass die exogen zugeführten Karotinoide Lutein und Zeaxanthin sowie langkettige mehrfach ungesättigte Omega-3-Fettsäuren einen günstigen Effekt auf die Progression einer trockenen AMD besitzen könnten.

Eine nachgewiesene wirkungsvolle Therapie zur Verbesserung oder gar Verhinderung der trockenen AMD ist nach wie vor nicht verfügbar. In diesem Beitrag werden ausgewählte aktuelle Konzepte zur Ätiologie der trockenen AMD zusammengefasst und ein Ausblick auf geplante Therapiestrategien aufgezeigt.

## Risikofaktoren der trockenen AMD

### Genetische Faktoren

Der entscheidende Durchbruch bei der Suche nach den genetischen Grundlagen der AMD erfolgte im Jahr 2005 mit den Entdeckungen des Komplementfaktor-H (*CFH*)-Gens auf Chromosom 1q32 und des *ARMS2*-Gens auf Chromosom 10q26.

CFH gilt als Schlüsselregulator des alternativen Komplementsystems. Dieses unspezifische Abwehrsystem umfasst eine komplexe proteolytische Kaskade, die zur Aktivierung des zentralen Komplementproteins C3 führt. Die Aktivierung von C3 mündet unter anderem in einem Membranangriffskomplex, der zelllytisch wirkt und zur Elimination eingedrungener Mikroorganismen führt. Die alternative Komplementaktivierung ist durch eigenständige Initiierung auf geringem Niveau dauerhaft angeschaltet. Über einen spontanen „C3-tickover-Mechanismus“ kann das System sehr schnell sehr hohe Aktivitäten erreichen. Eine entscheidende Aufgabe des Körpers besteht in einer effizienten Hemmung dieses hochreagiblen Systems, um körpereigene Proteolysen zu verhindern. CFH lagert sich an körpereigene Oberflächen, wie z. B. Endothelzellen, an und verhindert hier gezielt die Zerstörung körpereigener Zellen durch Komplementhemmung. CFH stellt insgesamt den stärksten Hemmer des alternativen Komplementsystems dar. Funktionell bedeutende Defekte im CFH können demnach desaströse Folgen für körpereigene Strukturen bedeuten.

Die bekannteste genetische Risikovariante im *CFH*-Gen führt auf Proteinebene zu einem Aminosäureaustausch an Aminosäureposition 402. An dieser Stelle im Protein findet der Austausch eines neutralen Thyrosins gegen ein positiv geladenes Histidin statt. Dieser Austausch besitzt höchstwahrscheinlich funktionelle Konsequenzen wie eine verringerte Bindungsaffinität zu CRP und Heparin sowie zu bakteriellen und RPE-Oberflächen. Wo CFH genau in der Makula wirkt (z. B. RPE- oder chorioidale Endothelzelle) ist noch nicht bekannt.

Je nach Studienlage wurde das relative Risiko für die Entwicklung einer AMD für heterozygote Träger dieser Veränderung auf etwa 2- bis 3-fach, für homozygote Träger auf ca. 3,3- bis 11,6-fach geschätzt [5].

Interessanterweise wurden auch **protektive CFH-Risikovarianten** gefunden, z. B. CFH:I62V oder die Deletion in einem CFH-verwandten (CFH-related, CFHR) Protein ( $\Delta$ CFHR3/CFHR1), die beide signifikant häufiger in der gesunden Kontrollpopulation vorkommen. Kürzlich wurde gezeigt, dass CFHR1 und CFHR3 mit CFH um die Bindung an die zentrale Komplementkomponente C3 konkurrieren. Fallen CFHR1 und CFHR3 aufgrund der oben beschriebenen Deletion in ihrer Wirkung aus, so verstärkt sich die komplementinhibitorische Wirkung von CFH. Störungen im Gleichgewicht zwischen aktivierenden und hemmenden Faktoren der alternativen Komplementkaskade beeinflussen damit entscheidend das AMD-Risiko [6].

Neben Defekten im CFH können auch Veränderungen in anderen Genen des alternativen Komplementsystems das AMD-Risiko modifizieren. Beispielsweise können bestimmte genetische Variationen in anderen Schlüsselfaktoren der alternativen Komplementkaskade, wie z. B. dem Komplementfaktor B (CFB), der Komplementkomponente 2 (C2), der zentralen Komplementkomponente C3 oder dem Komplementfaktor I (CFI) zu einem sowohl erhöhten als auch zu einem verminderten AMD-Risiko beitragen.

Neben CFH leistet ein zweiter Genort einen hohen Beitrag zum AMD-Erkrankungsrisiko. Dieser zweite AMD-Genort neben CFH wird zurzeit als „AMD-susceptibility gene 2 (*ARMS2*)/HtrA serine peptidase 1 (*HTRA1*) gene“ bezeichnet. Dabei handelt es sich um 2 sehr eng benachbarte Gene, die hochgradig korrelierte AMD-Risikovarianten in sich tragen. Diese sind in einem vergleichbaren Ausmaß mit AMD assoziiert. *ARMS2* und *HTRA1* gelten derzeit als gleichwertige Kandidaten für das funktionell entscheidende Risikogen in dieser Region. Dieses Gen mit noch unbekannter Funktion tritt

**CFH gilt als Schlüsselregulator des alternativen Komplementsystems**

**Funktionell bedeutende Defekte im CFH können desaströse Folgen für körpereigene Strukturen bedeuten**

**Störungen im Gleichgewicht zwischen aktivierenden und hemmenden Faktoren der alternativen Komplementkaskade beeinflussen das AMD-Risiko**

**Der zweite AMD-Genort neben CFH wird als „ARMS2/HTRA1 gene“ bezeichnet**

**Für ARMS2/HTRA1 konnte eine verstärkte Assoziation mit der exsudativen AMD gezeigt werden**

**Rauchen ist positiv mit dem Auftreten der AMD assoziiert**

**Antioxidanzien könnten sich protektiv auf die Entwicklung einer AMD auswirken**

**Ein erhöhter BMI zeigte sich als Risikofaktor für die Progression zu AMD-Spätstadien**

**Adipöse Personen reichern weniger makuläres Pigment an**

unabhängig und additiv zu den oben beschriebenen CFH-Risikovarianten auf. Das Protein HTRA1 konnte in weichen Drusen nachgewiesen werden. Welche Rolle dieses Protein in der Pathogenese der AMD spielen könnte, ist jedoch unklar. Ebenso unklar bleibt die Funktion von ARMS2. Es wird unter anderem in der Netzhaut exprimiert [7, 8]. Die genaue Lokalisation (Mitochondrien oder Zytosol) wird widersprüchlich diskutiert. Für heterozygote Personen liegt das relative Risiko für die Entwicklung einer AMD bei 2,1–3,2. Das relative Risiko für homozygote Träger wird auf 5,7- bis 10,3-fach geschätzt. (z. B. [8]). Beide hauptverantwortliche Genorte für eine AMD-Disposition (CFH und ARMS2/HTRA1) sind sowohl mit trockenen als auch mit feuchten AMD-Formen assoziiert worden. (z. B. [8]) Für ARMS2/HTRA1 konnte eine verstärkte Assoziation mit der exsudativen AMD gezeigt werden.

