

Dietrich Schweitzer<sup>1</sup> · Gabriele E. Lang<sup>2</sup> · Holger Remsch<sup>2</sup> · Bernd Beuermann<sup>1</sup> ·  
Martin Hammer<sup>1</sup> · Eike Thamm<sup>1</sup> · Christoph W. Spraul<sup>2</sup> · Gerhard K. Lang<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Augenklinik der Friedrich-Schiller-Universität Jena

<sup>2</sup>Augenklinik der Universität Ulm

# Die altersabhängige Makulopathie

## Vergleichende Untersuchungen zwischen Patienten, deren Kindern und Augengesunden\* \*\*

### Zusammenfassung

**Hintergrund:** Es wurde untersucht, ob zwischen Patienten mit früher und später altersabhängiger Makulopathie (ARM) und deren Kindern (F1-Generation) sowie Normalpersonen objektiv meßbare Unterschiede in spektrometrischen Parametern des Fundus bestehen.

**Methode:** Mit dem Jenaer Imaging-Spektrometer wurden retinale Sauerstoffsättigung, Xanthophyll und natürliche Fluorophore und mit dem Rodenstock SLO-101 die örtliche Verteilung des Xanthophylls gemessen.

**Ergebnisse:** Xanthophyll ist bei der späten ARM gegenüber der F1-Generation und der Kontrollgruppe signifikant reduziert ( $\alpha < 0.01$ ). Die bei kurz- und langwelliger Anregung gemessenen unterschiedlichen Autofluoreszenzspektren sind ein Hinweis darauf, daß mehr als ein Fluorophor detektierbar ist und daß sich bei ARM-Patienten gegenüber deren F1-Generation die Anteile der Fluorophore ändern. Die langwellige Autofluoreszenz ist nur bei dem Spätstadium der ARM altersabhängig ( $R^2 = 0.81$ ). Zudem ist die Sauerstoffsättigung in retinalen Gefäßen bei ARM verändert.

**Schlußfolgerung:** Xanthophyll ist nur bei der späten ARM reduziert. Autofluoreszenz und Sauerstoffsättigung unterscheiden sich zwischen Patienten mit ARM und Kindern von ARM-Patienten und Augengesunden, jedoch wurde kein Hinweis auf eine genetische Prädisposition bei Kindern von ARM-Patienten auf der Grundlage dieser Parameter gefunden.

### Schlüsselwörter

Altersabhängige Makulopathie · Altersbedingte Makuladegeneration · Xanthophyll · Autofluoreszenz · Sauerstoffsättigung · Imaging Spektrometrie

Eine ursachenbezogene Therapie der altersabhängigen Makulopathie (ARM) setzt die Kenntnis beeinflussbarer Pathomechanismen voraus. Es wird vermutet, daß das Alterspigment Lipofuszin eine entscheidende Rolle bei der Entstehung der ARM spielt. Eldred und Katz [4] haben gezeigt, daß retinales Lipofuszin aus 10 Komponenten besteht, von denen nur die orange-rot emittierenden Komponenten, insbesondere die Komponente 8, eine ausreichende Absorption oberhalb der Absorptionskante der okulären Medien besitzen und somit zur Fluoreszenz angeregt werden können.

Auf der Grundlage dieser Ergebnisse hat Delori [3] eine Meßanordnung unter Verwendung einer Funduskamera entwickelt, in der nach Anregung mit Xenonlicht das Fluoreszenzlicht eines ausgewählten Bereiches spektral zerlegt detektiert wird.

Untersuchungen von Gaillard et al. [5] haben gezeigt, dass ein Anteil von Lipofuszin, jedoch nicht die Komponente 8, zellschädigenden atomaren Sauerstoff

bilden kann. Die 2-dimensionale örtliche Verteilung der Autofluoreszenz wurde erstmals durch von Rückmann et al. [12] mit Hilfe der Laser Scanner Technik bestimmt.

Es wird ferner diskutiert, daß das Makulapigment Xanthophyll, dessen Absorptionsmaximum bei 460 nm liegt, als ein möglicher natürlicher Schutzfaktor gegen die Erzeugung von freien Radikalen durch energiereiche blaue Strahlung wirken kann [18].

Es sind bisher nur wenige Studien durchgeführt, die sich mit der Quantifizierung der okulären Mikrozirkulation bei Patienten mit ARM befassen [7]. Insbesondere sind bisher noch keine Untersuchungen darüber publiziert, ob die Sauerstoffsättigung im retinalen Gefäßsystem bei Patienten mit ARM Veränderungen zeigt.

Da in klinische Studien [9, 10, 17] eine erhöhte familiäre Häufigkeit der ARM vermutet wird war ein Ziel dieser Studie herauszuarbeiten, ob eine gene-

\*Teile dieser Originalarbeit sind auf der 96. Tagung der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft vorgetragen worden.  
\*\*Gefördert durch das Bundesministerium für Bildung, Wissenschaft, Forschung und Technik

Doz. Dr. D. Schweitzer  
Augenklinik der Friedrich-Schiller-Universität  
Jena, Bachstraße 18, 07740 Jena

D. Schweitzer · G. E. Lang · H. Remsch ·  
B. Beuermann · M. Hammer · E. Thamm ·  
Ch. W. Spraul · G. K. Lang

### Comparison of patients with age-related maculopathy, their children and healthy controls by measurement of oxygen saturation, xanthophyll, and natural fluorescence in the fundus

#### Summary

**Background:** The aim of this study was to evaluate prospectively whether there are differences in spectrometrically measurable parameters of the fundus between patients with early and late age-related maculopathy (ARM), the children of the ARM patients (F1 generation) and normals.

