

ERNÄHRUNG FÜR DIE AUGENGESUNDHEIT

FAKT ODER FIKTION?

Professor **Alfredo GARCIA LAYANA**

Professor **Angelo Maria MINNELLA**





VORWORT

Unter den Pathologien des Auges gibt es eine, die von besonderem Interesse für Forscher ist: Altersbedingte Makuladegeneration (üblicherweise AMD genannt), die die Hauptursache für den Verlust des Sehvermögens bei Menschen über 50 Jahren in Industrieländern ist. Sie ist eine progressive degenerative Erkrankung der Makula (dem zentralen Teil der Retina), welche letztlich zu Störungen oder teilweisem Verlust des zentralen Sehvermögens führt und in gesetzlicher Blindheit endet.

Die Pathologie AMD ist charakterisiert durch Degeneration, welche die retinalen Photorezeptoren, das retinale Pigmentepithel, die Bruch'sche Membran und in manchen Fällen auch die choroidalen Schichten umfasst.

Außerdem kann oxidativer Stress zu dieser Erkrankung beitragen. So wurde in der Age-Related Eye Disease Study (AREDS) zwischen 1992 und 2001 die zentrale Bedeutung von oxidativem Stress als wichtigem Faktor bei der Entstehung einer AMD hervorgehoben.

Derzeit gibt es keine wirksame Behandlung zur Prävention oder Heilung der AMD, aber adäquate Supplementation kann ihre Progression verlangsamen: In bevölkerungsbasierten Studien und in der AREDS wurde eine Vielzahl verschiedener Nährstoffe, wie Mineralien, Vitamine, Omega-3 Fettsäuren und Carotinoide, mit einem reduzierten AMD-Risiko assoziiert. Daher sollten Patienten dahingehend beraten werden, dass eine gesunde Ernährung, die reich an Obst, grünem Blattgemüse und Fisch ist, das Risiko einer AMD senken kann.

Sowohl als niedergelassene Ärzte als auch als Retina-Spezialisten haben wir die Pflicht, unseren Patienten den besten Rat und die beste verfügbare Therapie für ihre Erkrankung zu geben. Dieses Buch fasst – mit mehr als 250 Referenzen – den derzeitigen Wissensstand über die Auswirkung von Ernährung auf die altersbedingte Makuladegeneration zusammen. Wir möchten jeden ganz besonders ermutigen, dieses Buch mit Interesse zu lesen. Es kann Ihnen helfen, Ihren Patienten Ratschläge zu ihrer Ernährung zu geben, und könnte Sie veranlassen, Supplementation für Ihre Patienten mit früher oder intermediärer AMD in Erwägung zu ziehen.

Wir glauben, dass dieses Buch uns allen grundlegende Informationen über Ernährung für die Augengesundheit liefert, und wir hoffen, dass Sie dieses Buch mit so viel Freude lesen und daraus lernen, wie wir beim Verfassen hatten.

Professor Alfredo GARCIA LAYANA

Professor für Ophthalmologie, Universidad de Navarra
Vorstand der ophthalmologischen Abteilung,
Clínica Universidad de Navarra Pamplona & Madrid
Vizepräsident der Spanish Vitreoretinal Society (SERV))

Professor Angelo Maria MINNELLA

Aggregierter Professor für Ophthalmologie
Università Cattolica del S. Cuore-Rome
Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli- IRCCS- Rome



INHALTS- VERZEICHNIS

TABELLENVERZEICHNIS	7
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	7
ABKÜRZUNGEN	8
1. AMD: Diagnose und Klassifikation	10
1.1 Definition und Diagnose	11
1.2 Klassifikation	11
2. Epidemiologie & Risikofaktoren	14
2.1 Epidemiologie	15
2.2 Risikofaktoren	16
2.2.1 AMD-Phänotypen	16
2.2.2 Genetik	18
2.2.3 Umweltfaktoren	19
2.2.4 Systemische Erkrankungen	22
2.3 Prädiktive Risikobeurteilungsmodelle	22
3. Pathophysiologie	26
3.1 Retinales Pigmentepithel	27
3.2 Bruch'sche Membran	28
3.3 Choroidale KapillargefäÙe	29
3.4 Oxidativer Stress	30
3.4.1 Biologie der reaktiven Sauerstoffspezies	30
3.4.2 Oxidativer Stress in der Retina	32
3.4.3 Abwehr von oxidativem Stress	33
3.4.4 Oxidativer Stress und AMD	38
4. Verfügbare Behandlungen für AMD	42
4.1 Anti-VEGF Therapie	43
4.2 Laser-Fotokoagulation	45
4.3 Photodynamische Therapie	46
4.4 Anti-angiogenetische Steroide	47
4.5 Zukünftige Behandlungsoptionen	47
5. Augenspezifische Ernährung und AMD	50
5.1 Anti-oxidative Vitamine	55
5.2 Mineralstoffe	57
5.3 Lutein und Zeaxanthin	58
5.3.1 Quellen von xanthophyllen Carotinoiden	59
5.3.2 Biologisches Rationale für Lutein/Zeaxanthin-Supplementation bei AMD	61
5.3.3 Lutein/Zeaxanthin-Supplementation und verbesserte Sehfunktion bei AMD	61
5.3.4 Lutein/Zeaxanthin-Supplementation und AMD-Risiko	63

