



## ALTERSKORRELIERTE MAKULADEGENERATION

# «Je genauer ich hinschaue, desto schlechter sehe ich»

M. Landolt, Winterthur

Die alterskorrelierte Makuladegeneration (AMD) ist die häufigste Ursache des Verlusts der Lesefähigkeit bei über 50-Jährigen. Obwohl eine Reihe von Behandlungs- und Rehabilitations-Möglichkeiten zur Verfügung steht, stellt die AMD weiterhin ein grosses therapeutisches Problem dar. Lediglich ausgewählte, im Spontanverlauf besonders aggressive Formen können – rechtzeitig erkannt – behandelt werden. Sinnvoll ist die Sekundärprophylaxe mit Antioxidantien und die frühzeitige «Low-vision»-Beratung.

**L**eseschwierigkeiten und zentrale Gesichtsfeldverzerungen können auf eine alterskorrelierte Makuladegeneration (AMD) hinweisen. Typischerweise treten dabei Symptome auf wie Skotome («alles was ich genau anschauen will, sehe ich nicht, ich kann keinen Text mehr lesen») und Metamorphopsien («das Bild ist verzerrt, die Linien sind verzogen») (Abb. 1). Ein Patientenselbsttest ist mit dem Amsler-Netz (Abb. 2) möglich. Werden die Sehstörungen dadurch bestätigt, so ist eine genauere Abklärung beim Augenarzt angezeigt.

Epidemiologische Daten zeigen sowohl für die frühe als auch für die späte AMD eine exponentielle Zunahme nach dem 70. Altersjahr. Die kumulative Fünfjahresinzidenz beträgt für die frühe AMD 4% bis zum 75. Altersjahr, 18% ab dem 75. Altersjahr, für die späte AMD 0,5% bis zum 75. Altersjahr und 2,4% ab dem 75. Altersjahr. In den nächsten Jahrzehnten ist durch die demographische Entwicklung mit einem raschen Anstieg der diagnostizierten Fälle von AMD zu rechnen [1].

Es konnte gezeigt werden, dass prädisponierende Gene aber auch Umweltfaktoren – darunter insbesondere das Rauchen – bei der AMD eine Rolle spielen. Athero-

sklerose, Hypertonie oder Diabetes mellitus, welche in der betroffenen Population überproportional häufig sind, können den Verlauf einer AMD ungünstig beeinflussen, eine eindeutige Korrelation mit der AMD konnte jedoch nicht gefunden werden.

Als wichtiger okulärer Risikofaktor gilt die Kataraktextraktion. Patienten mit früher AMD haben am operierten Auge ein sehr viel höheres Risiko für die Ausbildung einer subretinalen Neovaskularisation. Daher sollte bei diesen Patienten eher ein konservatives Vorgehen empfohlen werden. Weiter besteht eine starke Korrelation zwischen intraokularer Blutung bei AMD und medikamentöser Antikoagulation, nicht jedoch der Thrombozytenaggregationshemmung.



**Dr. med.  
Martin Landolt**  
E-Mail:  
martin.landolt@ksw.ch

### Welche pathophysiologischen Veränderungen führen zu AMD?

Die Makula und ihr Zentrum (die Foveola) ist das leistungsfähigste sensorische Organ zur räumlich differenzierenden Wahrnehmung und Objekterkennung. Durch die normale Alterung finden sich vielfältige Veränderungen auf molekularer und zellulärer Ebene im Bereich der Photorezeptoren und Pigmentepithelzellen der Netzhaut, der Bruch'schen Membran und der Choriokapillaris der Aderhaut.

Eine AMD liegt vor, wenn eine oder mehrere der folgenden Veränderungen der Makula erkennbar sind: im Frühstadium Drusen und Pigmentverschiebungen, im Spätstadium geographische Atrophie oder choroidale Neovaskularisation, RPE-Abhebung und disziforme Narbe (Abb. 3). Das retinale Pigmentepithel (RPE) scheint eine Schlüsselrolle zu spielen.