Weitere seltenere genetische Defekte, die kürzlich signifikant mit AMD assoziiert worden sind, betreffen weitere Stoffwechselwege wie den Lipidmetabolismus (*APOE/LIPC*-Gen), die extrazelluläre Matrix (*FRK/COL10A1*) und die Angiogenese (*VEGFA*). In welcher Weise genau diese genetischen Defekte zur den klinischen Manifestationen der AMD führen, ist Gegenstand derzeitiger Forschungsbemühungen.

### Umweltfaktoren

In zahlreichen Studien wurde das Rauchen positiv mit dem Auftreten der AMD assoziiert [9]. Neben der Förderung von oxidativem Stress und einer Verminderung der chorioidalen Perfusion mit resultierender Ischämie spielt vermutlich auch eine schlechtere Versorgung der Netzhaut mit antioxidativen Schutzsubstanzen (z. B. Karotinoide) bei Rauchern eine Rolle. Hinweise, dass sich Antioxidanzien protektiv auf die Entwicklung einer AMD auswirken könnten, stammen u. a. aus der Age-Related Eye Disease (AREDS)1-Studie. In dieser Studie konnte ein um 25% geringeres Risiko für das Fortschreiten einer intermediären (bilaterale große Drusen oder große Drusen in einem Auge und ein trockenes oder feuchtes AMD-Spätstadium im Partnerauge) zu einer fortgeschrittenen AMD [chorioidale Neovaskularisation (CNV)/geografische Atrophie (GA)] unter einer Hochdosistherapie mit Antioxidanzien nachgewiesen werden. Patienten mit kleineren weichen Drusen (wD) zeigten dagegen keinen Behandlungseffekt dieser AREDS-Rezeptur. Die Zusammensetzung des AREDS1-Cocktails (80 mg Zinkoxid/2 mg Kupferoxid, 15 mg  $\beta$ -Carotin, 500 mg Vitamin C und 400 IU Vitamin E pro Tag) wurde bei der Nachfolgestudie AREDS2 modifiziert. In unterschiedlichen Behandlungsarmen wurde  $\beta$ -Carotin durch Lutein/Zeaxanthin ersetzt. Die Zusammensetzung wurde zudem durch Omega-3-Fettsäuren ergänzt. Auch eine reduzierte Dosis an Zink wurde getestet. Eingeschlossen wurden etwa 4000 Patienten mit fortgeschrittenerer AMD. Der Einfluss dieser modifizierten Vitamintherapie auf die Progression zu AMD-Spätstadien soll in dieser Studie genauer unter die Lupe genommen werden. Die Ergebnisse werden für Mitte 2013 erwartet.

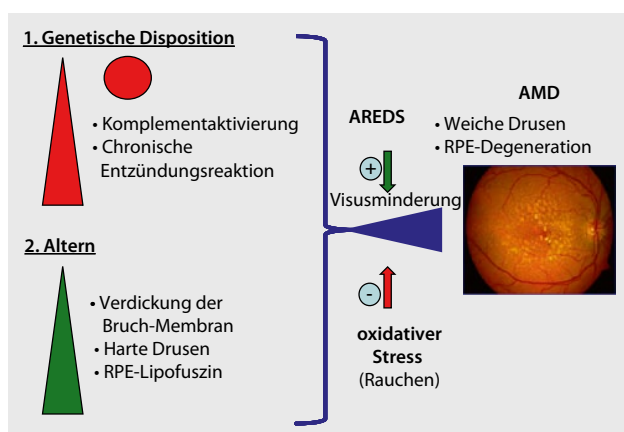
Neben einer vitaminarmen Ernährung wird ein erhöhter Body-Mass-Index (BMI) mit einem erhöhten AMD-Erkrankungsrisiko in Verbindung gebracht. Ein erhöhter BMI zeigte sich als Risikofaktor für die Progression zu AMD-Spätstadien. Die AREDS1-Studie hat eine spezifische Assoziation zwischen erhöhtem BMI und dem Auftreten einer zentralen GA gefunden. Eine allgemeine erhöhte entzündliche Aktivität bei adipösen Patienten mit Erhöhung des Plasma-CRP-Spiegels und des Plasmafibrinogens werden ebenso also Ursache diskutiert wie eine Unterversorgung der Netzhaut mit antioxidativen Vitaminen. Das Körperfett könnte einen Großteil der Karotinoide aus der Nahrung abfangen und speichern mit der Folge einer unversorgten Makula. In der Tat konnten Studien zeigen, dass adipöse Personen weniger makuläres Pigment anreichern [10]. Für andere Risikofaktoren wurden in verschiedenen Studien unterschiedliche, z. T. widersprüchliche Assoziationen mit AMD entdeckt. Insbesondere für die Korrelation zwischen den beiden altersbedingten Erkrankungen AMD und Atherosklerose, die beide mit chronischen Entzündungsprozessen und fehlerhafter Komplementaktivierung in Verbindung gebracht worden sind, wurden unterschiedliche Resultate gefunden.