5.4 AREDS-Formulierungen	67
5.4.1 AREDS-Supplementierung und frühe AMD	67
5.4.2 AREDS-Supplementierung und intermediäre AMD	68
5.4.3 AREDS2-Formulierung	69
5.5 Omega-3 Fettsäuren	72
5.5.1 Nahrungsmittel als Quelle für Omega-3 Fettsäuren	73
5.5.2 Biologisches Rationale für Omega-3-Supplementierung bei AMD	74
5.5.3 Konsum von Fisch und Omega-3-reichen Nahrungsmitteln und AMD-Risiko	75
5.5.4 Effekt von Omega-3-Supplementierung in klinischen Studien	79
5.6 Vitamin D	82
5.6.1 Die wichtigsten Nahrungsmittel als Vitamin D-Quelle	82
5.6.2 Biologisches Rationale für Vitamin D-Supplementierung bei AMD	84
5.6.3 Zusammenhang zwischen Vitamin D-Status und AMD	87
5.6.4 Vitamin D-Supplementierung und AMD	88
5.7 Resveratrol	91
5.7.1 Nahrungsmittel als Resveratrol-Quellen	92
5.7.2 Biologisches Rationale für Resveratrol-Supplementierung bei AMD	93
5.7.3 Resveratrol-Supplementierung und AMD	97
5.8 Safran	99
5.9 Andere Nährstoffe von Bedeutung und AMD	103
5.9.1 Vitamin B	103
5.9.2 Hydroxytyrosol	103
5.10 Kosteneffektivität von augenspezifischer Ernährung bei AMD	105
6. AMD-Prävention: Warum ist eine gesunde Ernährung nicht genug?	106
7. Wann sollte augenspezifische Ernährung begonnen werden?	112
8. Europäische Empfehlungen und Bestimmungen für Nahrungsergänzungsmittel:	
Sicherheitsaspekte	118
8.1 Europäische Bestimmungen für Nahrungsergänzungsmittel	119
8.2 Sicherheitsfragen	120
9. Patientenmanagement: Information über AMD	124
10. Schlussfolgerungen	128
ANHÄNGE	130
LITERATUR	132

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1:	Vereinfachte AMD-Klassifikation (AREDS)	12
Tabelle 2:	Länderprävalenz von früher und später AMD in Europa	16
Tabelle 3:	Ursache für Drusenbildung und -akkumulation	28
Tabelle 4:	Typische altersbedingte Veränderungen in der Bruch'schen Membran	29
Tabelle 5:	Die wichtigsten reaktiven Sauerstoffspezies	31
Tabelle 6:	Schutz vor/Abwehr von oxidativem Stress	34
Tabelle 7:	Grundlegende Eigenschaften von Antioxidantien	36
Tabelle 8:	Die wichtigsten VEGF-Funktionen	44
Tabelle 9:	Empfohlene Tagesdosen (RDA) von Mineralstoffen und Vitaminen für erwachsene Männer und Frauen (Alter >50 Jahre)	53
Tabelle 10:	Qualitative und quantitative Verteilung von Lutein und Zeaxanthin in Obst, Gemüse, Weizen und Nudelprodukten	59
Tabelle 11:	Supplementationstherapie für AMD (AREDS Formulierung)	67
Tabelle 12:	Behandlungseffekt auf das Risiko der Progression zu fortgeschrittener AMD nach 5 Jahren	68
Tabelle 13:	Die wichtigsten Erkenntnisse aus der AREDS-Supplementierung	69
Tabelle 14:	Behandlungsempfehlungen für AMD-Patienten	71
Tabelle 15:	Nahrungsmittel als Quelle für Omega-3 Fettsäuren	73
Tabelle 16:	Nahrungsmittel als Quelle für Vitamin D	83
Tabelle 17:	Geschätzte Trans-Resveratrol-Konzentrationen in ausgewählten Quellen	92
Tabelle 18:	Nährstoffaufnahme durch Nahrungsmittel bei nicht-institutionalisierten US-Individuen (nicht-supplementiert)	109

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1:	Fundusfotografien verschiedener Stadien der altersbedingten Makuladegeneration	13
Abbildung 2:	Altersprävalenz von früher und später AMD in Europa	15
Abbildung 3:	5-Jahres Risiko für fortgeschrittene AMD nach Phänotypen	17
Abbildung 4:	10-Jahres Risiko für fortgeschrittene AMD nach Phänotypen	17
Abbildung 5:	Diagramm des Zusammenspiels von Umwelt- und genetischen Risikofaktoren für AMD	18
Abbildung 6:	Der STARS® Fragebogen zur Bewertung des AMD-Risikos	24
Abbildung 7:	Entstehung reaktiver Sauerstoffspezies	31
Abbildung 8:	Die wichtigsten zellulären Antioxidantien	37
Abbildung 9:	Ansatz für die Pathophysiologie der AMD	38
Abbildung 10:	Chemische Struktur der wichtigsten Omega-3 und Omega-6 Fettsäuren	72
Abbildung 11:	Molekularstruktur von Vitamin D2 und D3	82
Abbildung 12:	Die wichtigsten biologischen Mechanismen der AMD und mutmaßliche Effekte von Vitamin D	85
Abbildung 13:	Struktur von Resveratrol	91
Abbildung 14:	Verschiedene Faktoren für eine geringe Versorgung mit essenziellen Nährstoffen und für mögliche Mangelernährung bei Erwachsenen	107
Abbildung 15:	Mangelnde Adhärenz zur empfohlenen Ernährung (Rotterdam-Studie)	108
Abbildung 16:	Menge der Nahrungsmittel, um die AREDS-Nährstoffmengen zu erreichen	111
Abbildung 17:	Bedeutende Risikofaktoren für den Beginn einer Nährstoffsupplementation	115
Abbildung 18:	Gründe für Patienten, eine Nährstoffsupplementation abzulehnen	127



