

D. Pauleikhoff<sup>1</sup> · F. J. G. M. van Kuijk<sup>2</sup> · A. C. Bird<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Augenabteilung St. Franziskus Hospital Münster

<sup>2</sup> Dep. of Ophthalmology and Visual Sciences, University of Texas Medical Branch, Galveston

<sup>3</sup> Moorfields Eye Hospital and Institute of Ophthalmology, London

# Makuläres Pigment und altersabhängige Makuladegeneration

## Zusammenfassung

Auf Grund der pathogenetischen Vorstellungen für die Entstehung einer AMD wird ein negativer Einfluss und eine Mitverursachung der lebenslangen Lichtexposition mit Induktion oxidativer Veränderungen in den Photorezeptoren postuliert. Eine direkte kausale Verknüpfung dieser Faktoren konnte bisher noch nicht gelingen, doch stützen viele epidemiologische und experimentelle Untersuchungen diese Hypothese. Da das makuläre Pigment bestehend aus Lutein und Zeaxanthin durch seinen filternden Effekt und seine direkte antioxidative Wirkung der effektivste Lichtschutz in der zentralen Netzhaut ist („natürliche Sonnenbrille“), kommt ihm bei der Reduktion oxidativer Lichtschäden eine zentrale Bedeutung zu. Die Beobachtung, dass mit zunehmendem Lebensalter und insbesondere bei AMD-Patienten niedrigere Konzentrationen an makulärem Pigment gefunden wurden, deutet darauf hin, dass ein niedriger Gehalt an makulärem Pigment mit einem erhöhten Risiko für eine AMD einhergeht. Da Lutein und Zeaxanthin nur exogen aufgenommen werden können und insbesondere durch eine entsprechende Ernährung, evtl. auch durch eine Supplementierung dieser Karotenoide eine Erhöhung der makulären Pigmentkonzentrationen erreicht werden kann, sind diese Untersuchungen von großer Bedeutung, um einen evtl. zu beeinflussenden Risikofaktor für die Entstehung einer AMD näher zu charakterisieren.

## Schlüsselwörter

Makuläres Pigment · Lutein · Zeaxanthin · AMD · Risikofaktoren

## Ursachen der altersabhängigen Makuladegeneration

### Genetische Prädisposition und Umweltfaktoren

Die altersabhängige Makuladegeneration (AMD) ist die häufigste Ursache für einen erheblichen Visusverlust in der westlichen Welt [18, 25, 26, 63, 70, 78]. Die bilaterale Symmetrie, die sowohl für die frühe AMD [3] als auch für verschiedene Manifestationen der späten AMD beobachtet wurde [19, 62], weist auf die genetische Grundlage dieser Erkrankung hin. Dies wird unterstützt durch Untersuchungen über die familiäre Prädisposition einer AMD und Studien bei Zwillingen, die eine deutliche Übereinstimmung der Inzidenz und der Manifestationsformen belegen [44, 52, 74, 87]. Auch die Ähnlichkeit der frühen und späten AMD mit verschiedenen rezessiv oder dominant vererbten Makuladegenerationen ist ein weiterer Hinweis [51]. Allerdings sind nicht einzelne Mutationen allein für die Ausbildung einer AMD verantwortlich. Die Analyse unterschiedlicher Kandidatengene bei Patienten mit verschiedenen Formen einer AMD konnte vielmehr zeigen, dass sicherlich mehrere Gene in die Pathogenese der AMD involviert sind und diese allein oder in Kombination jeweils nur für einen geringen Prozentsatz aller Erkrankten ursächlich sind [2].

**Ernährung.** Auch das zunehmende Alter der Bevölkerung erklärt den Anstieg

der Inzidenz der AMD nicht allein [25], sondern spezifische Umweltfaktoren scheinen für die Manifestation einer AMD auf der Grundlage einer bestimmten genetischen Prädisposition mitverantwortlich zu sein. Neben einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer späten AMD bei Rauchern [1, 27, 56, 100] ergaben sich Hinweise auf beeinflussende Umweltfaktoren aus Untersuchungen, in denen bei einer relativ isoliert lebenden Landbevölkerung mit ähnlichem genetischen Hintergrund eine geringere Inzidenz der AMD [71] als in anderen epidemiologischen Studien [53, 54, 67, 99] beobachtet wurde. Dies wurde auf eine unterschiedliche Ernährung zurückgeführt [72]. 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 [58, 59, 66, 107]. Auch die extrem hohe Inzidenz eines Visusverlustes durch eine AMD bei Eskimos in Grönland wird durch die spezifischen Ernährungsgewohnheiten dieser Menschen erklärt [79, 80].

---

Mit Unterstützung der DFG (Pa 357/5–1), der Foundation Fighting Blindness (to ACB and FJGMvK) und Research to Prevent Blindness (FJMGvK)

Prof. Dr. Daniel Pauleikhoff  
Augenabt. St. Franziskus Hospital,  
Hohenzollernring 72/74, 48145 Münster,  
E-Mail: kpl-auge@muenster.de

## Macular pigment and AMD

### Abstract

The present concepts of the pathogenesis of AMD include cumulative light damage by oxidative processes in the macular photoreceptors as environmental co-factor for the development of AMD. The direct causative connection of this hypothesis has still to be established but wide circumstantial evidence from epidemiological and basic scientific investigations are strongly supportive. Macular pigment consisting of lutein and zeaxanthin through their ability to filter light and by direct antioxidative properties, has been proposed as the most effective protective factor in the central retina ("natural sun glasses") and could be important to reduce light induced oxidative retinal damage. The observation, that with age and especially in eyes with AMD lower concentrations of macular pigment could be found, can be interpreted that low macular pigment concentrations may be associated with higher risk for AMD. Through dietary intake and eventually with supplementation the concentration of macular pigment can be increased, and analysis of the correlation between macular pigment and AMD may be important to characterise a possible influenceable AMD risk factor.

### Keywords

Macular Pigment · Lutein · Zeaxanthin · AMD · Risk Factors

## Leitthema: Makula-Netzhautdegenerationen

Tabelle 1

### Antioxidantien und AMD. Zusammenfassung der Ergebnisse des Einflusses verschiedener Antioxidantien auf die Entwicklung einer AMD in epidemiologischen Studien

Antioxidantien	NHANES	EDCC	Beaver Dam	BLSA	Blue Mount.	POLA
Vitamin C: Ernähr.	+	(+)	(+)		–	
Vitamin C: Plasma		+		(+)		–
Vitamin E: Ernähr.		–	(+)			
Vitamin E: Plasma		–			–	+
Vitamin A: Ernähr.	+		–			
Vitamin A: Plasma						–
Caroten.: Ernähr.		+	+			
Caroten.: Plasma		+				
Antiox. Enzyme						+

NHANES = National Health and Nutrition Examination Survey [30], EDCC = Eye Disease Case-Control Study [27, 84], Beaver Dam = Beaver Dam Eye Study [97], BLSA = Baltimore Longitudinal Study of Aging [104], Blue Mount = Blue Mountains Eye Study [89, 90], POLA = Pathologies Oculaires Lieses a l' Age-Study [23, 24]: + protektiver Einfluss, (+) fraglich protektiver Einfluss, – nicht protektiver Einfluss

**Sonnenlicht.** Neben der Ernährung und in Kombination mit dieser wird das Sonnenlicht als ein weiterer Umweltfaktor angesehen, der für die individuelle Manifestation einer AMD mitverantwortlich sein kann. Diese Vermutung resultiert daher, dass Licht – und hier besonders das energiereiche blaue Licht – die Bildung von reaktiven Sauerstoffmolekülen (reactive oxygen intermediates) initiieren kann. Diese beinhalten Sauerstoffmoleküle mit freien Radikalen sowie Wasserstoffperoxide, die aufgrund ihrer freien Elektronen sehr reaktiv sind und insbesondere mit Molekülen mit Doppelbindungen schnell reagieren.