### Klinische und histologische Befunde der trockenen AMD

#### Extrazelluläre Ablagerungen

##### Früheste Veränderungen

Nur histologisch nachweisbar, fallen mit zunehmendem Alter sog. basale laminäre Ablagerungen zwischen der Zellmembran des RPE und dessen Basalmembran auf. Es handelt sich um membrano-



**Abb. 1** ▲ Mögliches Konzept zur AMD-Pathogenese. Eine individuelle genetische Disposition führt zu einer Überaktivität des alternativen Komplementsystems. Diese resultiert in einer chronischen Entzündungsreaktion. Gleichzeitig kommt es im Laufe des Lebens zu allgemeinen „Abnutzungserscheinungen“ im Bereich der zentralen Netzhaut (z. B. harte Drusen). Diese Veränderungen könnten als Trigger im Rahmen der chronischen Entzündungsaktivität wirken. Das Zusammenspiel aus genetischer Disposition und Altern führt somit zu AMD-typischen Veränderungen. Das Fortschreiten des klinischen Befundes zu AMD-Spätstadien könnte durch Umwelteinflüsse positiv („age-related eye disease study“, AREDS) oder negativ (Rauchen) modifiziert werden. AMD altersabhängige Makuladegeneration, RPE retinales Pigmentepithel

granuläres Material, das nicht AMD-spezifisch ist. Basale lineare Ablagerungen hingegen stellen histologisch einen spezifischen AMD-Marker dar. Dieses Material häuft sich bläschenartig an und liegt in der inneren kollagenen Zone der Bruch-Membran (BM). Es wird vermutet, dass aus diesen Veränderungen harte Drusen (hD) oder weiche Drusen (wD) hervorgehen können.

### Bruch-Membran

Altersbedingte Veränderungen der BM führen insgesamt zu einer Verdickung mit Einlagerung von kalkhaltigem und lipidreichem Material. Zudem ist eine verstärkte Kollagenvernetzung typisch. Diese Veränderungen sind mit einem Elastizitätsverlust und einer Einschränkung der Durchlässigkeit dieser Membran für Flüssigkeiten verbunden. Die Verdickung und Verstopfung der BM führt zu einer Beeinträchtigung der Ver- und Entsorgung der Photorezeptor- und RPE-Zellschicht über die Chorioidea. Dies könnte einen Untergang der Photorezeptor-/RPE-Zell-Schicht nach sich ziehen. Andererseits stellt eine Verdickung der BM eine allgemeine Alterserscheinung dar [11].

### Drusen

Das Hauptkennzeichen einer AMD-Frühform ist das Vorhandensein von verschiedenartigen Drusen, gelblichen, sub- oder intraretinal gelegenen Ablagerungen unterschiedlicher Größe und Lokalisation. Je nach Definition finden sich Drusen bei bis zu 80% aller Personen über 60 Jahren. Drusen können für den Patienten ohne Symptome auftreten. Zentral gelegene weiche konfluierende Drusen können bereits Beschwerden wie Metamorphopsien hervorrufen.

**Harte Drusen.** HD sind kleiner als 50 µm und scharf begrenzt. Sie werden als Alterserscheinung der BM angesehen [12]. Kommen sie gehäuft vor (>8), so können sie einen Krankheitswert besitzen. Dieser muss nicht AMD-spezifisch sein. Auch im Rahmen von Netzhautdystrophien oder nach seröser Netzhautabhebung können hD auftreten. Aus hD können sich wD entwickeln, die dann ein erheblich erhöhtes Risiko für die Entwicklung von AMD-Spätstadien besitzen. Auch im Rahmen der „primären GA“ (ohne das Auftreten wD) ist neben Pigmentverschiebungen auch das Vorhandensein multipler hD charakteristisch [13]. Interessanterweise konnte kürzlich gezeigt werden, dass Patienten mit multiplen hD im Gegensatz zu allen anderen Formen der AMD nicht mit den beiden genetischen Haupt-AMD-Risikoloci in CFH und ARMS2/HTRA1 assoziiert sind. Im Rahmen einer chronischen Entzündungsreaktion (z. B. genetisch bedingt) könnten hD eine Triggerfunktion für die Entwicklung von wD besitzen (■ **Abb. 1**).

Basale lineare Ablagerungen stellen histologisch einen spezifischen AMD-Marker dar

Altersbedingte Veränderungen der Bruch-Membran führen zu einer Verdickung mit Einlagerung von kalkhaltigem und lipidreichem Material

Hauptkennzeichen einer AMD-Frühform ist das Vorhandensein von verschiedenartigen Drusen

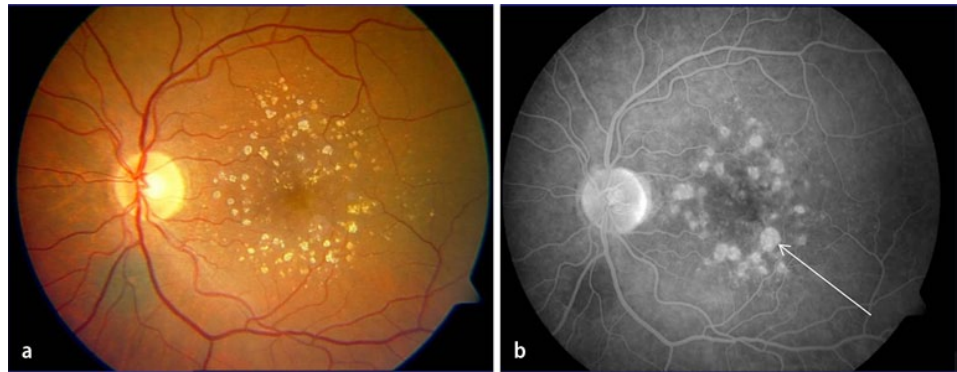
Kommen harte Drusen gehäuft vor, können sie einen Krankheitswert besitzen

Weiche Drusen können konfluieren, sich im Laufe der Zeit zurückbilden und verkalken

Retikuläre Drusen sind ein Risikofaktor für die Entwicklung einer geografischen Atrophie

Das retinale Pigmentepithel sorgt für die Ver- und Entsorgung der Retina und nimmt an wichtigen Stoffwechselprozessen teil

Lipofuszin besetzt im Alter über 70 Jahre ca. 20–33% des Gesamtvolumens der RPE-Zelle



**Abb. 2** **a** Fundusfarbfoto. **b** Frühphase der Fluoreszenzangiographie (FLA) einer 81-jährigen Patientin mit kalkifizierten Drusen. Die FLA zeigt Fensterdefekte (Pfeil), die Arealen geografischer Atrophie entsprechen

**Weiche Drusen.** WD sind extrazelluläre Ablagerungen, die sich zwischen der Basalmembran der RPE-Zelle und der inneren kollagenen Schicht der BM ansammeln. Diese Ablagerungen verursachen eine Störung der Ver- und Entsorgung der RPE-Zelle über die Chorioidea [12]. Neben dem Nachweis verschiedenartiger Lipide und Proteine konnten unterschiedliche Entzündungskomponenten, insbesondere auch Komponenten der Komplementkaskade in unterschiedlichen Drusenphänotypen nachgewiesen werden [14]. WD können konfluieren, sich im Laufe der Zeit zurückbilden und verkalken. Dabei hinterlassen sie meist depigmentierte Fundusareale ([13], **Abb. 2**) In der Fundusautofluoreszenz (AF) zeigt sich in diesen Bereichen ein stark vermindertes oder fehlendes Signal, bedingt durch den Verlust der pigmentierten, lipofuszinreichen RPE-Zellschicht (**Abb. 3, 4**).