ABKÜRZUNGEN

AA: Arachidonsäure

AAO: American Academy of Ophthalmology

A β : Amyloid-beta Protein

AGE: Fortgeschrittenes Glykationsendprodukt

AMD: Altersbedingte Makuladegeneration

ALA: Alpha Linolensäure

APC: Amyloid P Komponente

ApoB: Apolipoprotein B

ApoE: Apolipoprotein E

AREDS: Age-Related Eye Disease Study

BM: Bruch'sche Membran

BMI: Body Mass Index

CAT: Katalase

CEC: Choroidale Endothelzellen

CFB: Komplementfaktor B

CFH: Komplementfaktor H

CFI: Komplementfaktor I

CI: Konfidenzintervall

CNV: Choroidale Neovaskularisation

DHA: Docosahexaensäure

DRI: Aufnahme laut Ernährungsempfehlung

EAR: Geschätzter durchschnittlicher Bedarf

ECM: Extrazelluläre Matrix

EFSA: Europäische Agentur für Nahrungsmittelsicherheit

EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur

EPA: Eicosapentaensäure

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

EU: Europäische Union

FAF: Fundus Autofluoreszenz

FAO: Ernährungs- und Landwirtschaftsorganisation

FDA: Food and Drug Administration

FFQ: Lebensmittelhäufigkeitsfragebogen

GA: Geografische Atrophie

GGT: Gamma-Glutamyl-Transferase

GPx: Glutathionperoxidase

GSH/GSSG: Glutathion (reduzierte/oxidierte Form)

HDL-C: High Density Lipoprotein Cholesterin

HR: Risikoquotient

HT: Hydroxytyrosol

ICER: Inkrementeller Kosteneffektivitätsquotient

IL: Interleukin

IOM: Institute of Medicine

INF- γ : Interferon Gamma

IR: Infrarot

IU: Internationale Einheit

L: Lutein

LA: Linolsäure

LTB4: Leukotrien B4

L/Z: Lutein / Zeaxanthin

MMP: Matrix Metalloproteinase

MPOD: Optische Dichte des Makulapigments

MZ: Meso-Zeaxanthin

NHANES: National Health And Nutrition Examination Survey

NFKB: Nuklearfaktor-kappa-B

NEI: National Eye Institute

NO: Stickoxid

OCT: Optische Kohärenztomografie

OR: Odds Ratio (Quotenverhältnis)

PDT: Photodynamische Therapie

PEDF: Pigmentepithel-assoziiertes Faktor

PLA2: Phospholipase A2

PGE2: Prostaglandin E2

PR: Photorezeptor

PUFA: Mehrfach ungesättigte Fettsäure

QALY: Qualitätskorrigierte Lebensjahre

RBC: Rote Blutkörperchen

RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

RDA: Empfohlene Tagesdosis

ROS: Reaktive Sauerstoffspezies

RPE: Retinales Pigmentepithel

RR: Relatives Risiko

SD-OCT: Spectral Domain-optische Kohärenztomographie

SNP: Einzelnukleotid Polymorphismus

SOD: Superoxid-Dismutase

TGF β : Tumor Wachstumsfaktor β

TIMP: Gewebeinhibitor der Metalloproteinase

TIMP3: Gewebeinhibitor der Metalloproteinase 3

TNF α : Tumornekrosefaktor alpha

UK: Vereinigtes Königreich

USA: Vereinigte Staaten von Amerika

UV: Ultraviolett

UVB: Ultraviolett B

VDR: Vitamin D-Rezeptor

VEGF: Vaskulärer Endothel Wachstumsfaktor

WHO: Weltgesundheitsorganisation

Z: Zeaxanthin



1. AMD: DIAGNOSE & KLASSIFIKATION

1.1 DEFINITION UND DIAGNOSE

Altersbedingte Makuladegeneration (AMD) ist eine progressive, degenerative Erkrankung des zentralen Teils der Retina (der Makula), welche zu verschwommenem Sehen oder Sehverlust im Zentrum des Gesichtsfelds eines oder beider Augen führen kann. Es handelt sich um eine schmerzlose Krankheit, die im Anfangsstadium nur wenige Symptome verursacht. Die fortgeschrittenen Formen sind oft symptomatisch mit Verlust der Kontrastsensitivität, verzerrtem Sehen (Metamorphopsie), Präsenz von schwarzen oder grauen Flecken (Gesichtsfelddefekte) oder blinden Flecken und verschwommenem Sehen [AAO, 2015]. Der Patient kann über Schwierigkeiten bei der Durchführung normaler Tagesaktivitäten klagen, die ein gutes zentrales Sehvermögen erfordern, wie z.B. Lesen und Schreiben, Fernsehen, Autofahren und das Erkennen von Gesichtern. AMD kann sich unilateral oder bilateral entwickeln, und zwar sowohl gleichzeitig als auch nacheinander. Häufig ist Personen nicht bewusst, dass ihre beidseitige Sehbeeinträchtigung von Schäden in nur einem Auge herrührt [Solomon et al., 2014].

Da die frühen und intermediären Stadien der AMD üblicherweise ohne Symptome beginnen, kann AMD nur mittels umfassender, erweiterter Untersuchung der Augen festgestellt werden. Je nach Stadium der Erkrankung können klinische Befunde folgendes beinhalten: Drusen, Veränderungen des retinalen Pigmentepithels (RPE), geografische Atrophie (GA), RPE-Ablösung, choroidale Neovaskularisation und deren Folgen (z.B. seröse sensorische Retinaablösung, oft begleitet von harten Exsudaten und subretinalen Hämorrhagien) sowie disziforme Narben [AREDS Report No 1, 1999].