**„Spezifische Umweltfaktoren wie Ernährung oder Sonnenlicht scheinen neben einer genetischen Veranlagung für die Manifestation einer AMD mitverantwortlich zu sein.“**

Die Photorezeptoren stellen für derartige schädigende Prozesse ein ideales Umfeld dar. Zum einen ist der Sauerstoffumsatz in der Netzhaut größer als in jedem anderen Gewebe [85] und besonders die zentrale Netzhaut ist der intensivsten Illumination ausgesetzt. Zum anderen ist der Gehalt an ungesättigten Fettsäuren in den Photorezeptor-Außensegmenten am größten, und die zentrale Netzhaut mit ihrer hohen Dichte an

Zapfen und Stäbchen ist deshalb besonders empfindlich für oxidative Schäden [4, 31]. Diese potentielle oxidative Empfindlichkeit wird noch dadurch verstärkt, dass durch die abbauenden Prozesse in den retinalen Pigmentepithelzellen und die Bildung von Lipofuszin-Granula weitere oxidativ aktive, schädigende Substanzen entstehen [77, 82].

In epidemiologischen Studien wurde zudem gezeigt, dass ein Anstieg der kumulativen Exposition von Sonnenlicht mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer AMD einhergeht [21, 22].

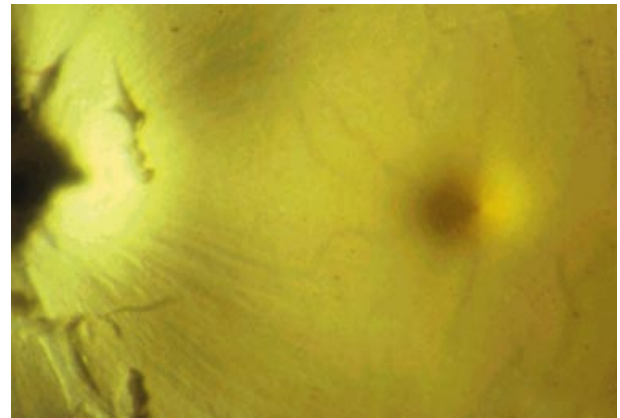
### Schutzmechanismen der Netzhaut

Die Netzhaut steht der potentiellen Schädigung durch das einstrahlende Licht nicht schutzlos gegenüber. Verschiedene antioxidative Mechanismen in den unterschiedlichen Netzhautschichten und Photorezeptoren limitieren die schädigende Wirkung des Lichts [5, 7]. Gemeinsam ist diesen Schutzmechanismen, dass sie als Bestandteile der Nahrung exogen aufgenommen werden müssen und somit ebenfalls zu den ernährungsbedingten Einflussfaktoren zählen. Verschiedene Vitamine wie Vitamin A, C, E wurden bezüglich ihres Einflusses auf die Manifestation einer frühen oder späten AMD in epidemiologischen Studien untersucht und sowohl protektive als auch nicht-protektive Beziehungen wurden beschrieben (Tabelle 1) [1, 23, 24, 30, 84, 89, 90, 97, 104].

**Karotenoide.** Insbesondere den Karotenoiden wird eine protektive Wirkung zugeschrieben. Diese Pigmente kommen in der Natur in allen photosynthetisch aktiven Organismen vor. Sie können in Säugetieren nicht synthetisiert werden und sind daher bei diesen rein diätetischer Natur. Die Stoffgruppe der Karotenoide umfasst eine Vielzahl verschiedener Substanzen, wovon im Blut zahlreiche nachgewiesen werden konnten [50]. In der menschlichen Netzhaut kommen jedoch nur Lutein und Zeaxanthin vor [16, 28, 41, 71, 81, 94]. Diese sind hier primär in der zentralen Netzhaut lokalisiert, geben der Makula ihr „gelbes“ Aussehen („gelber Fleck“) und werden deshalb auch als „makuläres Pigment“ bezeichnet (Abb. 1).

Die besprochenen Substanzen haben zum einen aufgrund ihrer Absorptionsspektren (Abb. 2) einen filternden Effekt auf das einstrahlende energiereiche blaue Licht, zum anderen besitzen sie eine direkte antioxidative Wirkung als Fänger freier Elektronen. Es wird deshalb dem makulären Pigment in der zentralen Netzhaut eine besonders effektive Schutzfunktion gegenüber oxidativen Lichtschäden zugeschrieben [49, 92] und ein wichtiger Einfluss auf die Entwicklung und Manifestation einer AMD postuliert [6, 7]. Da zudem – wie erwähnt – die Herkunft des makulären Pigments nur über die Nahrung erfolgen kann und somit die Blut- und intrazellulären Netzhautkonzentrationen über die Ernährung beeinflusst werden kön-

Abb. 1 ► „Gelber Fleck“ im Zentrum der Makula eines tiefgefrorenen Spenderauges (mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. J. Marshall, London)



nen [9, 37, 43, 60], ist dieser eventuelle Risikofaktor für die AMD aufgrund seiner potentiellen Beeinflussbarkeit von großer Bedeutung.

### Was ist makuläres Pigment?

Wie bereits erwähnt existieren verschiedene Karotenoide, die in einer Vielzahl von Früchten, Gemüse aber auch im Eigelb vorkommen (Tabelle 2) [95]. Von diesen finden sich im menschlichen Serum vor allem Alpha-Karotin, Beta-Karotin, Beta-Cryptoxanthin, Lycopin, Lutein und Zeaxanthin [12]. Sie alle haben eine ähnliche chemische Grundstruktur (Abb. 3) und besitzen aufgrund ihrer Absorptionseigenschaften die Fähigkeit, Licht im kurzwelligigen, blauen Bereich zu absorbieren (Abb. 2) [61, 91]. Lutein und Zeaxanthin unterscheiden sich von meisten anderen Karotenoiden dadurch,

dass sie an beiden Enden polare Hydroxyl-Gruppen aufweisen. Diese polare Eigenschaft ermöglicht es ihnen, in Biomembranen, die aus Phospholipiden aufgebaut sind, eine transmembrane Orientierung einzunehmen, und hierdurch eine gute Mobilität der Membranzmoleküle und eine optimale Ausrichtung gegenüber dem schädigenden Licht zu gewährleisten (Abb. 4) [106]. Darüber hinaus sind sie besonders resistent gegenüber einer oxidativen Schädigung der eigenen Moleküle durch das einfallende Licht [86, 93] und können somit einen lang andauernden Oxidationsschutz gewährleisten. Dieser spezielle chemische Aufbau von Lutein und Zeaxanthin ermöglicht es diesen Molekülen besonders gut, gegenüber Lichtschäden einen effektiven Schutz zu gewährleisten.