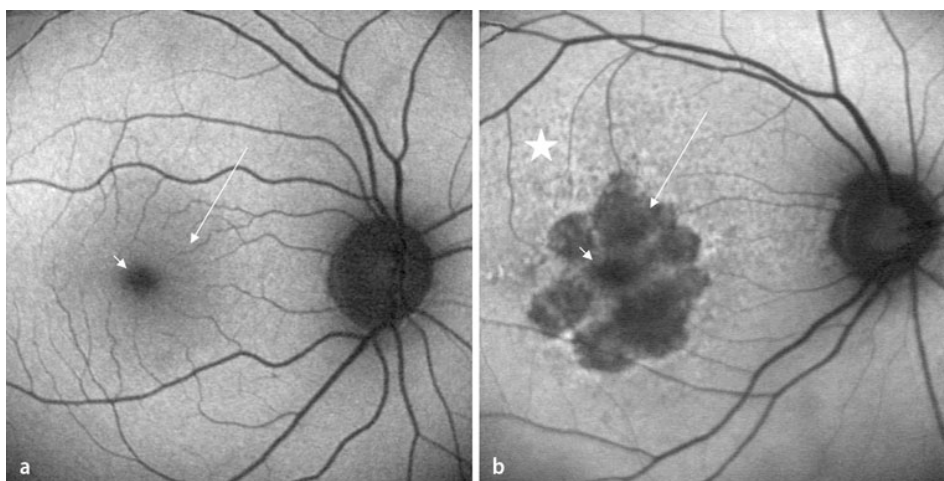
**Retikuläre Drusen.** Retikuläre Drusen (rD; auch als „retikuläre Pseudodrusen“ bezeichnet) kommen vergleichsweise häufig bei Frauen vor [15]. Sie wurden initial als Zeichen einer chorioidalen Perfusionsstörung interpretiert. Kürzlich konnten rD als Risikofaktor für die Entwicklung einer GA identifiziert werden. RD kommen in mehr als 60% aller Augen mit GA vor. Sie bergen ein vergleichbar hohes Risiko für die Entwicklung einer exsudativen AMD. Am besten darstellbar sind rD in der Nahinfrarotreflexions- und in Fundus-AF-Aufnahmen (**Abb. 3b**) Hier kommen sie am deutlichsten im temporal oberen Quadranten zur Ausbildung [15]. Mithilfe von Spectral-Domain (SD)-optischer Kohärenztomographie (OCT)-Untersuchungen konnte im Bereich von rD granuläres hyperreflexives Material zwischen RPE und der Grenze zwischen Innen- und Außensegmenten der Photorezeptoren nachgewiesen werden. RD werden daher auch als subretinale drusenoiden Ablagerungen bezeichnet.

### Retinales Pigmentepithel

Das RPE sorgt als einreihige, nichtteilungsfähige Zellschicht für die Ver- und Entsorgung der Retina und nimmt an wichtigen Stoffwechselprozessen wie dem Sehzzyklus teil. Ferner schützt es durch seine hohe enzymatische Kapazität vor oxidativen Schäden und vermittelt die äußere Blut-Netzhaut-Schranke. Der hohe Gehalt an Melaningranula im apikalen Bereich der Zelle sorgt zudem für die Absorption von kurzwelligem Licht. Im Bereich der Makula besitzen diese Zellen einen relativ kleineren Durchmesser, einen erhöhten Gehalt an schützendem Melanin und erhöhte Enzymaktivitäten. Hier müssen die Zellen eine relativ größere Zahl an Photorezeptoraußensegmenten phagozytieren und verstoffwechseln [16].

### Lipofuszin

Mit zunehmendem Alter kommt es insbesondere im Bereich der Makula zur zunehmenden Ablagerung unvollständig abgebauter Stoffwechselprodukte innerhalb der RPE-Zelle. Das auch als Alterspigment bezeichnete Lipofuszin stellt ein inhomogenes Substanzgemisch aus oxidativ veränderten Proteinen und Lipiden dar, das sich im lysosomalen Zellsystem anhäuft. Lipofuszin besetzt im Alter über 70 Jahre ca. 20–33% des Gesamtvolumens der RPE-Zelle. Lipofuszin sendet nach Anregung mit kurzwelligem Licht eine typische orange-gelbe Autofluoreszenz aus. Als eine wichtige Quelle dieser Autofluoreszenz gelten sog. Bisretinoide, die für das Lipofuszin der RPE-Zelle charakteristisch sind. Ein sehr gut charakterisiertes Bisretinoid ist das N-Retinylden-N-Retinyethanolamin (A2E), das als



**Abb. 3** ▲ **a** Das Fundusautofluoreszenz (AF)-Bild einer 44-jährigen weiblichen Normalperson (rechtes Auge) zeigt eine Verminderung der AF im Foveabereich (*kurzer Pfeil*) bedingt durch Absorption von makulärem Pigment (MP). Eine größere Zone verminderter AF im Bereich der Makula (*langer Pfeil*) entspricht der Absorption durch Melanin im retinalen Pigmentepithel (RPE). MP und RPE-Melanin stellen wichtige Schutzmechanismen der zentralen Netzhaut vor oxidativer Schädigung dar. **b** Die Fundus-AF-Aufnahme zeigt die zentrale Netzhaut einer 79-jährigen Patientin mit fortgeschrittener geografischer Atrophie (GA, rechtes Auge). Der zentrale Visus ist bei erhaltener fovealer Funktion 1,0. Schützendes MP (*kurzer Pfeil*) könnte die fovealen RPE-Zellen vor einem frühen Untergang bewahrt haben. Perifoveolär zeigt sich eine typische hufeisenförmige GA-Konfiguration (*langer Pfeil*), die den Bereich des höchsten RPE-Lipofuszingehalts abbildet. Nebenbefundlich finden sich typische retikuläre Drusen im Bereich noch intakter Netzhautstrukturen (*Stern*)