Üblicherweise werden Fundusfotografien verwendet, um Größe und Ausmaß der Drusen sowie Pigmentveränderungen und Atrophie des RPE festzustellen. Retikuläre Pseudodrusen (auch subretinale drusenartige Ablagerungen genannt) werden häufig nicht ausreichend erkannt [Zweifel et al. 2010; AAO, 2015]. Am besten werden sie in Fundus Autofluoreszenz, Infrarot-Reflexion und/oder Spectral Domain-optischer Kohärenztomografie (SD-OCT) dargestellt [Zweifel et al., 2010; AAO, 2015]. Fluoreszein Angiografie ist der Goldstandard zur Erkennung und Bestätigung von choroidaler Neovaskularisation [Jia et al., 2014]. OCT Angiografie ist eine rezente, nicht-invasive Untersuchung, welche die Fluoreszein Angiografie in der klinischen Praxis zur Diagnose von choroidaler Neovaskularisation rasch ersetzt. Sie ist auch ein nützliches Instrument zur Verlaufskontrolle dieser Krankheitsveränderungen. Indocyanin Angiografie ist in ausgewählten Fällen (d.h. beim polypoidalen Subtyp) weiterhin indiziert.

1.2 KLASSIFIKATION

Die derzeitige Klassifikation basiert auf den Ergebnissen der ARED-Studie (Age-Related Eye Disease Study). Eine vereinfachte Schweregrad-Skala mit drei Kategorien wurde vorgeschlagen: frühes, intermediäres und fortgeschrittenes Stadium [Ferris et al., 2013] (Tabelle 1). Solch eine vereinfachte Klassifikation ist hilfreich bei der Ermittlung des Zusammenhangs zwischen Ernährungsfaktoren, medizinischen und Umweltfaktoren und der Inzidenzrate der Progression von früher zu intermediärer Erkrankung zu späten Stadien der AMD [Seddon et al., 2006a]. Die derzeitigen Therapieempfehlungen basieren auf dieser Klassifikation [AAO, 2015].

Tabelle 1: Vereinfachte AMD-Klassifikation (AREDS)

Stadium 1	Keine AMD	Keine oder wenige kleine Drusen (<63 µm)
Stadium 2	Frühe AMD	Zumindest eines der folgenden <ul style="list-style-type: none"> • Mehrere kleine Drusen • Wenige Drusen mit einer Größe zwischen 63 und 125 µm • Pigmentveränderungen
Stadium 3	Intermediäre AMD	Zumindest eines der folgenden <ul style="list-style-type: none"> • Mehrere Drusen mit einer Größe zwischen 63 und 125 µm und zumindest eine Druse >125 µm • Geografische Atrophie außerhalb der Fovea
Stadium 4	Fortgeschrittene AMD	Geografische Atrophie, die die Fovea betrifft, und/oder exsudative AMD

adaptiert nach AAO, 2015

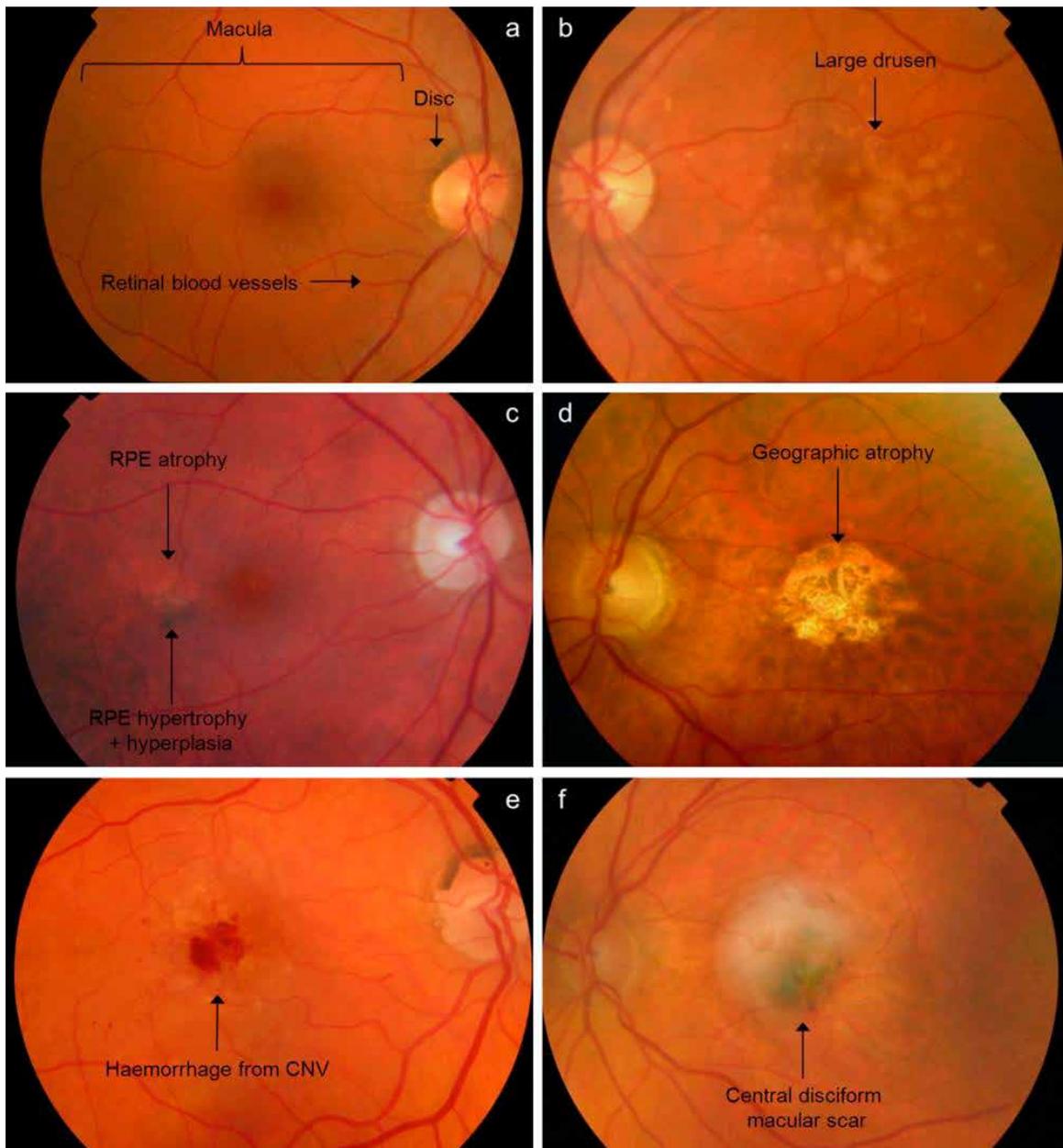
Haben Patienten Läsionen in Zusammenhang mit neovaskulärer AMD oder geografischer Atrophie (GA), so wird dies als späte oder fortgeschrittene AMD betrachtet [Ferris et al., 2013]. Späte AMD wird klassisch in 2 Kategorien eingeteilt: die trockene (nicht-exsudative) Form und die feuchte (exsudative) Form.