**„Lutein und Zeaxanthin schützen als „natürliche Sonnenbrille“ besonders effektiv vor Lichtschäden.“**

Diese spezifischen Eigenschaften erklären zudem, warum nur Lutein und Zeaxanthin – zusammengefasst als makuläres Pigment – in der zentralen Netzhaut nachweisbar sind und dort als „natürliche Sonnenbrille“ fungieren. Diese Moleküle finden sich mit der höchsten Konzentration im Zentrum der Fovea [91, 92]. Von dort nimmt die Konzentration in Richtung Peripherie kontinuierlich ab. Im Abstand von 1,2–1,5 mm vom Zentrum der Fovea sind sie kaum noch nachweisbar [13, 14, 16]. Doch findet sich eine weitere Differenzierung bezüglich Einlagerung von Lutein und Zeaxanthin in verschiedenen Netzhautbereichen.

Tabelle 2  
Gehalt von Lutein und Zeaxanthin in verschiedenen Früchten und Gemüse [95]

	Lutein+Zeaxanthin [mol%]	Lutein [mol%]	Zeaxanthin [mol%]
Eigelb	89	54	35
Mais	86	60	25
Zucchini	52	47	5
Spinat	47	47	0
Paprika orange	45	8	37
Gurke	42	38	4
Paprika grün	39	36	3
Apfelsine	22	7	15
Broccoli	22	22	0
Apfel	20	19	1
Pfirsich	13	5	8
Tomaten	6	6	0
Möhren	2	2	0

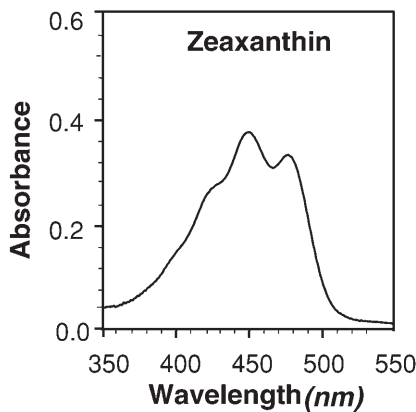


Abb.2 ▲ Absorptionsspektrum von Zeaxanthin

Während die Zeaxanthin-Konzentration im Zentrum der Fovea am höchsten und dieses Karotenoid das vorherrschende in den Zapfen zu sein scheint, werden die Luteinmoleküle als das vorherrschende Karotenoid in den Stäbchen und den parafoveolären Makularealen vermutet [13, 14, 75, 94, 96].

Hierbei ist nur ein kleinerer Teil des Luteins und Zeaxanthins (ca. 25% der Gesamtmenge) in den Außensegmenten der Zapfen und Stäbchen lokalisiert [96]. Die Analyse der Verteilung und der räumlichen Anordnung des makulären Pigmentes in den verschiedenen Netzhautschichten zeigte, dass die größte Konzentration an makulärem Pigment in der Henleschen Faserschicht zu finden war [92]. Diese Lokalisation entspricht den axonalen Ausläufern der Innensegmente der foveolären Photorezeptoren. Innerhalb dieser Photorezeptoraxone sind die Lutein- und Zeaxanthinmoleküle zum großen Teil an die Tubulinmoleküle der Mikrotubuli gebunden und haben so auch eine zellstabilisierende Funktion [10]. Darüber hinaus findet sich das makuläre Pigment – wie erwähnt ca. 25% der Gesamtmenge – in den Außensegmenten der Zapfen und Stäbchen (Abb. 5) [75, 96] und kann hier seine lichtprotektive Wirkung entfalten.

### Die Funktion des makulären Pigments

Die beschriebene Verteilung des makulären Pigmentes innerhalb der zentralen Netzhaut lässt auch auf seine verschiedenen Funktionen schließen. Wie erwähnt, findet sich die höchste Konzentration an Lutein und Zeaxanthin in den inneren Schichten der foveolären

Netzhaut, der Schicht der Henleschen Faser, die den axonalen Ausläufern der Innensegmente der foveolären Photorezeptoren entsprechen [91, 92]. In dieser Lokalisation kann das makuläre Pigment das einfallende Licht filtern und absorbieren. Die Absorption von blauem Licht durch das gelbe makuläre Pigment wurde zuerst von M. Schulze beschrieben [83] und erklärt sich aufgrund der maximalen Absorption des makulären Pigmentes bei 460 nm

**„Ein niedriger Gehalt an makulärem Pigment scheint mit einem erhöhten Risiko für eine AMD einherzugehen.“**

(Abb. 2). Diese Absorption ermöglicht zum einen eine Reduktion der chromatischen Aberration, die besonders im kurzwelligen Bereich wirksam würde [76]. Hierdurch kann das zentrale Auflösungsvermögen deutlich verbessert werden. Zudem ist die notwendige Energiemenge, die retinale Lichtschäden erzeugt, im kurzwelligen, blauen Spektrum (440 nm) um den Faktor 100 niedriger als im orangenen Bereich des Spektrums (590 nm) [32]. Daher ist der blaue Lichtanteil für die Netzhaut bei weitem am gefährlichsten. Die effektive

Absorption dieser Lichtenergie durch das makuläre Pigment in den inneren Netzhautschichten kann deshalb zum anderen das Ausmaß potentieller Lichtschäden in den Photorezeptoraussensegmenten deutlich reduzieren.

Über diesen filternden Effekt des makulären Pigments in den inneren Netzhautschichten hinaus haben die Lutein- und Zeaxanthinmoleküle aber auch noch eine direkte antioxidative Funktion und Wirkung. Dies ist insbesondere in den Außensegmenten der Photorezeptoren von entscheidender Bedeutung, da hier durch die hohe Konzentration an mehrfach ungesättigten Fettsäuren in den Membranscheibchen eine besondere Vulnerabilität gegenüber oxidativen Einflüssen vorliegt [4, 98]. Da Karotenoide die durch energiereiches Licht erzeugten freien Elektronen effektiv abfangen können [20, 48, 57, 64], ist ihre Präsenz in den zentralen Photorezeptoraussensegmenten mit ihrer protektiven, antioxidativen Funktion gut nachvollziehbar und erklärbar (Abb. 5) [75, 96].

### Nachweismethoden und Variationen des makulären Pigments

In makulären Gewebeproben können Karotenoide mittels HPLC einfach und

## Plasma Carotenoide

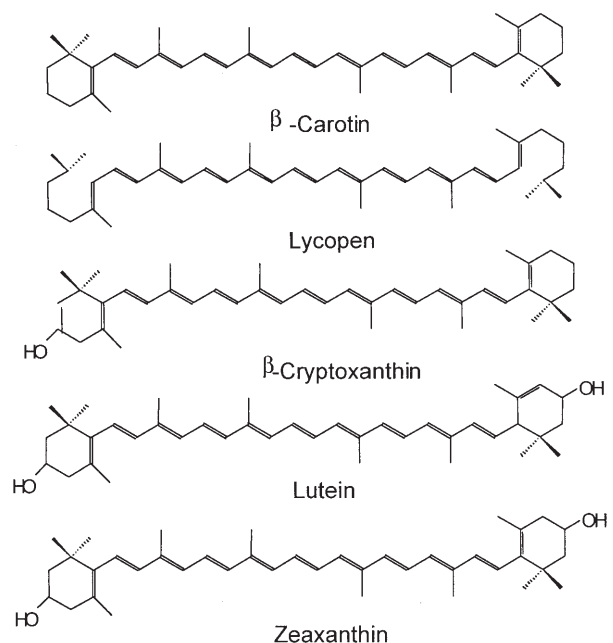
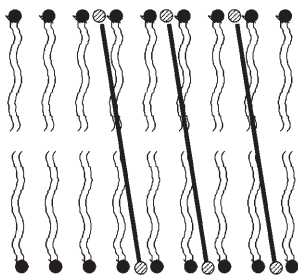
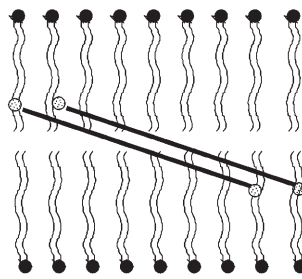


Abb.3 ► Chemische Struktur verschiedener Karotenoide





Zeaxanthin



$\beta$ -Carotin

Abb. 4 ◀ Anordnung verschiedener Karotenoide innerhalb zellulärer Biomembranen. (Mod. nach Young [106])

standardisiert biochemisch nachgewiesen werden [16]. Eine weitere Methode *in vitro* ist die Mikrodensitometrie. Hierbei wird die Dichte des makulären Pigments aus der Differenz der Absorption von blauem Licht (460 nm) gegenüber grünem Licht (560 nm) kalkuliert, da lediglich im blauen Bereich eine Lichtabsorption durch das makuläre Pigment erfolgt (Abb. 2) und dies im grünen Bereich nicht der Fall ist [68, 69, 94].