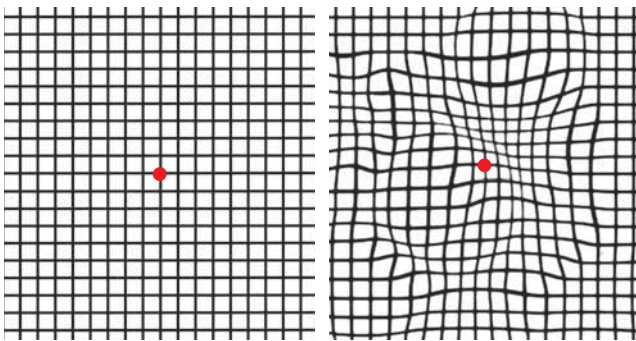


Klimazonen: Die Hochgebirge über den Organismus der sanftere und die Höhenlagen der sanftere und die Höhenlagen der sanftere...  
 id und tieferen Mittelgebirge dagegen...  
 er behauptet...  
 ung wächst...  
 reiz, dann...  
 hr Klimareize...  
 hr Aufwand bei der Anpassung ab...  
 An der See wirkt als starker Reiz die jeder Jahreszeit lang andauernd



Fotos: Landolt

► Abb. 1: Typische Symptome für eine AMD sind Skotome (links) und Metamorphopsien (rechts).



► Abb. 2: Normales Blickfeld (links) und pathologische Metamorphopsien (rechts) beim Test mit dem Amsler-Netz

**Frühstadien der AMD**

**Retinales Pigmentepithel (RPE) mit Pigmentverschiebungen:** Das RPE ist eine einlagige, polarisierte, postmitotische Zellschicht zwischen Bruch'scher Membran und neurosensorischer Netzhaut. Eine RPE-Zelle umgibt apikal viele 100 Photorezeptor-Aussensegmente, ist beteiligt an deren Stoffwechsel (insbesondere Vitamin A), synthetisiert Melanin zur Lichtabsorption und phagozytiert täglich mehrere 1000 verbrauchte Membranscheibchen dieser Zellen. Als Nebenprodukt aus inkompletem Abbau akkumuliert das gelblich-bräunliche, autofluoreszente Lipofuszin in den RPE-Zellen. Dieses ist ein Biomarker für zelluläre Alterung und Index für die kumulative oxidative Schädigung und kann zu frühzeitigem Zelltod führen. Benachbarte RPE-Zellen proliferieren und umgeben die atrophischen Zonen aufgrund der Phagozytose von Melanin und Lipofuszin mit einem Pigmentsaum, es entstehen charakteristische Pigmentverschiebungen.

**Bruch'sche Membran mit Drusen:** Die Bruch'sche Membran als bindegewebige Grenzschicht zwischen RPE und Choriokapillaris erfährt im Verlauf des Lebens eine kontinuierliche Verdickung mit zunehmender Quervernetzung der kollagenen und Kalzifikation der elastischen Anteile.

Die Bruch'sche Membran entwickelt die charakteristischen so genannten Drusen. Diese ersten ophthalmoskopisch sichtbaren Veränderungen einer frühen AMD sind runde, scharf begrenzte oder konfluierende, kleinere oder größere gelbliche Ablagerungen (Lipide, Glykoproteine und Proteine), die wahrscheinlich aus dem RPE stammen und zu einer Zunahme des Diffusionswiderstandes führen. Sie finden sich bei bis zu 80% aller Patienten über 60 Jahre meist makulär oder paramakulär und sind keineswegs spezifisch für die AMD.

Die oben erwähnten Veränderungen beeinträchtigen das Sehvermögen in nur geringem Masse (verzögerte Dunkeladaptation oder Leseschwierigkeiten bei schwacher Beleuchtung), sind jedoch Vorstufen der Entstehung einer späten AMD. Lediglich bei 10% wird im Verlauf eine schwere Beeinträchtigung der Sehfähigkeit eintreten.

**Spätstadien der AMD**

**«Feuchte» AMD mit choroidaler Neovaskularisationsmembran (CNV):** Diese entsteht durch Einsprossung neugebildeter Kapillaren mit umgebenden bindegewebigen Strukturen aus der Choriokapillaris durch die Bruch'sche Membran unter die RPE-Basalmembran (=okkulte CNV) oder durch das RPE unter die neurosensorische Netzhaut (=klassische CNV). Die Blut-Retina-Schranke ist zerstört und die äusseren Netzhautschichten gehen zu Grunde. Das Endstadium ist eine disziforme Narbe. Dabei kommt es zum nahezu vollständigen Verlust retinaler Strukturen. Selten kommt es zu massiven Blutungen subretinal oder auch in den Glaskörper v.a. bei Hypertonikern unter Antikoagulationstherapie. Etwa 4/5 der Patienten, welche die Lesefähigkeit durch AMD verlieren, leiden an dieser akuten bzw. subakuten Komplikation.