Geografische Atrophie ist charakterisiert durch die Entwicklung von uni- oder multifokalen atrophischen Stellen, die das RPE, die neurosensorische Retina und die Choriokapillaris-Schicht involvieren, jedoch ohne Defekt in der Bruch'schen Membran (BM). Trockene AMD (d.h. nicht-exsudative AMD) ist charakterisiert durch geografische Atrophie des RPE bei Absenz von seröser oder hämorrhagischer Leckage [Geltzer et al., 2013]. Patienten mit GA, auch im späten Stadium, können immer noch ein gutes zentrales Sehvermögen haben, bis die Erkrankung zur Fovea centralis voranschreitet. Patienten mit geografischer Atrophie, die nicht unbedingt die zentrale Fovea einschließt, können eine relativ gute Sehschärfe in der Ferne haben, aber eine manifestierte verringerte Fähigkeit für Tätigkeiten bei naher Sicht, wie z.B. Lesen [AAO, 2015]. Menschen mit atrophischer AMD zeigen typischerweise eine langsame graduelle Verschlechterung der Sehschärfe, für welche die Behandlungsoptionen immer noch limitiert ist. Das späte Stadium der atrophischen AMD zeichnet sich durch großflächigen atrophischen Verlust von retinalem Gewebe aus und hat schlechte Langzeit-Visusergebnisse, ähnlich jenen bei unbehandelter neovaskulärer AMD [Yehoshua et al., 2011, Broadhead et al., 2015, Kolar, 2013].

Neovaskuläre AMD (d.h. choroidale Neovaskularisation) tritt seltener auf, ist aber im Vergleich zur trockenen AMD weit aggressiver [Kolar, 2013]. Neovaskuläre AMD wird durch abnormes Wachstum neuer Blutgefäße in das retinale Gewebe verursacht. Endothelzellen der Choriokapillaris der Choroidea migrieren zur und durch die RPE-Monoschicht und in die sensorische Retina. Neovaskuläre AMD ist charakterisiert durch das Auftreten von RPE-Ablösung, chorioidaler Neovaskularisation (CNV) sowie Übertritt von Blut und Serum in die umgebende Retina (subretinale Hämorrhagie). RPE Ablösung kann in 4 Kategorien eingeteilt werden:

- 1) Drusenartige RPE-Ablösung
- 2) Seröse RPE-Ablösung
- 3) Hämorrhagische RPE Ablösung
- 4) Fibrovaskuläre Ablösung [AAO, 2015]. Diese führt zuerst zu verschwommenem zentralem oder verzerrtem Sehen und in weiterer Folge zu signifikanterem Verlust des Sehvermögens, welcher durch Vernarbung und extensive Leckage verursacht wird.

Abbildung 1: Fundusfotografien verschiedener Stadien der altersbedingten Makuladegeneration



(a) Normales Auge. Fundusfotografie (Hintergrund) des rechten Auges. Der Sehnervenkopf, in welchem die Nervenfasern aus dem Auge führen, ist aufgrund der Myelinisierung der Nervenfasern beim Verlassen des Augapfels als weißer Fleck sichtbar. Aus dem Sehnervenkopf strahlen die retinalen Blutgefäße in vier Quadranten aus. Die Makula ist das gleich temporal des Nervenfaserkopfes gelegene Areal. Normalerweise erscheint es wegen des erhöhten Pigmentanteils an Xanthophyll und Lutein (daher stammt der lateinische Name „Macula lutea“) dunkler. Ihr Zentrum, die foveale avaskuläre Zone (FAZ), ist gekennzeichnet durch das Nichtvorhandensein sichtbarer Blutgefäße. **(b) Frühe AMD - Drusen.** Große Drusen sind als multiple gelbliche Klumpen sichtbar. **(c) Frühe AMD - Pigmentveränderungen.** Ein hyperpigmentiertes (aufgrund von RPE-Zellhypertrophie und Hyperplasie) und ein hypopigmentiertes Areal (RPE Atrophie) sind temporal des Makulazentrums sichtbar. **(d) Späte AMD - GA.** Dieser Patient zeigt ein ausgedehntes Areal von scharf abgegrenzter RPE Atrophie. Die darunterliegenden choroidalen Gefäße sind atrophisch und das zentrale Sehvermögen ist betroffen. **(e) Späte AMD - CNV.** Blutgefäße sind aus der Choroidea (der vaskulären Schicht hinter der Retina) gewachsen und haben eine choroidale neovaskuläre Membran gebildet. Dies hat eine Hämorrhagie in der Retina verursacht, die zu einem plötzlichen Verlust des zentralen Sehens geführt hat. **(f) Späte AMD - Narbe.** Unbehandelte CNV kann in einer permanenten Makulanarbe resultieren. Das zentrale Sehvermögen ist dauerhaft stark beeinträchtigt. [adaptiert nach Khandhadia et al., 2012]