**Method:** Using the "Jenaer Imaging Spectrometer", retinal oxygen saturation, xanthophyll, and intrinsic fluorescence were measured; the spatial distribution of xanthophyll was determined using the Rodenstock SLO 101 model.

**Results:** Xanthophyll is reduced in late ARM as compared to the F1 generation and the control group ( $\alpha < 0.01$ ). The different fluorescence spectra, measured at shortwave and at longwave excitation, suggest the presence of more than one fluorophore. Furthermore, the components of the fluorophores seem to be different between patients with ARM and their F1 generation. The longwave autofluorescence is age-dependent only in late ARM ( $r^2 = 0.81$ ). For the first time, we found an alteration in oxygen saturation in retinal vessels in patients with ARM.

**Conclusions:** Xanthophyll is reduced only in late ARM. Autofluorescence and oxygen saturation are different between ARM patients, the F1 generation and normals, however, we were not able to identify a genetically based predisposition concerning the parameters studied.

#### Key words

Age-related maculopathy · Age-related macular degeneration · Xanthophyll · Autofluorescence · Oxygen saturation · Imaging spectrometry

tisch bedingte Prädisposition für ARM bei Kindern von ARM Patienten (F1-Generation) besteht, die sich in der Veränderung von spektrometrisch erfaßbaren Größen ausdrückt. Im Einzelnen wurden die optische Dichte von Xanthophyll, die Autofluoreszenzspektren bei unterschiedlichen Anregungsbedingungen sowie die retinalen Sauerstoffsättigung bei den gleichen Probanden gemessen.

Es wurde untersucht, ob zwischen dem frühen und späten Stadium der ARM, der F1-Generation und zur F1-Generation altersentsprechenden Augengesunden Unterschiede in diesen Meßgrößen nachweisbar sind und ob in einem Vergleich zwischen der F1-Generation der ARM-Patienten und den gleichaltrigen Augengesunden bereits solche Differenzen im Ansatz zu erkennen sind, die auf eine genetische Prädisposition hinweisen könnten.

#### Probanden und Methode

Die Klassifikation der altersbedingten Makulaveränderungen erfolgte nach den Vorschlägen der International ARM Epidemiological Study Group [20].

#### Probanden

Für diese Studie standen 4 Probandengruppen zur Verfügung:

- ▶ Probanden mit dem frühen Stadium der ARM (weiche Drusen  $> 63 \mu\text{m}$  sowie Atrophien und Proliferationen des retinalen Pigmentepithels  $< 175 \mu\text{m}$ )
- ▶ Probanden mit dem späten Stadium der ARM (seröse Abhebung der neurosensorische Netzhaut und/oder des retinalen Pigmentepithels entsprechend der exsudativen altersabhängigen Makuladegeneration). In beiden Gruppen waren die Veränderungen symmetrisch im Makulabe-

reich unter Beteiligung der Fovea verteilt.

- ▶ augengesunde Kinder der Probanden mit ARM (F1-Generation)
- ▶ altersgleiche augengesunde Kontrollgruppe zur F1-Generation (Tabelle 1).

#### Das Jenaer Imaging Ophthalmospektrometer

Die Messungen wurden mit dem Jenaer Imaging Ophthalmospektrometer ausgeführt, dessen Aufbau und Methode in Schweitzer et al. [14] ausführlich beschrieben ist. Das Gerät ist eine modifizierte Funduskamera (RCS 250 von Carl Zeiss Jena) und erlaubt die orts aufgelöste Registrierung der Reflexionsspektren, d.h. die gleichzeitige Messung von Reflektionsspektren an unterschiedlichen Fundusorten längs eines schlitzförmigen Feldes auf dem Augenhintergrund (Abmessungen  $1,5 \text{ mm} \times 40 \mu\text{m}$ ), im Spektralbereich von  $400 \text{ nm}$  bis  $700 \text{ nm}$ . Durch die Verwendung von Anregungs- und von Sperrfiltern, deren Spektralbereiche sich nicht überlappen, können die Spektren der Autofluoreszenz orts aufgelöst gemessen werden.

#### Fluoreszenzmessungen

Da davon auszugehen war, dass mehr als ein Fluorophor am Augenhintergrund eine nachweisbare Fluoreszenz aufweisen, wurden die Fluoreszenzspektren bei einer kurzwelligen Anregung ( $464 \text{ nm} < \lambda_{\text{ex}} < 479 \text{ nm}$ ,  $\lambda_{\text{cutoff}} = 505 \text{ nm}$ ) und bei einer langwelligen Anregung ( $495 \text{ nm} < \lambda_{\text{ex}} < 525 \text{ nm}$ ,  $\lambda_{\text{cutoff}} = 540 \text{ nm}$ ) gemessen.

#### Auswertung der Fluoreszenzmessungen

Zur Auswertung der Fluoreszenzmessungen wurde das Integral der Fluoreszenz bis zum Ende des Meßbereiches bei

Tabelle 1  
Probandenübersicht

| Gruppe         | Zahl der Augen | Alter in Jahren | Bereich in Jahren |
|----------------|----------------|-----------------|-------------------|
| Frühe ARM      | 32             | 74.7±6.0        | 63-88             |
| Späte ARM      | 14             | 76.2±5.5        | 68-88             |
| F1-Generation  | 30             | 43.4±10.1       | 28-63             |
| Kontrollgruppe | 21             | 48.1±13.7       | 28-76             |