**«Trockene» AMD mit geographischer Atrophie:** Diese entsteht durch den flächigen Untergang von RPE-Zellen oftmals zuerst multifokal unter Aussparung der Fovea und ist ophthalmoskopisch als scharf begrenztes Areal mit in der Tiefe durchscheinenden grösseren Aderhautgefässen erkennbar. Die Areale dehnen sich mit der Zeit meist aus, konfluieren und beziehen die Fovea mit ein. Gefässneubildungen treten nicht auf und es kommt auch zu einer Regression der Drusen. Die Lesefähigkeit kann trotz erhaltener Fovea mit gutem Visus für Einzeloptotypen durch die tiefen angrenzenden Skotome bereits deutlich eingeschränkt sein. Wird schliesslich die Fovea miteinbezogen, ist nur noch eine exzentrische Fixation mit deutlich geringerem Visus möglich. Etwa 1/5 der Patienten, welche die Lesefähigkeit durch AMD verlieren, leiden an dieser Komplikation.





### Funktionsprüfungen der Makula

Das zum Lesen benutzte Netzhautareal umfasst nur wenige mm<sup>2</sup>, ist jedoch überproportional in der Sehrinde repräsentiert. Die zentralen 10°, die 2% des Gesichtsfeldes ausmachen, nehmen mehr als 50% der primären Sehrinde in Anspruch. Die Sehschärfe nimmt mit zunehmender Exzentrizität exponentiell ab. Für das Erkennen von Zeitungsdruck ist ein Auflösungsvermögen von 0,4, welches etwa innerhalb 4° erfüllt ist, notwendig. Zur Erfassung der Lesefähigkeit müssen sowohl die Sehschärfe in die Ferne mit vollem Refraktionsausgleich mit EinzeLOPTYPEN als auch in die Nähe mit Lesevisustafel geprüft werden.

Das Amsler-Netz ist für die Erfassung diskreter Störungen und für den Verlauf bei AMD sehr hilfreich. Der Patient selbst prüft jedes Auge einzeln und korrigiert in 30 cm Abstand von der Vorlage. Er fixiert den zentralen Netzpunkt und achtet auf Geraden, Quadratgröße, Ecken und verschwommene Stellen oder gewellte Linien. Bei stark herabgesetzter Sehschärfe oder stark exzentrischer Fixation kann das Amsler-Netz nicht verwendet werden.

### Was sieht der Augenarzt?

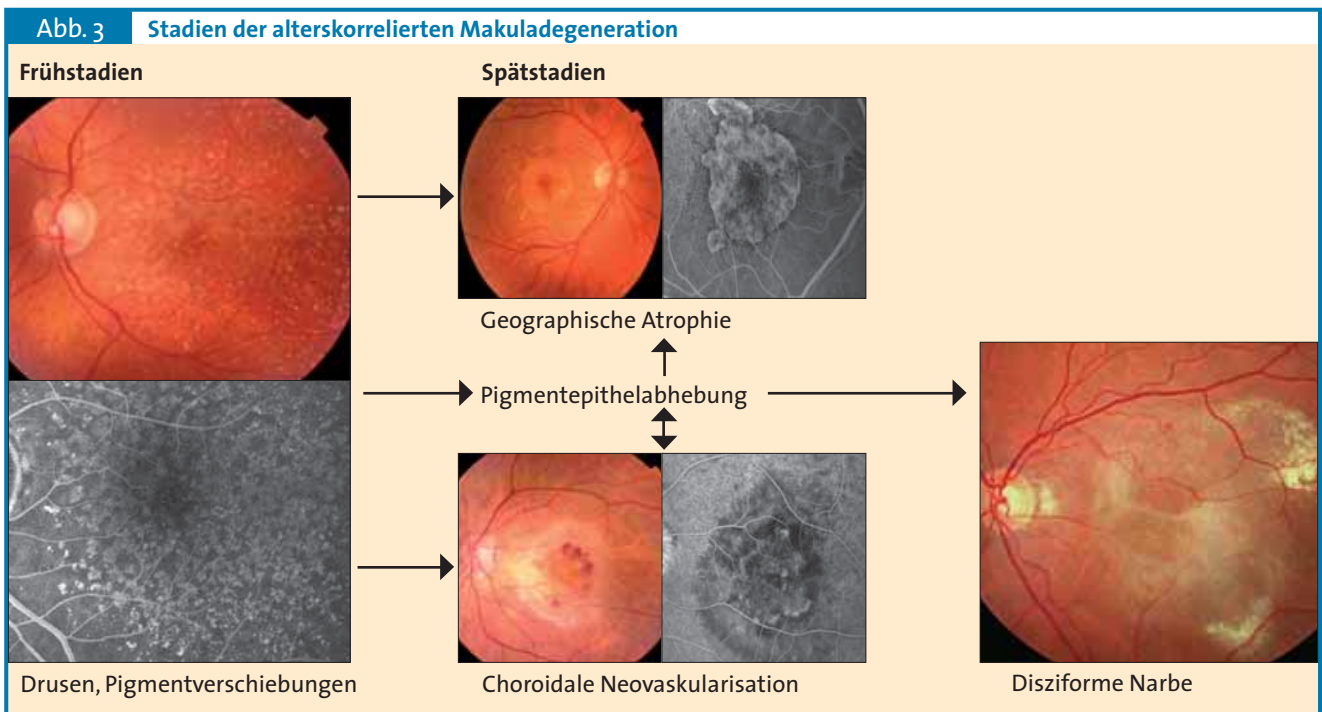
Symptome wie Metamorphopsien und Verschwommensehen sowie Befunde wie Ödeme, Exsudate und Blutungen wecken die Verdachtsdiagnose einer neovaskulären (feuchten) AMD. Die Fluoreszenzangiographie ermöglicht eine