Auf der anderen Seite kann das makuläre Pigment *in vivo* mittels Scanning Laser ophthalmoskopischen Verfahren (SLO) dargestellt werden. Hierbei werden bei der SLO-Reflektometrie die Reflexionsbilder bei unterschiedlichen Wellenlängen ausgewertet [9]. Als anderes SLO-Verfahren stehen aber auch SLO-Autofluoreszenzbilder zur Verfügung [46, 101]. Hierbei wird ausgenutzt, dass eingestrahktes blaues Licht von den Lipofuszin-Granula absorbiert und als grüne Autofluoreszenz emittiert wird. Da in den Netzhautarealen mit makulärem Pigment das blaue Licht aber bereits durch das makuläre Pigment absorbiert wird und dort keine Autofluoreszenz mehr hervorrufen kann, erscheinen die Bereiche mit makulärem Pigment auf den Autofluoreszenzaufnahmen dunkel (Abb. 6) [46].

Mit diesen Methoden konnte gezeigt werden, dass von Mensch zu Mensch eine individuelle Variation in der Menge und räumlichen Verteilung des makulären Pigments gefunden wird [8, 36, 40, 69, 71, 103]. Ist bei den meisten Menschen eine hohe Dichte im foveolären Bereich zu beobachten, die langsam zu Peripherie hin abnimmt (Abb. 6a), so gibt es andere Menschen gleichen Alters, die zentral und peripher nur wenig makuläres Pigment aufweisen (Abb. 6b). Trotz dieser großen Bandbreite findet sich jedoch eine ausgesprochene bilaterale Übereinstimmung in der Dichte des

makulären Pigments in beiden Augen eines Individuums [8, 36, 42]. Dies ist ein Hinweis auf eine auch hier vorliegende genetische Regulierung bezüglich der Menge und Verteilung des eingelagerten makulären Pigments.

### Makuläres Pigment und altersabhängige Makuladegeneration

Hinweise auf mögliche Zusammenhänge zwischen der Anwesenheit von makulärem Pigment sowie der Art und Ausprägung von Alterungsprozessen in der zentralen Netzhaut bis hin zur altersabhängigen Makuladegeneration ergeben sich aus verschiedenen Bereichen:

#### Pathogenetische Überlegungen

Aus der beschriebenen besonderen Empfindlichkeit der zentralen Photorezeptoraußensegmente für eventuelle Lichtschäden wird pathogenetisch dem Sonnenlicht eine wesentliche beeinflussende Bedeutung für die Alterungsprozesse der zentralen Netzhaut zugesprochen. Eine protektive Wirkung des makulären Pigments aufgrund seiner filternden und antioxidativen Funktion kann postuliert werden. Im Kontext hierzu konnte in epidemiologischen Studien eine vermehrte Sonnenlichtexposition mit

einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer AMD in Zusammenhang gebracht werden [21, 22].

#### Gemeinsame Risikofaktoren

Weitere Unterstützung für die Hypothese, dass das makuläre Pigment vor progressiven Alterungsprozessen der zentralen Netzhaut und einer AMD schützt, findet sich in der Tatsache, dass sehr ähnliche Risikofaktoren für das Vorliegen niedriger Konzentrationen an makulärem Pigment und dem Auftreten einer AMD gefunden wurden.

**Irisfarbe.** Bei Menschen mit wenig pigmentierter Iris fanden sich geringere Konzentrationen an makulärem Pigment als bei Personen mit dunkelpigmentierter Iris [34]. Ebenso wurde bei ihnen ein häufigeres Auftreten einer AMD vermutet [27, 45, 47, 102], wenn dies auch nicht in allen Studien bestätigt wurde [11, 29].

**Rauchen.** Eine ähnliche Korrelation wurde auch beim Rauchen beobachtet. So fand sich bei Rauchern eine signifikant niedrigere Konzentration an makulärem Pigment gegenüber Nicht-Rauchern (mittlere Dichte des makulären Pigments 0,16 bei Rauchern und 0,34 bei Nicht-Rauchern) [38], wobei vermutet wurde, dass ein erhöhter oxidativer Stress und ein verminderter antioxidativer Schutz zu einem größeren Verbrauch an makulärem Pigment bei Rauchern führen könnte. In Bezug auf die Entwicklung einer AMD wurde bei Rauchern in den meisten epidemiologischen Studien ein signifikante Erhöhung des Risikos für die Entwicklung einer frühen oder späten AMD beschrieben [1, 27, 47, 56, 100]. Dieser Risikofaktor fand sich am häufigsten in diesen Studien und ging mit dem größten relativen Risiko für ei-

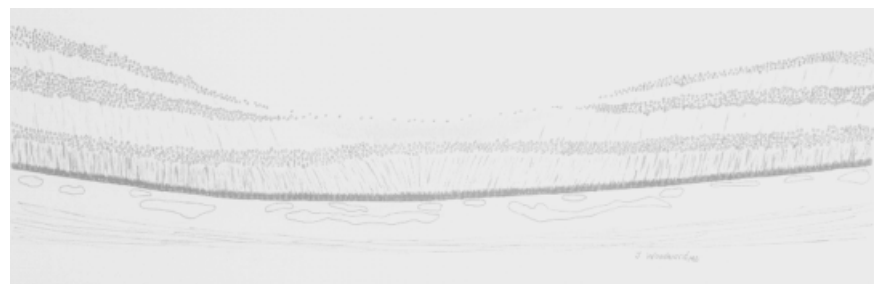


Abb. 5 ▲ Schematische Darstellung der Lokalisation des makulären Pigmentes innerhalb der inneren und äußeren Anteile der zentralen Photorezeptoren

ne AMD unter den analysierten Faktoren einher.

**Geschlecht.** Frauen haben in gleichen Altersgruppen im Vergleich zu Männern im Mittel signifikant geringere Konzentration an makulärem Pigment (im Mittel 38% weniger) [34]. Ebenso wurde bei ihnen relativ konsistent in epidemiologischen Studien ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer späten AMD beschrieben [1, 21, 22, 27, 54, 55, 88, 99].