Zwischenprodukt im Sehzyklus entstehen kann (■ **Abb. 5**). A2E und andere Bisretinoide besitzen detergenzienartige Eigenschaften. Zudem soll A2E die Funktion lysosomaler Enzyme in der RPE-Zelle direkt beeinträchtigen und fotooxidative Eigenschaften besitzen. Für Photooxidationsprodukte von A2E konnten kürzlich komplementaktivierende Eigenschaften nachgewiesen werden [17]. Damit scheinen einige Bestandteile von Lipofuszin als Trigger für eine chronische Entzündungsreaktion zu wirken (Zusammenfassung in ■ **Abb. 1**).

Die stärkste Ablagerung von Lipofuszin findet in der zentralen Netzhaut statt. Grob entspricht die Verteilung von Lipofuszin hier der Verteilung der Netzhautstäbchen [18]. Interessanterweise besitzen foveoläre RPE-Zellen einen relativ geringeren Gehalt an Lipofuszin. Ob schützendes makuläres Pigment oder die relativ langsamere Regenerationszeit foveolärer Zapfen (im Gegensatz zu Stäbchen) den fovealen Abfall des RPE-Lipofuszingehalts erklären könnten, wird diskutiert. Beim Rhesusaffen konnte nachgewiesen werden, dass die Anzahl der fovealen zapfenabhängigen RPE-Phagosomen deutlich geringer ist als die der extrafovealen Phagosomen. Dies könnte auf eine geringere Lipofuszinbildung in der RPE-Zelle unterhalb zentraler Zapfen hinweisen [19].

## Geografische Atrophie

Als GA wird das Spätstadium der trockenen AMD-Verlaufsform bezeichnet. Diese Form verläuft im Gegensatz zur feuchten Form schleichend. Häufig entstehen GA-Areale nach Verkalkung und Regression weicher Drusen [12]. Hier wird eine drusenbedingte Ernährungsstörung des RPE als Ursache für die Entstehung der GA angenommen.

Eine GA kann aber auch ohne weiche Drusen „primär“ auftreten [13]. Typischerweise beginnt hier der Verlust retinaler Pigmentepithelzellen perifoveal, häufig im temporalen Bereich (■ **Abb. 4**). Die GA beginnt damit im Bereich der höchsten LipofuszinKonzentration in der RPE-Zellschicht (ca. 7–15° von der Fovea entfernt; [20]). Häufig finden sich multifokale Läsionen, die eine auffällige Symmetrie zwischen Partneraugen aufweisen können. GA-Areale vergrößern sich mit der Zeit mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten. Initial bleibt die Fovea häufig ausgespart. Schützendes makuläres Pigment, eine hohe antioxidative Kapazität und ein geringerer Lipofuszingehalt der RPE-Zelle im Bereich der Fovea sind mögliche Erklärungen.

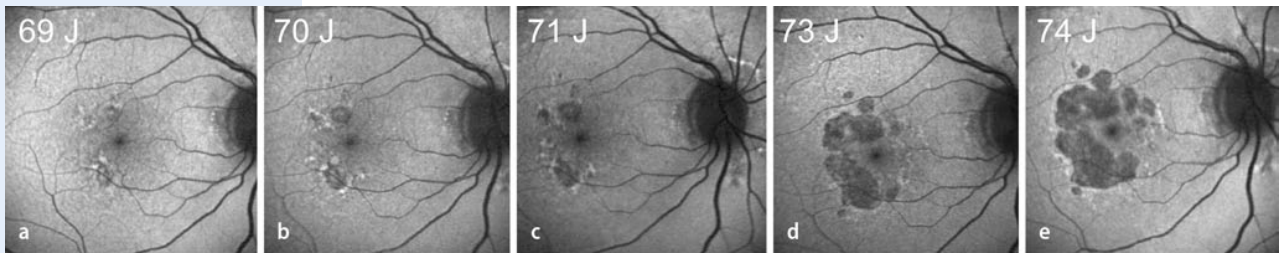
Einige Bestandteile von Lipofuszin scheinen als Trigger für eine chronische Entzündungsreaktion zu wirken

Die stärkste Ablagerung von Lipofuszin findet in der zentralen Netzhaut statt

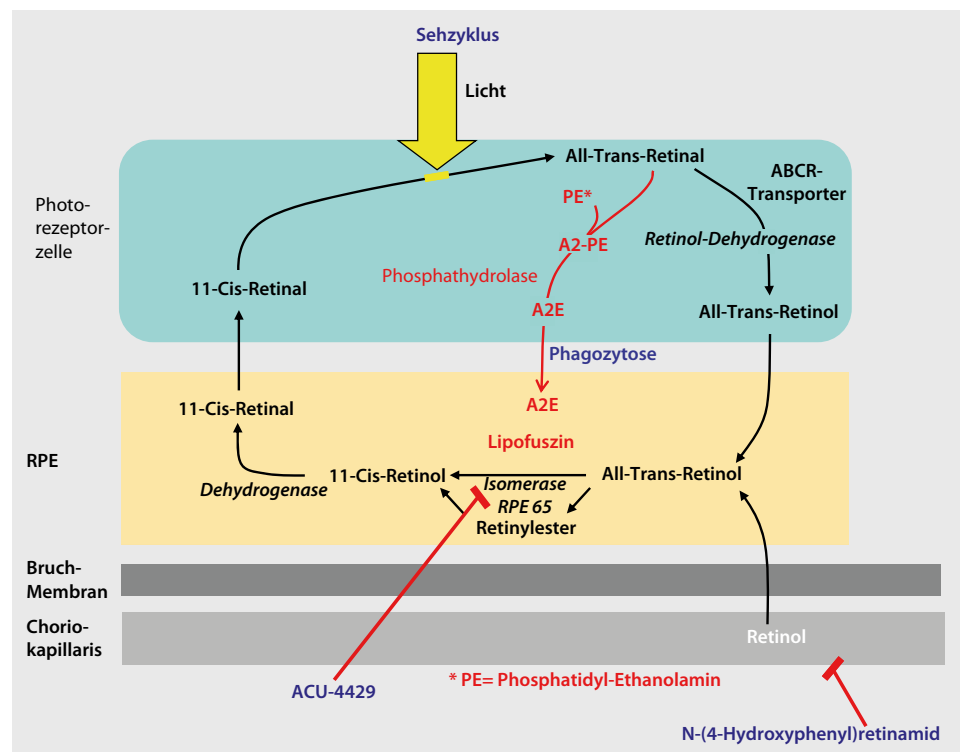
Häufig entstehen GA-Areale nach Verkalkung und Regression weicher Drusen