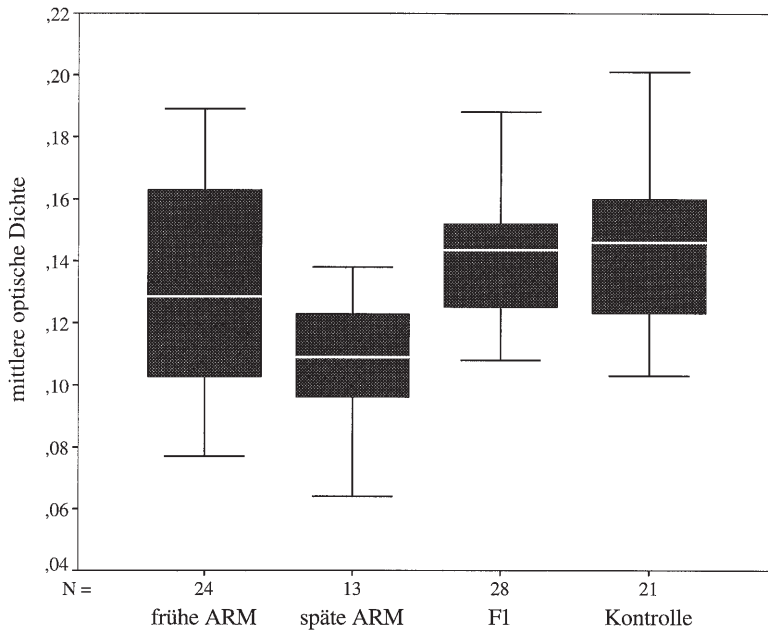


Abb. 1 ▲ Mittlere optische Dichte von Xanthophyll bei 488 nm. Die helle Linie im Boxplot ist der Gruppenmedian, der untere Wert des dunklen Bereiches ist der 25% Quantilwert, der obere ist der 75% Quantilwert

700 nm gebildet. Um unvermeidliche Einstellfehler zu kompensieren und frei vom Einfluß der Linsentransmission zu sein, die beide eine vergleichende quantitative Auswertung in Frage stellen, wurde die integrierte Fluoreszenzintensität auf das Maximum der gemessenen spektralen Intensität normiert. Die so erhaltene Größe beschreibt die Form des Fluoreszenzspektrums. Je deutlicher eine Fluoreszenzbande hervortritt, desto kleiner ist die normierte integrale Fluoreszenz. Umgekehrt liefert eine Fluoreszenz ohne erkennbares Maximum den größten Wert der normierten integralen Autofluoreszenz. Die spektrale Empfindlichkeit des Detektorsystems wurde rechnerisch korrigiert.

### Sauerstoffsättigung

Die Sauerstoffsättigung eines retinalen Gefäßes wurde aus dessen Reflexionsspektrum bestimmt [13].

### Messungen von Xanthophyll

Zur Berechnung der optischen Dichte des Xanthophylls wurde der Quotient aus dem fovealen und einem parafovealen Reflexionsspektrum ausgewertet. Da jedoch in vorangehenden Untersuchungen festgestellt worden war, daß die örtliche Verteilung des Xanthophylls auch

unsymmetrisch mit dem Maximum außerhalb der Fovea liegen kann, wurde auch die 2-dimensionale Verteilung des Xanthophylls untersucht. Hierzu wurden Bilder ausgewertet, die mit einem Scanning Laser Ophthalmoskop SLO 101 von Rodenstock bei 488 nm aufgenommen worden waren.

Es wurden nur phake Augen untersucht. Da die Okulartransmission als Faktor die von jedem Ort gemessene Inten-

sität beeinflusst, wird durch Quotientenbildung deren Einfluß eliminiert [15, 16].

### Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Meßergebnisse erfolgte durch die einfaktorielles ANOVA, nachdem zuvor die Annahme einer Normalverteilung mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test geprüft worden war. Statistisch signifikante Unterschiede der untersuchten Parameter wurden dann zwischen den Gruppen angenommen, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit  $\alpha < 0.01$  betrug. Zur statistischen Berechnung wurde das Programmsystem SPSS [2] verwendet.

### Ergebnisse

#### Xanthophyll

Bei der Auswertung der Messungen zeigte sich, daß solche Parameter besonders aussagefähig sind, die den Wert der optischen Dichte und dessen 2-dimensionale Verteilung miteinander verknüpfen. Bei unsymmetrischer Verteilung muß die "foveale optische Dichte" nicht notwendigerweise der größten optischen Dichte von Xanthophyll entsprechen. Die mittlere optische Dichte von Xanthophyll wurde bei dem späten Stadium der ARM signifikant kleiner als in der Gruppe der F1-Generation und der Kontrollgruppe bestimmt. Die Gruppen F1-Generation und Kontrollgruppe wa-

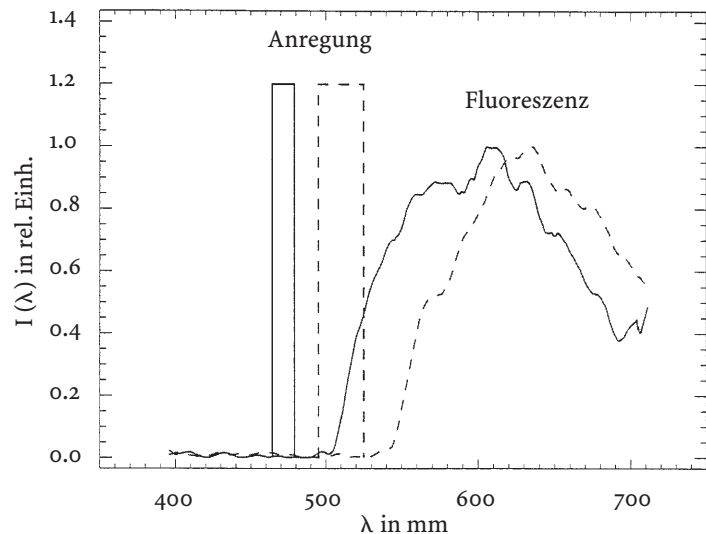


Abb. 2 ▲ Spektren der Fundus-Autofluoreszenz. -  $464 \text{ nm} < \lambda_{\text{excitation}} < 474 \text{ nm}$ ,  $\lambda_{\text{emission}} > 505 \text{ nm}$ ; ---  $495 \text{ nm} < \lambda_{\text{excitation}} < 525 \text{ nm}$ ,  $\lambda_{\text{emission}} > 540 \text{ nm}$