präzise Diagnose und Überwachung der Therapie. Dazu wird ein fluoreszierender Farbstoff (Natriumfluorescein) intravenös injiziert und im Auge durch Blaulicht zur Fluoreszenz angeregt, welche über die Zeit aufgezeichnet wird. Gestützt auf das Resultat wird entschieden, ob eine CNV vorliegt, welchem Typ diese angehört und wo sie in Bezug zur Fovea lokalisiert ist. Nur die «feuchte» AMD (CNV) kann behandelt werden.

### Therapieverfahren

**Thermische Laserkoagulation:** Bei einer klassischen CNV mit Extrafoveolärer Lage (Minimalabstand des zentralen CNV-Randes 200 µm von der Foveola) ist eine flächige thermische Argonlaser-Koagulation indiziert. Dadurch konnte bei 1/3 bis 2/3 der Behandelten der Ausgangsvisus erhalten oder gebessert werden (im Gegensatz zu 20–25% beim Spontanverlauf) [2]. Bei der okkulten CNV konnte eine konfluierende Koagulation keine Verbesserung gegenüber dem Spontanverlauf erreichen.

**Photodynamische Therapie (PDT):** Bei einer CNV mit subfoveolärer Lage (bis unter die Foveola reichend) ist die photodynamische Therapie die Therapie der Wahl. Das beste Ansprechen auf die photodynamische Therapie findet sich bei einem klassischen Anteil von über 50% [3]. Meist sind mehrere Behandlungen im Abstand von jeweils drei Monaten notwendig, bis eine Vernarbung eintritt.





**Chirurgische Therapie:** Es ist nach wie vor ungeklärt, ob die Visusprognose bei einer subfovealen CNV nach chirurgischer Behandlung besser ist als nach konventioneller Laserkoagulation oder als im Spontanverlauf und welche Augen am ehesten profitieren. Bei der submakulären CNV-Extraktion haben die Patienten aus der Abnahme der Metamorphopsien und einer ruhigen exzentrischen Fixation einen Gewinn, der mittlere Visus von 0,1 kann jedoch nicht verbessert werden. Bei der Makulatranslokation lässt sich der Visus stabilisieren und manchmal sogar verbessern, Lesen und Fixation werden nach Verlagerung des Zentralskotoms wieder möglich.

**Pharmakologische Therapie:** Die kumulative oxidative Schädigung durch freie Radikale, welche durch die lebenslange Lichtexposition entstehen und die Membranlipide peroxidieren, wird als mögliche pathogenetische Ursache der AMD angesehen. Pharmakologische Therapien setzen deshalb in der Unterstützung der Schutzmechanismen an.