2. EPIDEMIOLOGIE & RISIKOFAKTOREN

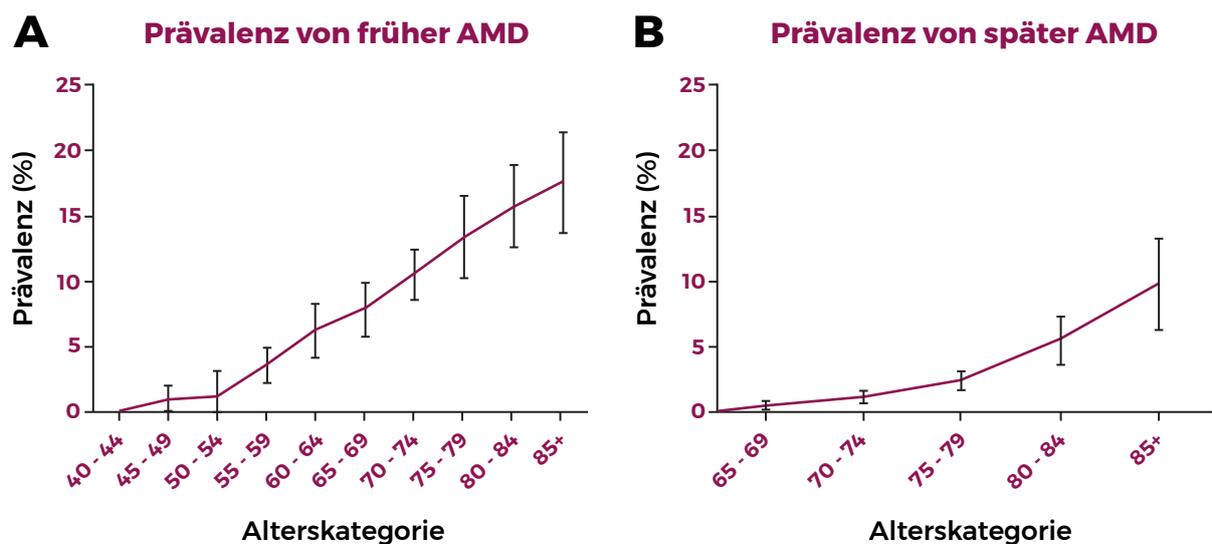
2.1 EPIDEMIOLOGIE

AMD ist die führende Erblindungsursache in Industrieländern und wird von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) an dritter Stelle hinter Katarakt und Glaukom angeführt [WHO, 2017]. Die globale Prävalenz aller Typen und Stadien der AMD wird auf 8,7% mit einem 95%-igen Konfidenzintervall (CI) geschätzt und bewegt sich zwischen 4,3 und 17,4 bei Menschen im Alter von 45 bis 85 Jahren [Jonas et al., 2017].

Die Prävalenz der AMD nimmt mit dem Alter zu (Abbildung 2). In einer kürzlich durchgeführten Metaanalyse von 14 bevölkerungsbasierten Kohorten in 10 europäischen Ländern mit Individuen ab 40 Jahren (Tabelle 2) betrug die Prävalenz von früher AMD 3,5% (95% CI: 2,1-5,0) bei Personen zwischen 55 und 59 Jahren und 17,6% (95% CI: 13,6-21,6) bei Personen ≥ 85 Jahren. Die Prävalenz der späten AMD betrug 0,1% (95% CI: 0,004-0,3) bzw. 9,8% (95% CI: 6,3-16,3) [Colijn et al., 2017]. In den USA wird die Prävalenz der neovaskulären AMD bei Personen ab 80 Jahren auf 8,18% (95% CI: 7,07 bis 9,29) geschätzt [Friedman et al., 2004].

Trotz einer abnehmenden Prävalenz zeigen AMD-Projektionen fast eine Verdopplung der betroffenen Personen: Im Jahr 2040 wird sich die Anzahl der Patienten mit früher AMD in Europa zwischen 14,9 und 21,5 Millionen bewegen, und mit später AMD zwischen 3,9 und 4,8 Millionen.

Abbildung 2: Altersprävalenz von früher und später AMD in Europa



adaptiert nach Colijn et al., 2017

Tabelle 2: Länderprävalenz von früher und später AMD in Europa

Land	Zeitraum	Stichproben- größe	Durchschnitt- liches Alter	Prävalenz von früher AMD (%)	Prävalenz von später AMD (%)
Frankreich	1995-1997	2.196	65-69	-	8,7%
Frankreich	2006-2008	879	75-79	-	16,8%
Frankreich	2009-2013	1.069	80-84	9,2%	2,2%
Deutschland	2007-2012	3.839	50-54	2,3%	0,2%
Griechenland	2000-2005	2.107	65-69	-	2,7%
Italien	2005-2006	853	65-69	13,5%	2,1%
Niederlande	1990-1993	6.419	60-64	7,5%	1,7%
Niederlande	2000-2002	2.545	55-59	6,0%	0,7%
Niederlande	2005-2008	3.449	55-59	4,6%	0,4%
Norwegen	2007-2008	2.631	65-69	-	3,5%
Portugal	2009-2011	2.975	65-69	6,9%	0,7%
Portugal	2012-2013	3.021	60-64	15,4%	1,3%
UK	2004-2011	5.344	60-64	-	0,5%
Mehrere Länder	2000-2002	4.753	65-69	12,6%	3,3%