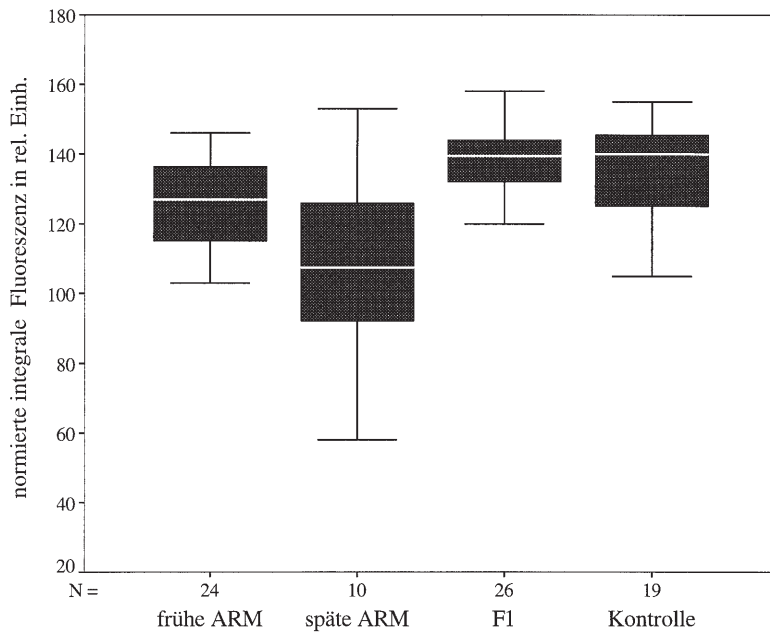


Abb. 3 ▲ Normierte integrale Autofluoreszenz bei kurzwelliger Anregung ( $464 \text{ nm} < \lambda_{\text{excitation}} < 474 \text{ nm}$ ,  $\lambda_{\text{emission}} > 505 \text{ nm}$ ). Der berechnete Wert ist proportional zur Halbwertsbreite des Fluoreszenzspektrums

ren mit den Parametern, die aus der Messung der optischen Dichte des Xanthophylls abgeleitet wurden, nicht auf einem Niveau der Irrtumswahrscheinlichkeit von  $\alpha < 0.01$  voneinander trennbar (Abb. 1).

### Autofluoreszenz

Durch die Anregung in zwei nichtüberlappenden Spektralbereichen wurden Spektren der Autofluoreszenz gemessen, deren Maxima deutlich bei unterschiedlichen Wellenlängen lagen. Abbildung 2 zeigt Fluoreszenzspektren des gleichen Fundusgebietes temporal der Fovea bei kurzwelliger und bei langwelliger Anregung.

Im Mittel lag das Maximum der Fluoreszenzspektren bei kurzwelligen Anregung ( $464 \text{ nm} < \lambda_{\text{ex}} < 479 \text{ nm}$ ,  $\lambda_{\text{cutoff}} = 505 \text{ nm}$ ) um  $590 \text{ nm}$  und bei langwelliger Anregung ( $495 \text{ nm} < \lambda_{\text{ex}} < 525 \text{ nm}$ ,  $\lambda_{\text{cutoff}} = 540 \text{ nm}$ ) um  $640 \text{ nm}$ . Bei kurzwelliger Anregung (Abb. 3) führte die normierte integrale Autofluoreszenz zu einer signifikanten Unterscheidung ( $\alpha < 0.01$ ) der Patienten mit später ARM sowohl von der Gruppe F1-Generation als auch von der Kontrollgruppe. Die Gruppe mit dem Frühstadium der ARM war von der Gruppe der F1-Generation zu unterscheiden ( $\alpha < 0.01$ ). Nach Anregung im längerwelligen Spektralbereich

( $495 \text{ nm} < \lambda_{\text{ex}} < 525 \text{ nm}$ ) gestattete die normierte integrale Autofluoreszenz eine signifikante Trennung sowohl für die frühe ARM als auch für die späte ARM von den Gruppen F1-Generation und Kontrollgruppe (Abb. 4). Nicht trennbar waren die Gruppen beider ARM Formen, solange keine Altersabhängigkeit

der Fluoreszenz berücksichtigt wurde. Zwischen der Gruppe F1-Generation und der Kontrollgruppe waren keine signifikanten Unterschiede nachweisbar.

Die Altersabhängigkeit der normierten integralen Autofluoreszenz zeigte einen Unterschied zwischen den beiden ARM Stadien. Wie in Abb. 5 für die langwellige Anregung dargestellt, zeigte diese für das Spätstadium der ARM einen negativen Anstieg (Quadrat des Regressionskoeffizienten  $R^2 = 0.81$ ), während die normierte integrale Autofluoreszenz bei Patienten mit früher ARM keine Altersabhängigkeit aufwies. Die Betrachtung der Konfidenzintervalle zeigt jedoch, daß diese Trennung nicht scharf ist.