Zu den antioxidativen Substanzen zählen Vitamin C, E, Karotinoide und Flavonoide, und zum endogenen antioxidativen System gehören zahlreiche Enzyme, welche ernährungsabhängige Kofaktoren wie Kupfer und Zink enthalten sowie das makuläre Pigment Lutein und Zeaxanthin. In der «Age-related Eye Disease Study» (AREDS, [4]) wurde die Wirkung von entweder Placebo oder hohen Dosen von Vitamin C, E, Beta-Karotin und Zink oder einer Kombination auf das Fortschreiten der AMD untersucht. Die Nahrungsergänzungen bewirkten eine signifikant niedrigere Inzidenz von CNV in der Gruppe mit Antioxidantien und Zink; die Inzidenz einer geographischen Atrophie und die Drusen und RPE-Veränderungen wurden nicht beeinflusst.

Das Konzept der Antiangiogenese wurde für maligne Tumoren entwickelt. Auch die CNV beruht auf einem Ungleichgewicht von Wachstumsfaktoren. Der Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) spielt eine zentrale Rolle bei deren Entwicklung, die Blockade des VEGF kann die CNV-Bildung in Modellexperimenten hemmen. In der klinischen Entwicklung befinden sich ein VEGF-inhibierendes Oligonukleotid (Pegaptanib) und ein Antikörper-Fragment (RhuFab V2), die beide im Patiententest eine stabile oder verbesserte Sehschärfe zeigten.

### Vergrossernde Sehhilfen

Das zentrale Gesichtsfeld dient dem Lesen und Erkennen von Text und Bild. Der Verlust der Lesefähigkeit ist im Alltag von grosser Bedeutung für Ausbildung, Beruf und Lebensqualität. Das periphere Gesichtsfeld dient der räum-

### FAZIT FÜR DIE PRAXIS

Die AMD ist die häufigste Ursache für den Verlust der Lesefähigkeit bei den über 50-Jährigen. Eine die normale Alterung überschreitende AMD liegt vor, wenn Drusen und Pigmentverschiebungen (Frühform) respektive eine choroidale Neovaskularisation oder eine geographische Atrophie (Spätform) vorliegen. Diese können mit einfachen Screening-Tests wie Lesetexten oder Amsler-Netz erkannt werden. Das retinale Pigmentepithel (RPE) spielt in der Pathogenese der AMD wahrscheinlich eine Schlüsselrolle, die genauen Mechanismen sind aber noch unklar. Das wichtigste Instrument für eine präzise Diagnose und die Überwachung der Therapie ist die Fluoreszenzangiographie. Trotz grosser Fortschritte in Diagnostik und Therapie ist die Behandlung der AMD immer noch unbefriedigend. Es gibt lasertherapeutische, chirurgische und pharmakologische Therapieansätze. Nicht zu unterschätzen bleibt die Anpassung vergrössernder Lesehilfen, welche zur Erhaltung der Restfunktionen so früh wie möglich zur Verfügung gestellt werden sollten.

lichen Orientierung und Bewegungswahrnehmung. Diese bleibt dem AMD-Patienten zeitlebens erhalten, Patienten mit AMD werden nicht blind! Da bei exzentrischer (=nicht-foveolarer) Fixation nicht das gleiche Auflösungsvermögen erreicht wird, hilft hier eine vergrössernde Lesehilfe. Die Vergrösserung des Mindestgesichtsfeldes für Lesefähigkeit ist die Grundlage der Anpassung vergrössernder Lesehilfen. Auch mit der besten Versorgung bleibt aber das Lesen mühsam.

**Dr. med. Martin Landolt**  
Augenklinik, Kantonsspital Winterthur  
Brauerstrasse 15  
8401 Winterthur  
E-Mail: martin.landolt@ksw.ch

#### Literatur:

1. Risk factors for age-related macular degeneration: Pooled findings from three continents. *Ophthalmology* 2001; 108(4): 697–704.
2. Subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Guidelines for evaluation and treatment in the macular photocoagulation study. Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol* 1991; Sep; 109(9): 1242–57.
3. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials—TAP report. Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) Study Group. *Arch Ophthalmol* 1999; 117(10): 1329–45.
4. 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* 2001; 119(10): 1417–36.



Sie kümmern sich um den Tumorpatienten.