**Linsentrübungen.** Zahlreiche Risikofaktoren für die Katarakt-Entwicklung und die Entstehung einer AMD zeigen eine Übereinstimmung. Deshalb wird oxidativer Stress als beeinflussender Faktor für beide Veränderungen angesehen. Dementsprechend war bei Patienten mit einer AMD in verschiedenen Studien eine höherer Grad an Linsentrübungen beobachtet worden [1, 17, 53, 54, 65] und gleichzeitig finden sich bei Personen mit ausgeprägteren Linsentrübungen geringere Konzentrationen an makulärem

Pigment [39]. Da sowohl die zentrale Netzhaut als auch die Linse selektiv Lutein und Zeaxanthin einlagern, wird bei diesen Patienten eine simultane geringere Konzentration an diesen antioxidativen Molekülen in beiden Strukturen angenommen mit der Folge einer erhöhten oxidativen Vulnerabilität und einem frühzeitigen Altern.

### Bedeutung von Antioxidantien bei der Entwicklung einer AMD

Wenn oxidativer Stress bei der Entwicklung einer AMD von Bedeutung sein sollte und von daher das makuläre Pigment als protektiver Faktor wirkt, sollten generell Antioxidantien sich mindernd auf die Manifestation von makulären Altersveränderungen oder einer AMD auswirken [5, 7]. Diese Beziehungen wurden in vielen Studien untersucht, wobei für verschiedene Vitamine wie Vitamin A, C, E und antioxidative Enzyme wie Glutathion-Peroxidase bezüglich ihres Einflusses auf die Manifestation einer frühen oder späten AMD meist protektive aber

auch nicht-signifikante Beziehungen beschrieben wurden (Tabelle 1) [1, 23, 24, 30, 84, 89, 90, 97, 104].

### Korrelation der Konzentration des makulären Pigments mit Alter und AMD

In verschiedenen neueren Studien konnte eine Verminderung des makulären Pigments mit zunehmendem Alter festgestellt werden [8, 33]. Dies war in früheren Studien nicht beobachtet worden [13, 40]. Allerdings waren in ihnen weitere Variablen, die mit verminderten Konzentrationen an makulärem Pigment einhergehen, nicht berücksichtigt worden. Hierdurch wurde der reduzierende Effekt des Alters auf die Konzentration des makulären Pigments verdeckt [8]. Trotz dieses über die Lebensdekaden sichtbaren Effekts scheint im Vergleich mehrerer Jahre individuell bei gleichbleibender Ernährung die Konzentration des makulären Pigments relativ konstant zu sein [13, 40, 61]. Generell wurde diese progrediente langsame Reduktion des makulären Pigments durch eine verminderte ernährungsbedingte Aufnahme und/oder durch einen verstärkten Verbrauch der makulären Karotenoide durch progredienten oxidativen Stress aufgrund zunehmender autooxidativer Prozesse in der zentralen Netzhaut erklärt.

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 zeigten (AMD-Gruppe) bzw. keine Drusen aufwiesen (Kontroll-Gruppe), waren in der AMD-Gruppe signifikant geringere Konzentrationen an makulärem Pigment festzustellen [8]. Dies konnte in eigenen Analysen untermauert werden, sodass eine verminderte Konzentration an makulärem Pigment mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung zumindest einer frühen AMD einherzugehen scheint.

Ein ähnlicher Zusammenhang war auch in einer histologischen und biochemischen Korrelation berichtet worden [15]. In dieser Studie war eine signifikant geringere Konzentration der biochemisch analysierten makulären Pigmente in der makulären Netzhaut bei Spenderaugen mit histologisch sichtbaren AMD-Veränderungen in der Bruchschen Membran gefunden worden.

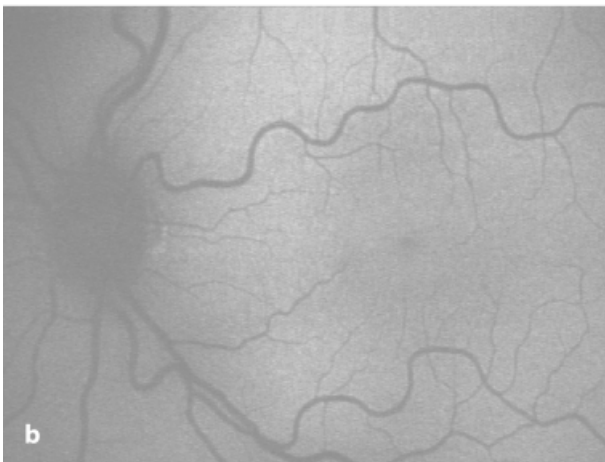
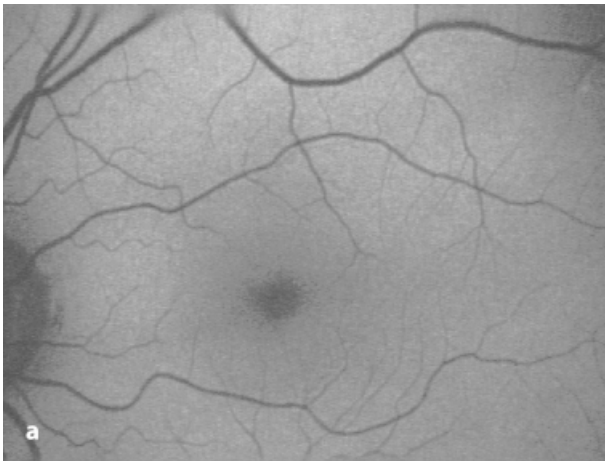


Abb. 6a, b ◀ **Autofluoreszenzaufnahmen bei verschiedenen Probanden mittels Scanning Laser Ophthalmoskopie mit dem dunklen zentralen makulären Pigment durch Absorption des eingestrahlten blauen Lichts:**  
a Proband (32 Jahre) mit ausgeprägter zentraler Absorption und viel makulärem Pigment.  
b Proband (45 Jahre) mit deutlich geringerer zentraler Absorption und geringem makulärem Pigment

## Fazit für die Praxis

Auf Grund der derzeitigen pathogenetischen Vorstellungen für die Entstehung der verschiedenen Manifestationen einer AMD kann ein negativer Einfluss und eine Mitverursachung der retinalen Lichtexposition durch die Induktion oxidativer Veränderungen in den Photorezeptoren postuliert werden. Zwar konnte eine direkte kausale Verknüpfung dieser Faktoren bisher noch nicht gelingen, doch unterstützen epidemiologische Daten der Risikoprofile der AMD sowie experimentelle Untersuchungen zu den morphologischen Veränderungen der Netzhaut nach Lichtexposition diese Hypothese.

Da das makuläre Pigment bestehend aus Lutein und Zeaxanthin durch seinen filternden Effekt und durch seine direkte antioxidative Wirkung der effektivste Lichtschutz („natürliche Sonnenbrille“) zu sein scheint, kommt ihm bei der Reduktion oxidativer Lichtschäden in der zentralen Netzhaut eine große Bedeutung zu. Die Beobachtung, dass mit zunehmendem Lebensalter und insbesondere bei AMD-Patienten niedrigere Konzentrationen an makulärem Pigment gefunden wurden, scheint darauf hinzudeuten, dass ein niedriger Gehalt an makulärem Pigment mit einem erhöhten Risiko für eine AMD einhergeht. Diese Beziehungen sind in weiteren Studien noch zu untermauern und zu differenzieren. Da das makuläre Pigment rein diätetischer Natur ist, kann durch eine entsprechende Ernährung – ein Anstieg der Konzentrationen von Lutein und Zeaxanthin durch mehrwöchige Eigelb-Diät (1,3/Tag) [43] bzw. mehrwöchige Spinat und Mais-Diät (200 gr./Tag) [37] ist beschrieben – aber evtl. auch durch eine entsprechende Supplementation – ein Anstieg durch die mehrwöchige orale Gabe von Lutein (30 mg/Tag) [60] bzw. Lutein (10 mg/Tag für 12 Wo) [9] ist beschrieben – eine Erhöhung der makulären Pigmentkonzentrationen erreicht werden. Seine Bedeutung, Variation und Modifikation als ein evtl. zu beeinflussender Risikofaktor für die Entstehung einer AMD bleibt näher zu charakterisieren.