### Sauerstoffsättigung

Die mittlere arterielle Sauerstoffsättigung zeigte keine Unterschiede zwischen den zu vergleichenden Gruppen. Dagegen wurde eine signifikant höhere mittlere venöse Sauerstoffsättigung bei früher ARM bestimmt, als in der F1-Generation und in der Kontrollgruppe (Abb. 6). Zusätzlich war die venöse Sauerstoffsättigung im Frühstadium der ARM im temporal inferioren Quadranten signifikant niedriger, als im temporal superioren Quadranten (Abb. 7). Hierbei ist zu beachten, daß an jedem Auge an mehreren Gefäßen die Sauerstoffsät-

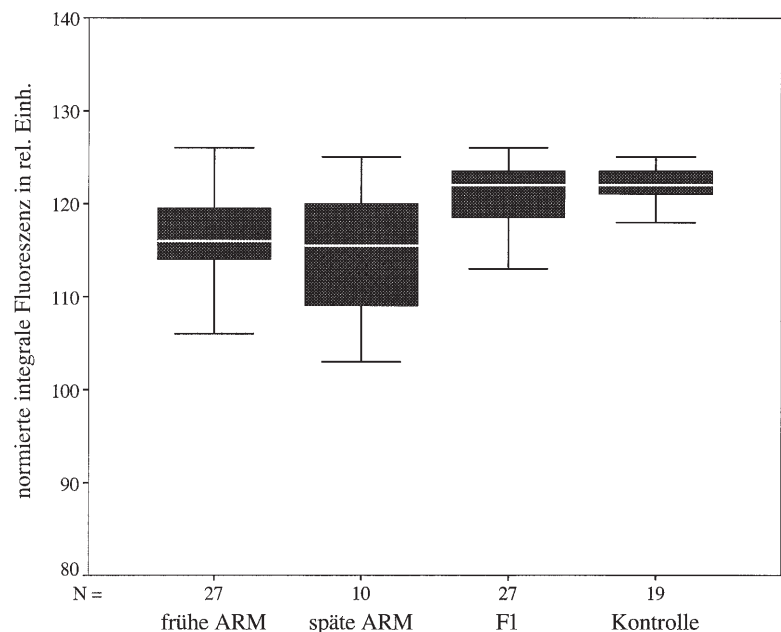


Abb. 4 ▲ Normierte integrale Autofluoreszenz bei langwelliger Anregung ( $495 \text{ nm} < \lambda_{\text{excitation}} < 525 \text{ nm}$ ,  $\lambda_{\text{emission}} > 540 \text{ nm}$ ). Dieser Wert ist proportional zur Halbwertsbreite des Fluoreszenzspektrums

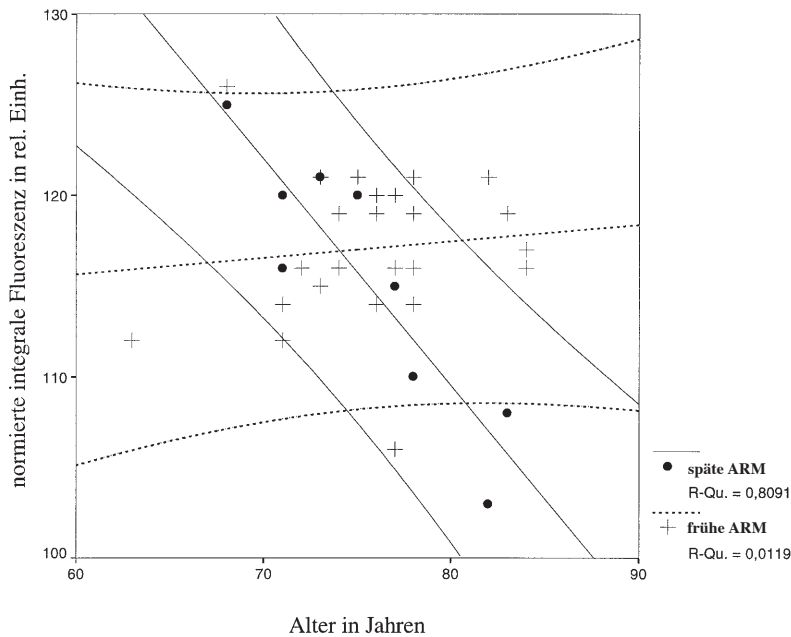


Abb.5 ▲ Alterabhängiger Verlauf der normierten integralen Autofluoreszenz bei langwelliger Anregung ( $495 \text{ nm} < \lambda_{\text{ex}} < 525 \text{ nm}$ ,  $\lambda_{\text{cutoff}} = 540 \text{ nm}$ ), Regressionsgeraden mit Grenzen der Konfidenzintervalle für 95% Wahrscheinlichkeit

tigung berechnet wurde. Die arterio-venöse Differenz der Sauerstoffsättigung war in der F1-Generation der ARM-Patienten signifikant höher als bei Patienten mit früher ARM (Abb. 8).

**Diskussion**

**Xanthophyll**

Eine mögliche These bezüglich des Zusammenhangs zwischen ARM und Xanthophyll-Konzentration besteht darin, daß Xanthophyll sowohl durch die Schwächung des blauen Lichtes, das die Bildung freier Radikale fördert, als auch durch die zusätzliche Eigenschaft, als Radikalfänger zu wirken, protektiv der Entstehung der ARM entgegenwirken könnte. Unter dieser Voraussetzung wäre zu vermuten, daß die optische Dichte von Xanthophyll bei ARM Patienten gegenüber Normalpersonen reduziert sein könnte. Falls in der F1-Generation der ARM Patienten eine genetisch bedingte Reduktion der optischen Dichte von Xanthophyll nachweisbar wäre, würde der Mangel an Xanthophyll einen Risikofaktor für die Entwicklung einer ARM darstellen. Durch gezielte Ernährung mit Lutein-haltiger Nahrung [1] könnte dann eine Erhöhung der optischen Dichte des Xanthophylls erreicht werden.