# Palladon® kümmert sich um den Schmerz.

■ Gut verträglich bei Multimorbidität\*

■ Unbeeinflusste Wirksamkeit bei onkologischer Begleitmedikation\*

Kassenpflichtig

## Palladon® retard

Tumorschmerz-Kapsel

**PALLADON®/PALLADON® RETARD Kapseln:** Opioid-Analgetikum, *retard Kapseln:* Opioid-Analgetikum mit Langzeitwirkung (ca. 12 h).  
**Darreichungsformen:** hydromorphon hydrochloridum. **PALLADON® Kapseln** zu 1,3 mg bzw. 2,6 mg. **PALLADON® RETARD Kapseln** zu 4 mg, 8 mg, 16 mg bzw. 24 mg. **Belegte Indikationen:** **PALLADON® Kapseln:** mittelstarke bis starke akute und prolongierte Schmerzen bzw. bei ungenügender Wirksamkeit nicht-opioider Analgetika und/oder schwacher Opiode. **PALLADON® RETARD Kapseln:** mittelstarke bis starke prolongierte Schmerzen bzw. bei ungenügender Wirksamkeit nicht-opioider Analgetika und/oder schwacher Opiode. **Dosierung/Anwendung:** Dosierung abhängig von der Stärke der Schmerzen. Wichtig ist eine individuelle Dosisanpassung. **PALLADON® Kapseln:** alle 4 Stunden verabreichen. **PALLADON® RETARD Kapseln:** alle 12 Stunden verabreichen. **Kinder:** Für Kinder unter 12 Jahren nicht empfohlen. **Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit gegenüber einem der Inhaltsstoffe, Atemdepression, Koma, akutes Abdomen, obstruktive Erkrankungen der Atemwege, paralytischer Ileus, akute Lebererkrankungen, verzögerte Magenentleerung, Schädel-Hirn-Trauma, erhöhter intrakranieller Druck, konvulsive Störungen, akuter Alkoholismus, während der Anwendung von Monoaminoxidase-Inhibitoren oder innerhalb von 2 Wochen nach dem Absetzen. Die präoperative Verabreichung von PALLADON® RETARD stellt keine gesicherte Indikation/Anwendung dar. **Vorsichtsmassnahmen:** bei älteren Patienten, Leber- und Nierenfunktionsstörungen, Schilddrüsen- und Nebenniereninsuffizienz, Prostatahypertrophie, Schock, eingeschränkter Atmung, Hypotension bei Hypovolämie,

Gallenwegserkrankungen, Pankreatitis, opioidabhängigen Patienten, Chordotomie, in den ersten 24 Stunden nach einer Operation oder vor Einsetzen der normalen Darmfunktion. Kann die Reaktionsbereitschaft senken. Hydromorphon kann auch bei bestimmungsgemäsem Gebrauch das Reaktionsvermögen verändern. **Schwangerschaft/Stillzeit:** Schwangerschaftskategorie D. **Unerwünschte Wirkungen:** **Häufig:** Obstipation. **Vorübergehend:** Nausea und Erbrechen. **G gelegentlich:** Harnretention. **Selten:** Atemdepression, Bradykardie, orthostatische Hypotonie sowie unerwünschte ZNS-Wirkungen. Bei der Bekämpfung von auf Opioiden ansprechenden Schmerzen wurde eine psychische Abhängigkeit bisher nicht berichtet. Mit dem Vorliegen einer physischen Abhängigkeit ist bei einem allfälligen Absetzen von PALLADON®/PALLADON® RETARD zu rechnen. **Interaktionen:** Hydromorphon potenziert die Wirkung von Anästhetika, Hypnotika, Sedativa, Tranquillizern und Alkohol. MAO-Hemmer (s. Kontraindikationen). Bei gleichzeitiger Langzeittherapie mit Cimetidin und Morphin wurden in vereinzelten Fällen erhöhte Morphinplasmakonzentrationen beobachtet. Für Hydromorphon ist eine derartige Wechselwirkung ebenfalls nicht auszuschliessen. **Hinweise:** Weitere Informationen siehe Arzneimittel-Kompendium der Schweiz. Untersteht dem Bundesgesetz über die Betäubungsmittel und die psychotropen Stoffe, Liste A+. **Stand der Informationen:** November 2000. ©: PALLADON ist eine registrierte Marke.

\* Sohn W: Hydromorphon – ein starkes Opioid mit Vorteilen des Verstoffwechsels. Ars Medici 25 + 26/2003, 1316–1319 03/2005

Starkes Opioid der WHO-Stufe III