## Literatur

1. Age-Related Eye Disease Study (2000) Risk factors associated with age-related macular degeneration. A case-control study in the age-related eye disease study: age-related eye disease study report number 3. Age-Related Eye Disease Study Research Group. *Ophthalmology* 107:2224–32
2. Alikmets R (2000) Further evidence for an association of ABCR alleles with age-related macular degeneration. The International ABCR Screening Consortium. *Am J Hum Genet* 67:487–41
3. Barondes MJ, Pauleikhoff D, Chisholm IH, Minassian D, Bird AC (1990) Bilaterality of drusen. *Br J Ophthalmol* 74: 180–182
4. Bazan NG (1989) The metabolism of omega-3 polyunsaturated fatty acids in the eye: the possible role of decosahexaenoic acid and docosanoids in retinal physiology and ocular pathology. *Prog Clin Biol Res* 312: 95–112
5. Beatty S, Boulton M, Henson D, Koh H-H, Murray IJ (1999) Macular pigment and age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 83: 867–877
6. Beatty S, Koh H-H, Carden D, Murray IJ (2000) Macular pigment optical density measurement: a novel compact instrument. *Ophthalmic Physiol Opt* 20: 105–111
7. Beatty S, Koh H-H, Henson D, Boulton ME (2000) The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 45: 115–134
8. Beatty S, Murray IJ, Henson DB, Carden D, Koh H-H, Boulton ME (2001) Macular pigment and risk for age-related Macular Degeneration in subjects from northern European population. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 42: 439–446
9. Berenschot TT, Goldbohm RA, Kloppe WA, van de Kraats J, van Norel J, van Norren D (2000) Influence of lutein supplementation on macular pigment, assessed with two objective methods. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41:3322–3326
10. Bernstein PS, Balshov NA, Tson ED, Rando RR (1997) Retinal tubulin binds macular carotenoids. *Invest. Ophthalmol Vis Sci* 38:167–175
11. Blumenkranz MS, Russell SR, Robey MG, Kott-Blumenkranz R, Penneys N (1986) Risk factors in age-related maculopathy complicated by choroidal neovascularisation. *Ophthalmology* 93: 552–556
12. Bone RA, Landrum JT, Dixon Z, Chen Y, Llerena CM (2000) Lutein and Zeaxanthin in the eyes, serum and diet of human subjects. *Exp Eye Res* 71:239–245
13. Bone RA, Landrum JT, Fernandez L (1988) Analysis of the macular pigment by HPLC: retinal distribution and age study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 29:843–849
14. Bone RA, Landrum JT, Friedes LM (1997) Distribution of lutein and zeaxanthin stereoisomers in the human retina. *Exp Eye Res* 64:211–218
15. 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
16. Bone RA, Landrum JT, Tarsis SL (1985) Preliminary identification of human macular pigment. *Vis Res* 25: 1531–1535
17. Chaine G, Hullo A, Sahel J et al. (1998) Case-control study of the risk factors for age related macular degeneration. France-DMLA Study Group. *Br J Ophthalmol* 82: 996–1002
18. Cherskin E (1992) Macular Degeneration: How Big Is The Problem? *J Natl Med Assoc* 84:873–6
19. Chuang EL, Bird AC (1988) Bilaterality of tears of the retinal pigment epithelium. *Br J Ophthalmol* 72: 918–920
20. Codgell RJ, Monger TG, Parson WW (1975) Carotenoid triplet states in reaction centers from *Rhodospseudomonas shaeferoides* and *Rhodospirillum rubrum*. *Biochem Biophys Acta* 408: 189–199
21. Cruickshanks KJ, Klein R, Klein BE, Nondahl DM (2001) Sunlight and the 5-year incidence of early age-related maculopathy: the beaver dam eye study. *Arch Ophthalmol* 119:246–50
22. Cruickshanks KJ, Klein R, Klein BE (1993) Sunlight and age-related macular degeneration. The Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol* 111:514–8
23. Delcourt C, Cristol JP, Leger CL, Tessier F, Descomps B, Papoz L (1999) Associations of antioxidant enzymes with cataract and age-related macular degeneration. The POLA-Study. *Pathologies Oculaires Liees a l'Age*. *Ophthalmology* 106: 215–222
24. 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
25. Evans J, Wormald R (1996) Is The Incidence Of Registrable Age-Related Macular Degeneration Increasing? *Br J Ophthalmol* 80:9–14
26. Evans J (1995) Causes Of Blindness And Partial Sight In England And Wales 1990–1991. *Studies On Medical And Population Subjects No. 57*. Her Majesty's Stationary Office, London
27. Eye disease Case-control Study Group (1992) Risk for neovascular AMD. *Arch Ophthalmol* 110:1701–1708
28. Gerster H (1991) Antioxidant protection of ageing macula. *Age Aging* 20: 60–69
29. Gibson JM, Shaw DE, Rosenthal AR (1986) Senile Cataract and senile macular degeneration. An investigation into possible risk factors. *Trans Ophthalmol Soc UK* 105:463–469