GA-Areale vergrößern sich mit der Zeit mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten





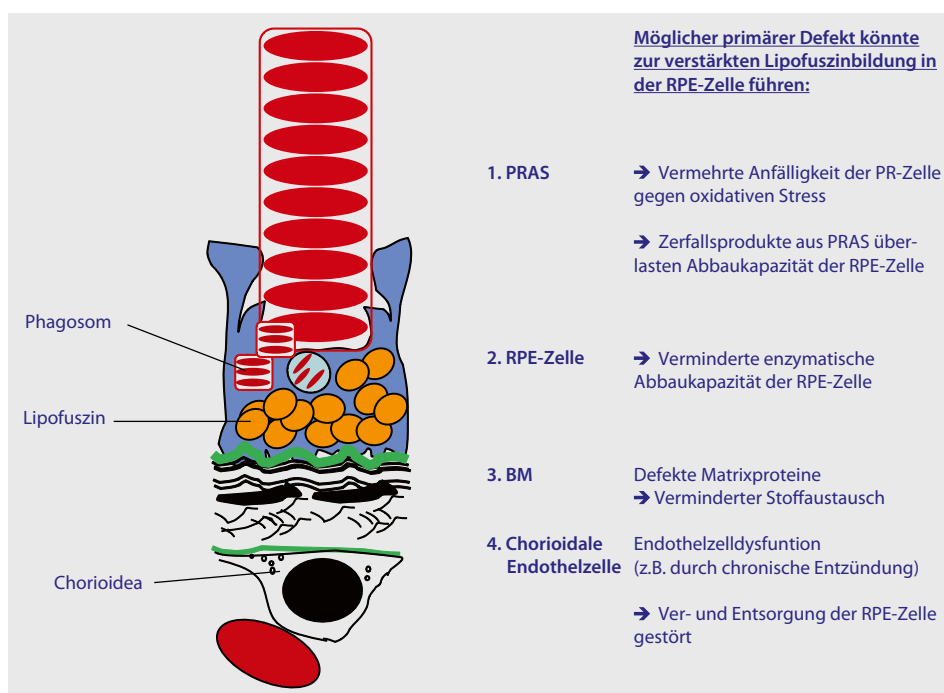
**Abb. 4** ▲ a–e Fundusautofluoreszenz-Verlaufskontrolle einer initial 69-jährigen Patienten mit geografischer Atrophie (GA) über einen Zeitraum von 5 Jahren. Diese typische GA beginnt temporal der Fovea und breitet sich hufeisenförmig perifoveal aus. Die foveale Funktion blieb über den Beobachtungszeitraum von 5 Jahren stabil



**Abb. 5** ▲ Schematische Darstellung des Sehzyklus. Als Seitenweg (rot) ist die Entstehung von N-Retinylden-N-Retinylolethanolamin (A2E) aus All-Trans-Retinal und Phosphatidyl-Ethanolamin in der Photorezeptorzelle dargestellt. A2E wird vermutlich durch Phagozytose in die RPE-Zelle aufgenommen und lagert sich hier im Substanzgemisch Lipofuszin ab. Eine Hemmung des Sehzyklus führt zu einer verminderten Bildung von RPE-Lipofuszin. Das oral einzunehmende N-(4-Hydroxyphenyl)retinamid (Fenretinid) blockiert die Aufnahme von Retinol aus der Chorioidea in die RPE-Zelle, indem es kompetitiv an retinolbindendes Protein bindet. Der Visual-Cycle-Modulator ACU-4429 dagegen hemmt die Sehzyklus-Isomerase RPE 65 direkt und verlangsamt damit die Produktion von Lipofuszin im Sehzyklus

Histologisch lässt sich im Bereich der GA ein Verlust des RPE, der Photorezeptoren sowie der Choriokapillaris nachweisen

Histologisch lässt sich im Bereich der GA ein Verlust des RPE, der Photorezeptoren sowie der Choriokapillaris nachweisen [13]. Der Untergang des RPE könnte zum einen primär durch einen (z. B. enzymatischen) Defekt der RPE-Zelle mit nachfolgender Degeneration der Photorezeptoren und Choriokapillaris erfolgen. Möglich wäre auch eine sekundäre RPE-Zelldegeneration als Folge einer defekten Photorezeptorzelle mit einem erhöhten Umsatz krankhaft veränderter Photorezeptoraufensegmente (PRAS) und sekundär verstärkter Lipofuszineinlagerung in die RPE-Zelle. Andererseits könnte eine sekundäre RPE-Zelldegeneration auf eine chronische Entzündungsreaktion im Bereich der Bruch-Membran und Chorioidea mit sekundärer Störung der Ver- und Entsorgung der RPE-Zelle folgen (Zusammenfassung in [Abb. 6](#)).