adaptiert nach Colijn et al., 2017

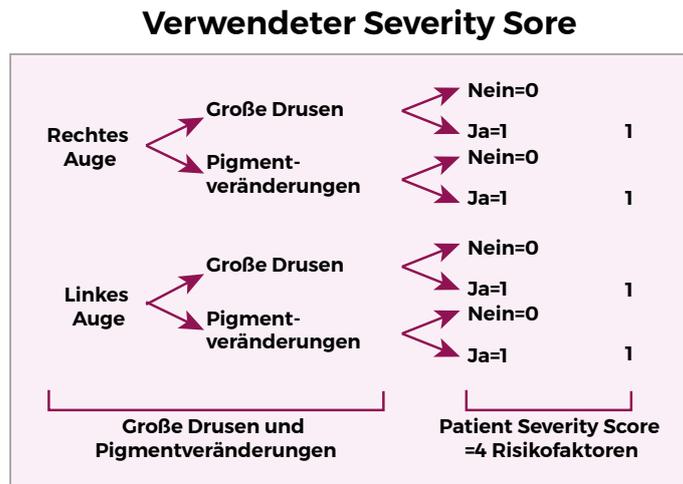
2.2 RISIKOFAKTOREN

Die Pathogenese der AMD ist multifaktoriell und resultiert aus einer Kombination von genetischen und umweltbedingten Risikofaktoren [Chen et al., 2010]. In Anbetracht der weltweiten Prävalenz von AMD ist es wichtig, jene Personen mit früher AMD zu identifizieren, die das größte Risiko haben, eine fortgeschrittene, das Sehvermögen bedrohende AMD zu entwickeln (geografische Atrophie oder neovaskuläre AMD). Weiters wäre es wichtig, vorhersagen zu können, wann die Progression zu einer fortgeschrittenen AMD auftreten könnte [Klein et al., 2011b].

2.2.1 AMD-Phänotypen

AMD-Phänotypen (inklusive Drusengröße) und das Bestehen einer unilateral fortgeschrittenen Erkrankung beim Erstbesuch haben große Vorhersagekraft für die zukünftige Entwicklung der Erkrankung (Abbildungen 3 & 4) und sind der kausale Signalweg für das Fortschreiten [Seddon et al., 2015].

Abbildung 3: 5-Jahres Risiko für fortgeschrittene AMD nach Phänotypen



5-Jahres-Risiko, eine späte AMD zu entwickeln

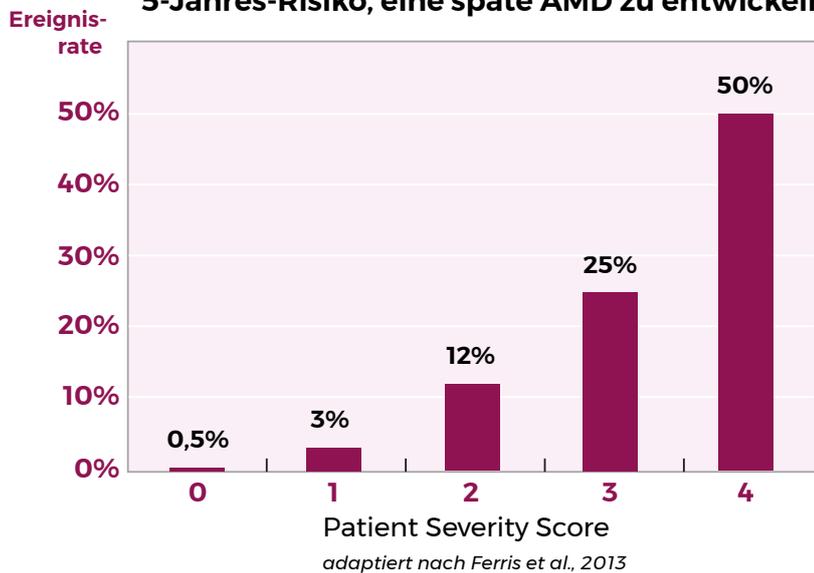
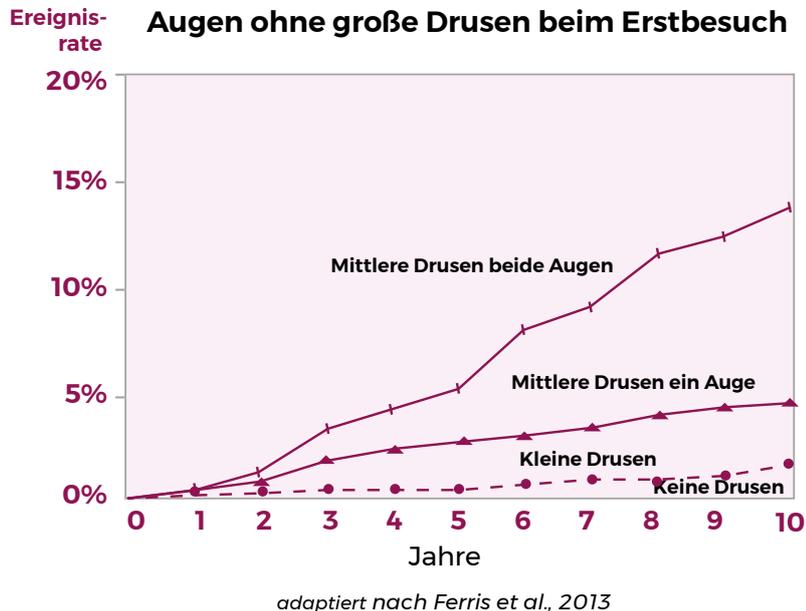