Die vorliegenden Untersuchungen zeigen, daß bei der späten ARM eine signifikante Reduktion in der optischen Dichte des Xanthophylls gegenüber Normalpersonen nachweisbar war. Bei dem Frühstadium der ARM konnte bei den untersuchten Probanden nicht von einer generellen Schwächung der optischen Dichte des Xanthophylls ausgegangen

werden. Zwischen der F1-Generation von ARM-Patienten und der Kontrollgruppe wurde kein signifikanter Unterschied nachgewiesen.

**Fluoreszenz**

Der spektrale Verlauf der Autofluoreszenz am Fundus zeigte eine Abhängigkeit vom Spektralbereich des Anregungslichtes. Es muß deshalb davon ausgegangen werden, daß sich das gesamte meßbare Fluoreszenzlicht aus mindestens 2 Komponenten zusammensetzt, deren Anteile variieren können. Die summarische Messung des Fluoreszenzlichtes oberhalb einer Absorptionskante gestattet keine Differenzierung zwischen einzelnen Fluorophoren. Aussagen, die auf dem absoluten Wert der Fluoreszenzintensität beruhen, können mit großen Fehlern behaftet sein, da es praktisch unmöglich ist, den individuell schwächenden Einfluß der Okulartransmission auf Anregungs- und Fluoreszenzlicht zu erfassen.

Aus diesem Grunde wurde die normierte integrale Fluoreszenz berechnet, die unabhängig vom Wert der Fluoreszenzintensität ist und die die Form des Fluoreszenzspektrums beschreibt. Die Wellenlängenbereiche für die Anregung waren so gewählt worden, dass unter Berücksichtigung der Okulartransmission eine optimale kurzwellige Anregung für

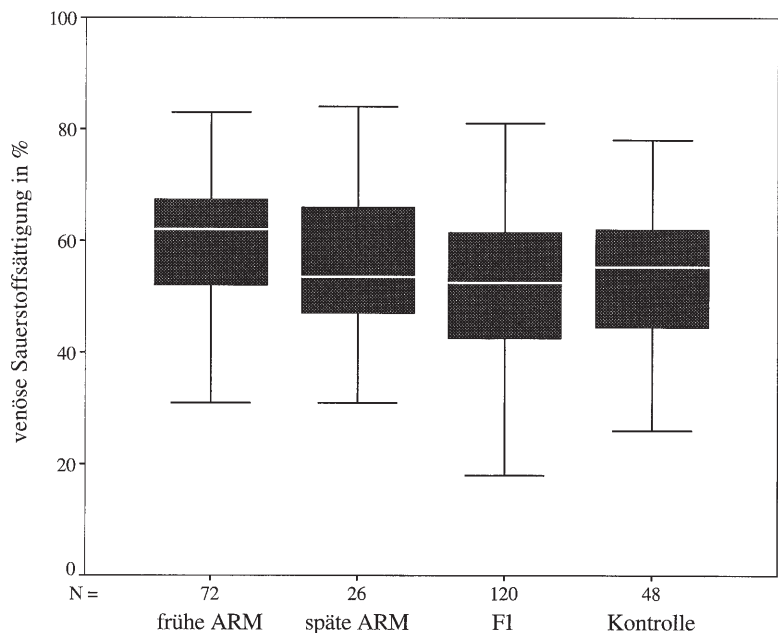


Abb.6 ▲ Mittlere venöse Sauerstoffsättigung (O<sub>2</sub>)

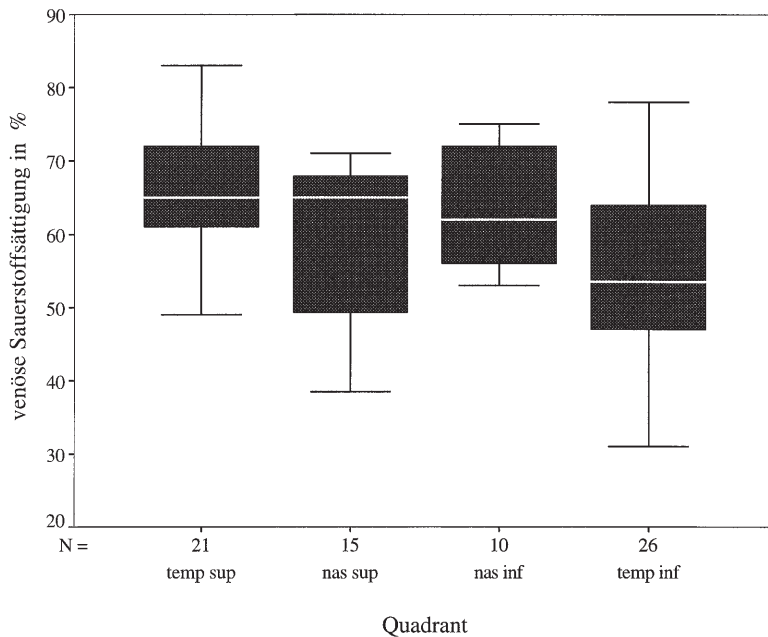


Abb. 7 ▲ Venöse Sauerstoffsättigung (OS) in einzelnen Quadranten bei dem Spätstadium der ARM

FAD (ca. 470 nm) und eine optimale langwellige Anregung für die Komponente 8 des Lipofusins (ca. 505 nm) erreicht werden konnte.

Der kleine Wert der kurzzeitig angeregten normierten integralen Fluoreszenz bei Patienten mit dem Spätstadium der ARM deutet auf spezifisch ausgeprägtere Fluoreszenzspektren hin, als sie in der Gruppe der F1-Generation oder in der Kontrollgruppe meßbar waren.