**Abb. 6** ▲ Mögliche primäre Ursachen, die zu einem Untergang der retinalen Pigmentepithelzelle durch verstärkte intrazelluläre Lipofuszinbildung führen könnten. *PRAS* Photorezeptoraußensegment, *PR-Zelle* Photorezeptorzelle, *RPE* retinales Pigmentepithel, *BM* Bruch-Membran

### Fundusautofluoreszenz bei geografischer Atrophie

Zur genauen Dokumentation, Verlaufskontrolle und ggf. auch zum Monitoring im Rahmen interventioneller Studien ist eine präzise Messmethode der Ausdehnung der GA von entscheidender Bedeutung. Als Goldstandard hat sich hier in den vergangenen Jahren die Fundus-AF mit dem konfokalen Scanning-Laser-Ophthalmoskop herausgestellt. Mithilfe dieser Methode lässt sich nichtinvasiv die Schicht lipofuszinbeladener RPE-Zellen am okulären Fundus darstellen [20]. Da im Bereich der GA diese AF fehlt, lässt sich eine klare Abgrenzung zwischen der Zone fehlender RPE-Zellen und lipofuszinüberladener Umgebung darstellen (■ **Abb. 3, 4**). Mit halbautomatischen Messverfahren lassen sich die GA-Areale äußerst präzise und gut reproduzierbar quantifizieren. Mithilfe der modernen SD-OCT lässt sich das Fortschreiten der GA in einer weiteren Ebene darstellen. Dank spezieller Eye-Tracking-Systeme lässt sich der fortschreitende Verlust der RPE-Zell- und Photorezeptorschicht im Randbereich der GA im zeitlichen Verlauf erfassen [21].

### Ansätze zur Behandlung der trockenen altersabhängigen Makuladegeneration

Die genaue Ursache für die Entstehung einer GA ist nach wie vor ungeklärt. Ein möglicher therapeutischer Ansatz zur Behandlung der GA beruht daher auf Hypothesen. Die Verfechter der primär durch Lipofuszin ausgelösten GA setzen auf therapeutische Ansätze, die eine Ansammlung von Lipofuszin in der RPE-Zelle vermindern. Das Präparat Fenretinid [N-(4-Hydroxyphenyl)retinamid] wurde bereits in einer Phase-2-Studie bei GA getestet. Dieser oral einzunehmende Vitamin-A-Antagonist vermindert spezifisch den Serum-Vitamin-A-Spiegel durch kompetitive Bindung an retinolbindendes Protein (RBP) und lässt damit sekundär über eine Hemmung des Sehzyklus weniger Lipofuszin in der RPE-Zelle entstehen (■ **Abb. 5**). Eine Zwischenauswertung hat im Jahr 2009 eine langsamere Progression (45%ige Reduktion der medianen Wachstumsrate der Läsion) der GA im Vergleich zur unbehandelten Kontrollgruppe zeigen können. Ferner wurde bekannt gegeben, dass Fenretinid das Auftreten von chorioidalen Neovaskularisationen bei Patienten mit GA um den Faktor 2 reduziert. Einen ähnlichen Wirkmechanismus verfolgt die Substanzgruppe der „visual cycle modulators“ (VCM), die direkt in den Sehzyklus eingreifen. Im Mausmodell konnte das kleine Mole-

Goldstandard ist die Fundusautofluoreszenz mit dem konfokalen Scanning-Laser-Ophthalmoskop

Fenretinid vermindert die Ansammlung von Lipofuszin in der RPE-Zelle

Andere therapeutische Ansätze verfolgen eine gezielte Entzündungshemmung

Andere Ansätze zielen auf eine Hemmung anderer Komponenten der Komplementkaskade

Ein weiterer Angriffspunkt zielt auf eine neurodegenerative Komponente als Ursache der trockenen AMD

Der genaue klinische Befund ist für die Anpassung der Lesehilfe von großer Bedeutung

Da Patienten mit trockener AMD häufig über eine verminderte Kontrastsehschärfe klagen, ist eine optimale Beleuchtung wichtig

kül ACU-4429 die Akkumulation von A2-E durch eine Hemmung der Sehzyklus-Isomerase RPE65 vermindern (■ **Abb. 5**). Eine dosisabhängige Hemmung des Sehzyklus konnte für diese Substanz bereits bei Patienten mit GA nachgewiesen werden. Ob diese Substanz tatsächlich das Fortschreiten einer GA vermindern kann, ist Gegenstand weiterer Studien.

Als Ursache für die Entwicklung der AMD gilt bei einer großen Anzahl der Patienten eine angeborene fehlerhafte Entzündungsregulation (z. B. Defekte im CFH, s. oben). Andere therapeutische Ansätze verfolgen daher eine gezielte Entzündungshemmung. Zu diesem Ansatz gehört POT-4 (Potential Pharmaceuticals, Louisville, KY/Alcon Research Ltd., Fort Worth, TX), ein zyklisches Peptid, das reversibel an die zentrale Komplementkomponente C3 bindet. Die proteolytische Kaskade, die über einen Membranangriffskomplex zur Zellyse führt wird damit abgeschwächt. Bei neovaskulärer AMD wurde POT-4 bereits auf eine mögliche Verlängerung einer Ranibizumab-Wirkung getestet. Studien zur Wirkungserprobung bei trockener AMD sind in der Planung. Andere Ansätze zielen auf eine Hemmung anderer Komponenten der Komplementkaskade wie dem Komplementprotein C5 [z. B. der monoklonale Antikörper Eculizumab (SOLIRIS, Alexion Pharmaceuticals, Cheshire, CT) oder das monoklonale Antikörper-Fab-Fragment FCFD4514S (Genentech/Roche) gegen Faktor D]. Dabei werden sowohl intravitreale als auch systemische Verabreichungswege verfolgt.

Ein weiterer therapeutischer Angriffspunkt zielt auf eine mögliche neurodegenerative Komponente als Ursache der trockenen AMD. Der ziliäre neurotrophe Faktor (CNTF/NT-501) hat sich im Tiermodell als Hemmer der Photorezeptorapoptose herausgestellt. In einer Phase-II-Studie zur Therapie der GA zeigte sich in der Behandlungsgruppe eine signifikante Stabilisierung der Sehschärfe und Zunahme der Netzhautdicke. Als eine weitere möglicherweise neuroprotektiv wirksame Substanz wurde der selektive Serotonin-1A-Rezeptoragonist Tandospiroin in topischer Applikation bei Patienten mit GA getestet. Auch der aus der Glaukomtherapie bekannte Wirkstoff Brimonidin (Allergan, Irvine, CA) befindet sich bereits als intravitreales Implantat in der Erprobungsphase. Brimonidin soll neurotrophe Faktoren stimulieren.