30. Goldberg J, Flowerdew G, Smith E, Brody JA, Tso MO (1988) Factors associated with age-related macular degeneration. An analysis of data from the first National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 128: 700–710
31. Hafezi F, Marti A, Munz K, Reme CE (1997) Light-induced apoptosis: differential timing in the retina and pigment epithelium. *Exp Eye Res* 64:963–70
32. Ham WT, Mueller HA, Slince DH (1976) Retinal sensitivity to radiation damage from short wavelength light. *Nature* 260: 153–158
33. Hammond BR, Caruso-Avery M (2000) Macular pigment optical density in a south-western sample. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41: 1492–1497
34. Hammond BR Jr, Curran-Celentano J, Judd S, Fuld K, Krinsky NI, Wooten BR, Snodderly DM (2001) Sex differences in macular pigment optical density: relation to plasma carotenoid concentrations and dietary patterns. *Vis Res* 36:2001–2009
35. Hammond BR, Fuld K, Snodderly DM (1996) Iris colour and macular pigment optical density. *Exp Eye Res* 62:293–297
36. Hammond BR, Fuld K (1992) Interocular differences in macular pigment density. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 33:350–355
37. Hammond BR, Johnson EJ, Russel RM, Krinsky NI, Yeum KJ, Edwards RB, Snodderly DM (1997) Dietary modification of human macular pigment density. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 38: 1795–1801
38. Hammond BR, Wooten BR, Snodderly DM (1996) Cigarette Smoking and retinal carotenoids: implications for age-related macular degeneration. *Vis Res* 36:3003–3009
39. Hammond BR, Wooten BR, Snodderly DM (1997) Density of the human crystalline lens related to the macular pigment carotenoids lutein and zeaxanthin. *Optom Vis Sci* 74: 499–504
40. Hammond BR, Wooten BR, Snodderly DM (1997) Individual variations in the spatial profile of human macular pigment. *J Am Opt Soc* 14: 1187–1196
41. Handelman GJ, Dratz DA, Reay CC, van Kuijk FJGM (1988) Carotenoids in the human macula and whole retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 29: 850–855
42. Handelman GJ, Snodderly DM, Krinsky NI (1991) Biological control of primate macular pigment. *Biochemical and densitometric studies*. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 32: 257–267
43. Handelman GJ, Nightingale ZD, Lichtenstein AH, Schaefer EJ, Blumberg JB (1999) Lutein and Zeaxanthin concentrations in plasma after dietary supplementation with egg yolk. *Am J Clin Nutr* 70: 247–251
44. Heiba IM, Elston RC, Klein BEK, Klein R (1994) Sibling. Correlations and segregation analysis of age-related maculopathy: The Beaver Dam eye study. *Genet Epidemiol* 11: 51–67
45. Holz FG, Piguët B, Minassian S, Bird AC (1994) Decreasing stromal iris pigmentation as a risk factor for age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 117:19–23
46. Holz FG (2001) Autofluoreszenz-Imaging der Makula. *Ophthalmologe* 98:10–18
47. Hyman LG, Lilienfeld AM, Ferris FL, Fine SL (1983) Senile macular degeneration: a case-control study. *Am J Epidemiol* 118: 213–227
48. Jorgensen K, Skibsted LH (1993) Carotenoid scavenging of radicals. *Z Lebensm Unters Forsch* 196:423–429
49. Khachik F, Bernstein PS, Garland DL (1997) Identification of lutein and zeaxanthin oxidation products in human and monkey retinas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 38: 1802–1811
50. Khachik F, Spangler CJ, Smith JC (1997) Identification, quantification and relative concentrations of carotenoids and their metabolites in human milk and serum. *Anal Chem* 69: 1873–1881
51. Kim RY, Dollfus H, Keen TJ, Fitzke FW, Arden GB, Bhattacharya SS, Bird AC (1995) Autosomal dominant pattern dystrophy of the retina associated with a 4 bp insertion at codon 140 in the RDS/peripherin gene. *Arch Ophthalmol* 113: 451–455
52. Klein ML, Mauldin WM, Stoumbos VD (1994) Heredity and age-related macular degeneration. Observations in monozygotic twins. *Arch Ophthalmol* 112: 932–937
53. 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
54. Klein R, Klein BEK, Linton KLP (1992) Prevalence of age-related maculopathy. *Ophthalmology* 99:933–943
55. Klein R, Rowland ML, Harris MI (1995) Racial/ethnic differences in age-related maculopathy. Third Health and Nutrition Examination survey. *Ophthalmology* 102:371–381
56. Klein R, Klein BEK, Linton KLP, DeMets DL (1993) The Beaver Dam Eye Study: The relation of age-related maculopathy to smoking. *Am J Epidemiol* 137: 190–200
57. Krinsky NI (1979) Carotenoid protection against oxidation. *Pure Appl Chem* 51: 649–660
58. Kubo N, Ohno Y, Yanagawa M, Matsui M, Uyama M (1990) Report on nationwide clinico-epidemiological survey of senile disciform macular degeneration in Japan. Research Committee on Chorioretinal Degenerations. The Ministry Of Health And Welfare Of Japan 121–124
59. Kubo N, Ohno Y, Yanagawa M, Matsui M, Uyama M (1989) Annual estimated number of patients with senile disciform macular degeneration in Japan. Research Committee on Chorioretinal Degenerations. The Ministry Of Health And Welfare Of Japan 136–9
60. Landrum JT, Bone RA, Joa H, Kilburm MD, Moore LL, Sprague KE (1997) A one year study of the macular pigment: the effect of 140 days of lutein supplement. *Exp Eye Res* 65:57–62
61. Landrum JT, Bone RA (2001) Lutein and Zeaxanthin, and the macular pigment. *Arch Biochem Biophys* 385:28–40
62. Lavin MJ, Eldem B, Gregor ZJ (1990) Symmetry of disciform scars in bilateral age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 74: 482–486
63. Leibowitz HM, Krueger DE, Maunder LR et al. (1980) The Framingham Eye Study Monograph; An Ophthalmological And Epidemiological Study Of Cataract, Glaucoma, Diabetic Retinopathy, Macular Degeneration, And Visual Acuity In A General Population Of 2631 Adults, 1973–1975. *Surv Ophthalmol* 24 [Suppl]:335–610
64. Lim BP, Nagao A, Terao J (1992) Antioxidant activity of xanthophylls on peroxyl radical-mediated phospholipid peroxidation. *Biochem Biophys Acta* 1126:178–184
65. Liu IY, White L, LaCroix AZ (1989) The association of age-related macular degeneration and lens opacities in the aged. *Am J Publ Health* 79:765–769
66. Maruo T, Ikebukuro N, Kawanabe K, Kubota N (1991) Changes In Causes Of Visual Handicaps In Tokyo. *Jpn J Ophthalmol* 35:269–72
67. Mitchell P, Smith W, Attebo K, Wang JJ (1995) Prevalence of age-related maculopathy in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 102:1450–60
68. Moreland JD, Bhatt P (1984) Retinal distribution of macular pigment. In: Verriest G, Junck W (Hrsg) Colour vision deficiencies VII. The Hague, Boston Lancaster, pp 127–132
69. Moreland JD, Robson AG, Soto-Leon N, Kulikowski JJ (1998) Macular pigment and the colour-specificity of visual evoked potentials. *Vis Res* 38:3241–3245
70. Newland HS, Hiller JE, Casson RJ, Obermeyer S (1996) Prevalence And Causes Of Blindness In The South Australian Population Aged 50 And Over. *Ophthalmic Epidemiol* 3:97–107
71. Nussbaum JJ, Pruett RC, Delori FC (1981) Historic perspectives macular yellow pigment: The first 200 years. *Retina* 1:296–310
72. Pagliarini S, Moramarco A, Wormald RP et al. (1997) Age-related macular disease in rural southern Italy. *Arch Ophthalmol* 115:616–22
73. Pease PL, Adams AJ, Nuccio E (1987) Optical density of human macular pigment. *Vis Res* 27: 705–710
74. Piguët B, Wells JA, Palmvang IB, Wormald R, Chisholm IH, Bird AC (1993) Age-related Bruch's membrane change: a clinical study of the relative role of heredity and environment. *Br J Ophthalmol* 77: 400–403
75. Rapp LM, Maple SS, Choi JH (2000) Lutein and Zeaxanthin concentrations in rod outer segments membranes from perifoveal and peripheral human retina. *Invest. Ophthalmol. Vis Sci* 41: 1200–1209
76. Reading VM, Weale RA (1974) Macular pigment and chromatic aberration. *J Optom Soc Am* 64:231–234



**S. Roters, G.K. Krieglstein**  
**Atlas der Ultraschall-Biomikroskopie**

Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 2001.  
177 S., 589 Abb., (ISBN 3-540-67334-2), geb.,  
DM 249,-



S. Roters und G.K. Krieglstein aus der Kölner Universitätsaugenklinik ist es gelungen, mit dem Atlas der Ultraschallbiomikroskopie eine umfangreiche Darstellung der Einsatzmöglichkeiten dieser neuen und zunehmend wichtigen Untersuchungsmethode zu geben.

Das Buch ist didaktisch klar und logisch in 4 Kapiteln aufgebaut. Nach einer kurz gehaltenen aber umfassenden Einführung in die Grundlagen der neuen Technik der Ultraschallbiomikroskopie, in der besonders auf Fehlermöglichkeiten und Normalbefunde eingegangen wird, folgt eine Darstellung der strukturellen Befunde, unterteilt nach anatomischen Gesichtspunkten in 6 Unterkapitel. Hierbei werden vor allem tumoröse Veränderungen vorgestellt. Auch wird der Einsatz der Ultraschallbiomikroskopie bei der Arteriitis temporalis übersichtlich demonstriert. In den beiden letzten Kapiteln werden spezielle Erkrankungen, hierbei vor allem Kammerwinkelveränderungen bei den verschiedenen Glaukomformen dargestellt, ehe auf die Möglichkeiten der postoperativen Diagnostik eingegangen wird.