Bei dem Frühstadium der ARM war die Ausprägung des kurzzeitig angeregten Fluoreszenzspektrums dagegen nicht so deutlich. Bei langwelliger Anregung waren die Werte der normierten integralen Autofluoreszenz für beide Stadien der ARM nahezu gleich und führten zu einer signifikanten Unterscheidung zu der Gruppe der F1-Generation und zu der Kontrollgruppe. Es ist jedoch zu beachten, daß die langwellig angeregte Autofluoreszenz bei dem Spätstadium der ARM einen Abfall der normierten integralen Autofluoreszenz mit zunehmendem Alter zeigte, wogegen bei dem Frühstadium der ARM keine Altersabhängigkeit nachgewiesen werden konnte.

Das bedeutet, daß ein langwellig angeregtes Fluorophor mit zunehmendem Alter das Fluoreszenzspektrum von Augen mit später ARM prägt. Dieses Ergeb-

nis entspricht den Untersuchungen von Delori [3], wonach sich die Konzentration des Fluorophors Lipofusins bei ARM Patienten erhöht.

Die Betrachtung der Konfidenzintervalle für die Regressionsgeraden bei einer Wahrscheinlichkeit von 95% zeigt jedoch, daß die Trennung zwischen frühem und spätem Stadium der ARM nach der

Altersabhängigkeit der normierten integralen Autofluoreszenz nicht scharf ist und durch Untersuchungen an größeren Patientengruppen überprüft werden muß.

### Sauerstoffsättigung

Um die Ergebnisse zur Messung der Sauerstoffsättigung bewerten zu können, muß berücksichtigt werden, daß das Produkt aus Blutvolumendurchfluß und Sauerstoffsättigung das Angebot und die Ausnutzung von Sauerstoff bestimmt [13]. So kann bei konstanter arterieller Sauerstoffsättigung eine erhöhte venöse Sauerstoffsättigung einerseits Ausdruck eines verringerten Sauerstoffverbrauches sein, andererseits wäre der Sauerstoffverbrauch aber konstant, wenn sich der Blutvolumendurchfluß erhöht hat.

Messungen des Blutvolumendurchflusses in retinalen Gefäßen von ARM-Patienten sind bisher nicht bekannt. Aus diesem Grunde kann aus den Messungen insbesondere zur venösen Sauerstoffsättigung nur gefolgert werden, daß besonders im Frühstadium der ARM im Vergleich sowohl zu den Kindern von ARM-Patienten als auch zur Kontrollgruppe Veränderungen in der retinalen Mikrozirkulation nachweisbar sind.

Erst wenn Ergebnisse zur Messung des Blutvolumendurchfluß bei ARM-Pa-

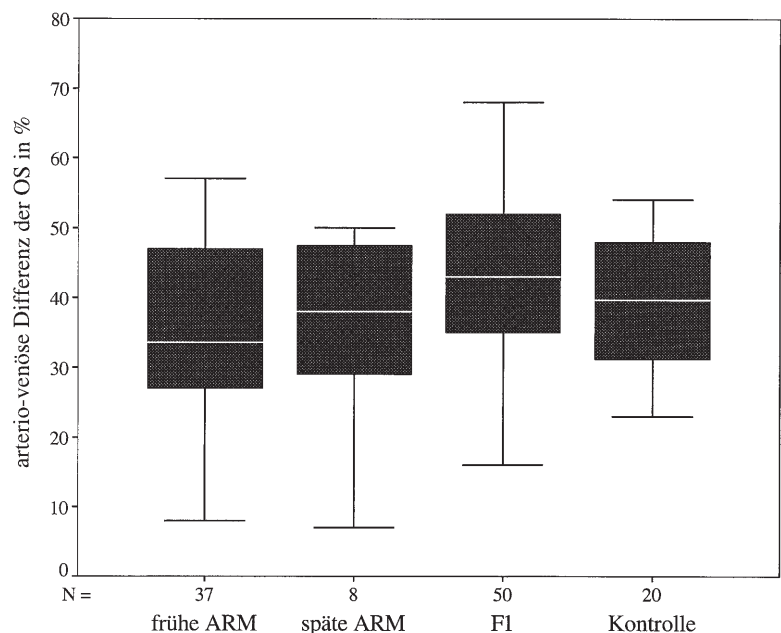


Abb. 8 ▲ Mittlere arterio-venöse Differenz der Sauerstoffsättigung (OS) benachbarter Gefäße

## Fazit für die Praxis

Patienten mit später ARM weisen für die Parameter Xanthophyll und Autofluoreszenz Unterschiede zu ihrer F1-Generation und augengesunden Probanden auf. Die Messungen der Sauerstoffsättigung zeigen, dass auch die retinale Mikrozirkulation bei ARM beeinflusst ist. Eine exakte Interpretation der veränderten arterio-venösen Differenz der Sauerstoffsättigung ist erst dann möglich, wenn auch der Blutvolumendurchfluß bei ARM gemessen wurde. Aufgrund der erhobenen Daten ist kein Rückschluß bei ARM auf einen genetisch unterstützten Prozess bei der Entwicklung der altersbedingten Makulopathie möglich.