## Vergößernde Sehhilfen

Für die meisten Patienten mit fortgeschrittener trockener AMD ist der **Verlust der Lesefähigkeit** die schwerwiegendste Beeinträchtigung im Alltag. Zur Verbesserung der Lesefähigkeit steht je nach Vergrößerungsbedarf eine große Palette an optischen und elektronischen Sehhilfen zur individuellen Anpassung zur Verfügung. Von entscheidender Bedeutung sind hier Motivation und Lesewunsch des Patienten. Bei der Anpassung muss berücksichtigt werden, dass die angegebene zentrale Sehschärfe häufig nicht die tatsächliche Beeinträchtigung des Patienten widerspiegelt. Selbst bei fortgeschrittener GA kann bei fovealer Aussparung die zentrale Sehschärfe unbeeinträchtigt sein. Für ein flüssiges Lesen muss bedacht werden, dass ein Lesegesichtsfeld von mindestens  $4 \times 2^\circ$  benötigt wird. Daher ist der genaue klinische Befund für die Anpassung der Lesehilfe von großer Bedeutung.

Die Sehhilfen müssen auf den individuellen Bedarf angepasst werden. Für zu Hause stehen z. B. spezielle Standleuchtlupen oder Bildschirmlesegeräte zur Auswahl. Für unterwegs eignen sich Aufstecklupen, Handleuchtlupen und portable elektronische Lesegeräte. Da Patienten mit trockener AMD häufig über eine verminderte Kontrastsehschärfe klagen, ist eine optimale Beleuchtung wichtig. Diese ist in vielen Lupensystemen bereits integriert. Durch die Anpassung bedarfsorientierter Sehhilfen ist es vielen Patienten auch mit bereits fortgeschrittenen Befunden möglich, eine eigenständige Lebensführung fortzusetzen.

## Fazit für die Praxis

- Die trockene AMD ist eine komplexe Erkrankung mit multifaktorieller Ätiologie. Je nach Ursache führen vermutlich unterschiedliche Mechanismen zu einem ähnlichen klinischen Phänotyp.
- Der typische AMD-Phänotyp ist durch retinale und chorioidale Zelldegenerationen mit Ablagerungen von intra- und extrazellulären Stoffwechselprodukten gekennzeichnet. Derzeitige Forschungserkenntnisse interpretieren diese klinischen und histologischen Veränderungen als Folge einer chronischen Entzündungsreaktion, als Zeichen einer Neurodegeneration oder als Funktionsstörung spezifischer Enzyme und Proteine im Bereich der zentralen Netzhaut.

- Bei komplexen Erkrankungen wie der AMD wird es zukünftig erforderlich sein, die genaue Krankheitsätiologie individuell aufzuschlüsseln, um gezielter in das Krankheitsgeschehen einzugreifen zu können.

## Korrespondenzadresse



**Dr. C.N. von Strachwitz**  
AugenCentrum Südwest  
Hauptstr. 4, 70563 Stuttgart  
strachwitz@augencentrum-suedwest.de

**Interessenkonflikt.** Die korrespondierende Autorin gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

- Friedman DS, O'Colmain BJ, Munoz B et al (2004) Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol* 122:564–572
- Rudnicka AR, Jarrar Z, Wormald R et al (2012) Age and gender variations in age-related macular degeneration prevalence in populations of European ancestry: a meta-analysis. *Ophthalmology* 119:571–580
- Seddon JM, Cote J, Page WF et al (2005) The US twin study of age-related macular degeneration: relative roles of genetic and environmental influences. *Arch Ophthalmol* 123:321–327
- Evans JR (2006) Antioxidant vitamin and mineral supplements for slowing the progression of age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev*:CD000254
- Thakkinian A, Han P, McEvoy M et al (2006) Systematic review and meta-analysis of the association between complement factor H Y402H polymorphisms and age-related macular degeneration. *Hum Mol Genet* 15:2784–2790
- Fritsche LG, Lauer N, Hartmann A et al (2010) An imbalance of human complement regulatory proteins CFHR1, CFHR3 and factor H influences risk for age-related macular degeneration (AMD). *Hum Mol Genet* 19:4694–4704
- Fritsche LG, Loenhardt T, Janssen A et al (2008) Age-related macular degeneration is associated with an unstable ARMS2 (LOC387715) mRNA. *Nat Genet* 40:892–896
- Rivera A, Fisher SA, Fritsche LG et al (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* 14:3227–3236
- Thornton J, Edwards R, Mitchell P et al (2005) Smoking and age-related macular degeneration: a review of association. *Eye (Lond)* 19:935–944
- Hammond BR Jr, Ciulla TA, Snodderly DM (2002) Macular pigment density is reduced in obese subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 43:47–50
- Feeney-Burns L, Ellersieck MR (1985) Age-related changes in the ultrastructure of Bruch's membrane. *Am J Ophthalmol* 100:686–697
- Sarks JP, Sarks SH, Killingsworth MC (1994) Evolution of soft drusen in age-related macular degeneration. *Eye (Lond)* 8(Pt 3):269–283
- Sarks JP, Sarks SH, Killingsworth MC (1988) Evolution of geographic atrophy of the retinal pigment epithelium. *Eye (Lond)* 2(Pt 5):552–577
- Mullins RF, Russell SR, Anderson DH et al (2000) Drusen associated with aging and age-related macular degeneration contain proteins common to extracellular deposits associated with atherosclerosis, elastosis, amyloidosis, and dense deposit disease. *FASEB J* 14:835–846
- Arnold JJ, Sarks SH, Killingsworth MC et al (1995) Reticular pseudodrusen. A risk factor in age-related maculopathy. *Retina* 15:183–191
- Boulton M, Docchio F, Dayhaw-Barker P et al (1990) Age-related changes in the morphology, absorption and fluorescence of melanosomes and lipofuscin granules of the retinal pigment epithelium. *Vision Res* 30:1291–1303
- Zhou J, Kim SR, Westlund BS et al (2009) Complement activation by bisretinoid constituents of RPE lipofuscin. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 50:1392–1399
- Curcio CA (2001) Photoreceptor topography in ageing and age-related maculopathy. *Eye (Lond)* 15:376–383
- Anderson DH, Fisher SK, Erickson PA et al (1980) Rod and cone disc shedding in the rhesus monkey retina: a quantitative study. *Exp Eye Res* 30:559–574
- Delori FC, Dorey CK, Staurengi G et al (1995) In vivo fluorescence of the ocular fundus exhibits retinal pigment epithelium lipofuscin characteristics. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 36:718–729
- Fleckenstein M, Schmitz-Valckenberg S, Adrion C et al (2010) Tracking progression with spectral-domain optical coherence tomography in geographic atrophy caused by age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 51:3846–3852