Dieser Atlas stellt die Ultraschallbiomikroskopie mit einem umfangreichen Bildmaterial von fast 600 Abbildungen in bester Qualität dar. Die Gegenüberstellung des klinisch-morphologischen Befundes in exzellenten Farbbildungen mit den entsprechenden Ultraschallbildern und nicht zuletzt auch histologischen Befunden ist sehr gelungen und erfüllt den Anspruch an einen modernen Atlas.

Insgesamt ist die Darstellung dieser neuen Technik der Ultraschallbiomikroskopie mit ihrem hohen Auflösungsvermögen sehr gelungen und gibt neue Einblicke in das morphologische Verständnis von Veränderungen des vorderen Augenabschnittes. Neben Augenärzten, die sich ohnehin mit der klassischen Ultraschalluntersuchung beschäftigen und hier wesentliche Ergänzungen finden, kann der Atlas allen Augenärzten zusätzliche patho-physiologische Erkenntnisse aufzeigen.

K. Rohrschneider (Heidelberg)

77. Reinboth JJ, Gautschi K, Munz K, Eldred GE, Reme CE (1997) Lipofuscin in the retina: quantitative assay for an unprecedented autofluorescent compound (pyridinium bis-retinoid, A2-E) of ocular age pigment. *Exp Eye Res* 65:639-43
78. Rosenberg T, Klie F (1996) The Incidence Of Registered Blindness Caused By Age-Related Macular Degeneration. *Acta Ophthalmol Scand* 74:399-402
79. Rosenberg T (1987) Prevalence And Causes Of Blindness In Greenland. *Arct Med Res* 46:13-7
80. Rosenberg T (1987) Prevalence Of Blindness Caused By Senile Macular Degeneration In Greenland. *Arct Med Res* 46:64-70
81. Schalch W (1992) Carotenoids in the retina - A review of their possible role in preventing or limiting damage caused by light and oxygen. In: Emerit I, Chance B (Hrsg) *Free Radicals in Aging*. Birkhäuser, Basel, 280-298
82. Schuett F, Davies S, Kopitz J, Holz FG, Boulton ME (2000) Photodamage to human RPE cells by A2-E, a retinoid component of lipofuscin. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41:2303-8
83. Schulze M (1866) Über den gelben Fleck der Retina, seinen Einfluss auf normales Sehen und auf Farbenblindheit. Cohen und Sohn, Bonn, pp 1-5, 15-16
84. Seddon JM, Ajani U, Sperduto RD et al. (1994) Dietary Carotenoids, vitamins A, C and E, and advanced age-related macular degeneration. *JAMA* 272:1413-1420
85. Sicken W (1972) Retinal metabolism in dark and light. In: Fuortes MGF (Hrsg) *Handbuch der sensorischen Physiologie*. Springer, Berlin, pp 667-727
86. Siems WG, Sommerburg O, van Kuijk FJ (1999) Lycopene and beta-carotene decompose more rapidly than lutein and zeaxanthin upon exposure to various pro-oxidants in vitro. *Biofactors* 10:105-13
87. Silvestri TG, Johnson PB, Hughes AE (1994) Is genetic predisposition an important risk factor in age-related macular disease? *Eye* 8: 564-568
88. Smith W, Mitchell P, Wang JJ (1997) Gender, oestrogen, hormone replacement and age-related macular degeneration: results from the Blue Mountains Eye Study. *Aust NZ J Ophthalmol* 25 [Suppl 1]:13-5
89. Smith W, Mitchell P, Rochester C (1997) Serum beta carotene, alpha tocopherol, and age related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. *Am J Ophthalmol* 124: 838-840
90. Smith W, Mitchell P, Webb K, Leeder SL (1999) Dietary antioxidants and age related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 106: 761-767
91. Snodderley DM, Auran JD, Delori FC (1984) The macular pigment I: Absorbance spectra, localisation, and discrimination from other yellow pigments in primate retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 25: 660-663
92. Snodderley DM, Auran JD, Delori FC (1984) The macular pigment. II. Spatial distribution in the primate retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 25: 674-685.118
93. Snodderley DM (1995) Evidence of protection against age-related macular degeneration by carotenoids and antioxidant vitamins. *Am J Clin Nutr* 62: 1448-1461
94. Snodderley DM, Handelman GJ, Adler AJ (1991) Distribution of individual macular pigment carotenoids in central retina of macaque and squirrels monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 32: 268-279
95. Sommerburg O, Keunen JEE, Bird AC, van Kuijk FJGM (1998) Fruits and vegetables that are sources for lutein and zeaxanthin: the macular pigment in human eyes. *Br J Ophthalmol* 82: 907-910
96. Sommerburg O, Siems WG, Hurst JS, Lewis JW, Klier DS, van Kuijk FJGM (1999) Lutein and Zeaxanthin are associated with photoreceptors in the human retina. *Curr Eye Res* 19: 491-495
97. Van den Langenberg GM, Mares-Perlman JA, Klein R, Klein BEK, Bready WE, Palta M (1998) Association between antioxidant and zinc intake and the five year incidence of early age-related maculopathy in the Beaver Dam Eye Study. *Am J Epidemiol* 148:204-214
98. van Kuijk E, Buck P (1992) Fatty acid composition of the human macula and peripheral retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 33: 3493-3494
99. Vingerling JR, Dielemans I, Hofman A, Grobbee DE, Hijmering M, Kramer CF, de Jong PTVM (1995) The prevalence of age-related maculopathy in the Rotterdam Study. *Ophthalmology* 102(2):205-210
100. Vingerling JR, Hofman A, Grobbee DE, de Jong PT (1996) Age-related macular degeneration and smoking. *The Rotterdam Study. Arch Ophthalmol* 114(10):1193-1196
101. von Rückmann A, Fitzke F, Bird AC (1998) Autofluorescence imaging of the human fundus. In: Marmor MF, Wolfensberger T (Hrsg) *The retinal pigment epithelium*. Oxford Univ Press, New York Oxford, pp 224-34
102. Weiter JJ, Delori FC, Wing GL, Fitch KA (1985) Relationship of of senile macular degeneration to ocular pigmentation. *Am J Ophthalmol* 99: 185-187
103. Werner JS, Donnelly SK, Kliegl R (1987) Aging and human macular pigment density. *Vis Res* 27: 257-268
104. West S, Vitale S, Hallfrisch J, Munoz B, Muller D, Bressler S, Bressler NM (1994) Are antioxidants or supplements protective for age-related macular degeneration? *Arch Ophthalmol* 112:222-227
105. West SK, Rosenthal FS, Bressler NM, Bressler SB, Munoz B, Fine SL, Taylor HR (1989) Exposure to sunlight and other risk factors for age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 107: 875-879
106. Young AJ, G. M. Lowe (2001) Antioxidant and Prooxidant Properties of Carotenoids. *Arch Biochem Biophys* 385:20-27
107. Yuzawa M, Hagita K, Egawa T, Minato H, Matsui M (1991) Macular Lesions Predisposing To Senile Disciform Macular Degeneration. *Jpn J Ophthalmol* 35:87-95