## Literatur

1. Bone RA, Landrum JT, Kilburn MD, Gomez C (1996) **Effect of dietary supplementation with lutein on macular pigment density.** Invest Ophthalmol Vis Science 37:532
2. Brosius GG, Brosius F (1995) **SPSS Base System and Professional Statistics.** 1. Aufl. Bonn; Albany International Thompson Publishing, pp 690-707
3. Delori FC, Dorey CK, Staurenghi G, Arend O, Goger DG, Weiter J (1995) **In vivo fluorescence of the human ocular fundus exhibits retinal pigment epithelium lipofuscin characteristics.** Invest Ophthalmol Vis Sci 36: 718-729
4. Eldred GE, Katz ML (1988) **Fluorophores of the Human Retinal Pigment Epithelium: Separation and Spectral Characteristics.** Exp Eye Res 47: 71-96
5. Gaillard ER, Atherton SJ, Eldred G, Dillon J (1995) **Photophysical studies on human retinal lipofuscin.** Biochemistry and Photobiology 61: 448-453
6. Goldberg MF, Dhaliwal RS, Oik RJ (1998) **Indocyanine Green Angiography Patterns of Zones of Relative Decreased Choroidal Blood Flow in Patients With Exudative Age-Related Macular Degeneration.** Ophthalmic Surgery and Lasers 29:385-390
7. Grunwald JE, Hariprasad SM, Dupont J, Maguire MG, Fine, SL, Brucker AJ, Maguire AM, Ho AC (1998) **Foveal Choroidal Blood Flow in Age -Related Macular Degeneration.** Invest Ophthalmol Vis Sci 39:385-390
8. Hayashi K, de Laey JJ (1985) **Indocyanine green angiography of choroidal neovascular membranes.** Ophthalmologica 190:30-39

9. Klein M, Mauldin WM, Stoumbos VD (1994) **Heredity and Age-Related Macular Degeneration. Observation in Monozygotic Twins.** Arch Ophthalmol 112:932-937
10. Meyers SM, Green T, Gutman FA (1995) **A Twin Study of Age-related Macular Degeneration.** Am J Ophthalmol 120: 757-766
11. Ross RD, Barofsky JM, Cohen G, Baber WB, Palao SW, Gitter KA (1998) **Presumed macular choroidal watershed vascular filling, choroidal neovascularization, and systemic vascular disease in patients with age-related macular degeneration.** Am J Ophthalmol 125:71-80
12. von Rückmann A, Fitzke FW, Bird AC (1995) **Distribution of fundus autofluorescence with a scanning laser ophthalmoscope.** Br J Ophthalmol 79:407-412
13. Schweitzer D, Leistriz L, Hammer M, Scibor M, Bartsch U, Strobel J (1995) **Calibration-free measurement of the oxygen saturation in retinal vessels of men.** Progress in Biomedical optics, Proceedings of "Ophthalmic Technologies V", San Jose, California, SPIE 2393:210-218
14. Schweitzer D, Hammer M, Scibor M (1996) **Imaging Spectrometry in Ophthalmology - Principle and application in microcirculation and in investigation of pigments.** Ophthalmic Research 28: 37-44
15. Schweitzer D, Hammer M, Scibor M, Leistriz L (1998) **Confocal imaging of the human fundus.** Lasers and Light 8; 3: 153-160
16. Schweitzer D, Kalve B, Leistriz L, Wagner M, Hammer M (1998) **Experimental results with a wavelength-tunable scanning laser ophthalmoscope.** Laser and Light 8; 3: 143-152
17. Seddon JM, Ajani UA, Mitchel BD (1997) **Familial Aggregation of Age-related Maculopathy.** Am J Ophthalmol 123: 199-206
18. Snodderly DM (1995) **Evidence for protection against age-related macular degeneration (AMD) by carotenoids and antioxidant vitamins.** Am J Clinical Nutrition 62: 14485-14615
19. Takahashi K, Muraoka K, Kishi S, Shimizu K (1996) **Watershed zone in the human peripheral choroid.** Ophthalmology 103:336-342
20. The International Study Group (1995) **An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related degeneration.** Surv Ophthalmol 39: 367-374

tienten vorliegen, kann endgültig beurteilt werden, welche Ätiologie die erniedrigte arterio-venöse Sauerstoffdifferenz hat. Durch die Untersuchungen von Goldberg et al. [6], Takahashi et al. [19], Hayashi und de Laey [8] und Ross et al. [11] wurde mit Hilfe der ICG Angiographie gezeigt, daß im temporalen Teil des Fundus Wasserscheiden in der chorioidalen Mikrozirkulation vorliegen, die bei der exsudativen AMD zu großflächigen hypoperfundierten Arealen erweitert sind. Diese sind nicht willkürlich verteilt, sondern treten in charakteristischen Mustern auf.

Eine mögliche Erklärung für die gefundenen topographisch unterschiedlichen Sauerstoffsättigungen in den retinalen Gefäßen wären lokale choroidale Versorgungsunterschiede sowie lokale Unterschiede in Sauerstoff verbrauchenden retinalen Strukturen. Auf dem Boden des gegenwärtigen Wissens kann diese Phänomen jedoch nicht hinreichend erklärt werden.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß bei Patienten mit später ARM signifikante Unterschiede zur F1-Generation von ARM-Patienten und zu deren Kontrollgruppe in den Parametern Xanthophyll und Autofluoreszenz nachgewiesen werden konnten. Statistisch gesicherte Differenzen in der venösen Sauerstoffsättigung wurden zwischen Patienten mit dem Frühstadium der ARM einerseits sowie der F1-Generation von ARM-Patienten und der Normalgruppe andererseits gemessen. Da aber mit keiner dieser Größen signifikante Unterschiede zwischen der F1-Generation und der altersentsprechenden Kontrollgruppe nachgewiesen werden konnten, ist es bei dem mittleren Alter der Gruppen nicht möglich, mit diesen Parametern auf genetisch unterstützte Prozesse zu schließen, die mit der Entwicklung einer ARM assoziiert sind.