Abbildung 4: 10-Jahres Risiko für fortgeschrittene AMD nach Phänotypen

Augen ohne große Drusen beim Erstbesuch



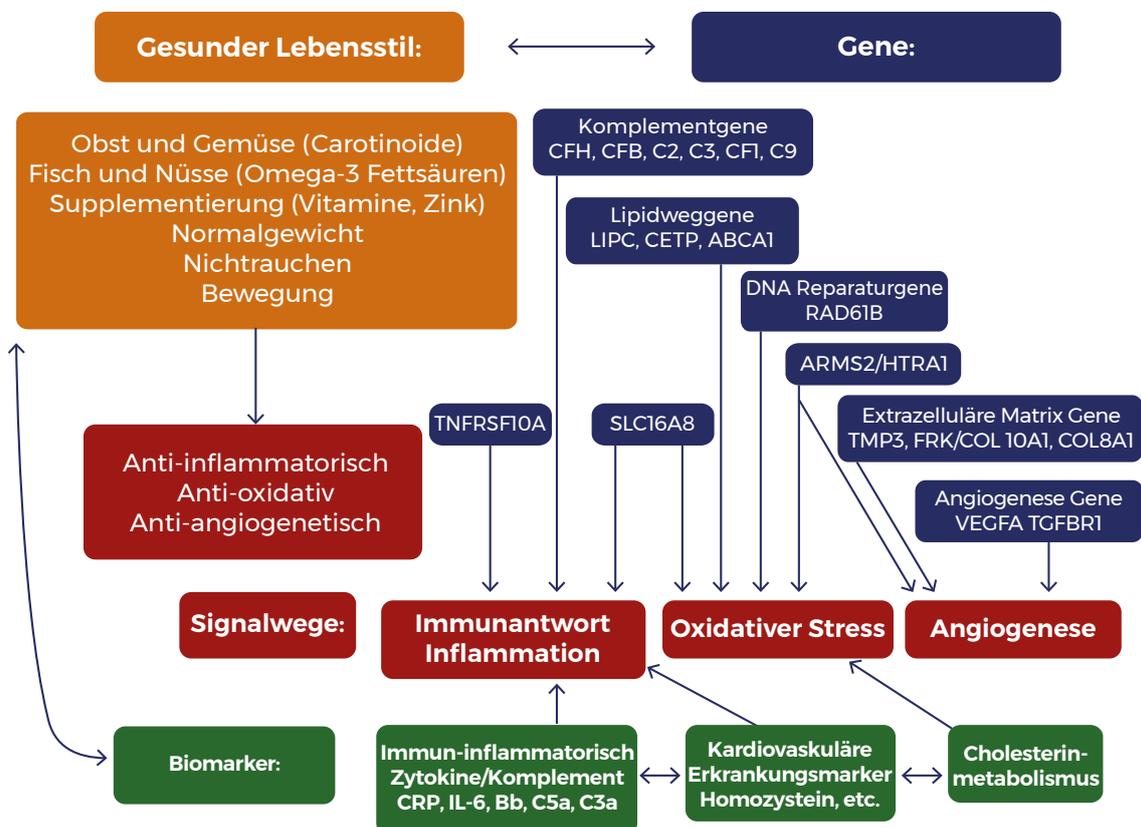
2.2.2 Genetik

AMD ist eine stark erbliche Erkrankung, was durch familiäre Aggregationsstudien der allgemeinen Bevölkerung oder tertiäre Augenkliniken bestätigt wird [Seddon et al., 1997].

In einer bevölkerungsbasierten Familien-Aggregationsstudie zeigten Klaver et al., dass die Prävalenz von früher (OR=4,8, 95% CI: 1,8; 12,2) und später (OR=19,8, 95% CI: 3,1; 126,0) AMD bei Verwandten von Patienten mit später AMD unabhängig von anderen Risikofaktoren signifikant höher war [Klaver et al., 1998]. Das geschätzte Lebenszeitrisiko für späte AMD betrug 50% (95% CI: 26%; 73%) für Verwandte von Patienten versus 12% (95% CI: 2%; 16%) für Verwandte der Kontrollgruppe (P<0,001), was eine Risikoquote von 4,2% (95% CI: 2,6%, 6,8%) ergibt. Verwandte von Patienten zeigten die verschiedenen Merkmale der AMD in einem jüngeren Alter. Das der Bevölkerung zuschreibbare Risiko in Bezug auf genetische Faktoren betrug 23%.

In einer groß angelegten bevölkerungsbasierten Zwillingsstudie in den USA zu allen Stadien der AMD wurde geschätzt, dass genetische Faktoren 46% aller bzw. 71% der fortgeschrittenen AMD-Formen erklären kann [Seddon et al., 2005]. Darüber hinaus haben genomweite Assoziationsstudien zahlreiche häufige und einige seltene genetische Varianten entdeckt, die stark mit AMD assoziiert sind [Seddon, 2017]. Die meisten dieser Gene sind mit verschiedenen Mechanismen verknüpft, die bei der Pathogenese der AMD eine Rolle spielen, und sie beinhalten auch Gene, die an der alternativen Komplementkaskade, dem Lipid-Signalweg, der extrazellulären Matrix, der Angiogenese und der DNA-Reparatur beteiligt sind. Die Evidenz für die Wechselwirkung von umweltbedingten, therapeutischen und genetischen Faktoren verdichtet sich (Abbildung 5) und die Erklärung der Mechanismen dieses Zusammenspiels bleibt eine große Herausforderung im Bereich der AMD [Sobrin & Seddon, 2014].

Abbildung 5: Diagramm des Zusammenspiels von Umwelt- und genetischen Risikofaktoren für AMD*



* nach Sobrin & Seddon 2014

2.2.3 Umweltfaktoren

2.2.3.1 Rauchen

Rauchen ist der am konsistentesten berichtete modifizierbare Risikofaktor für die Entwicklung einer frühen oder fortgeschrittenen AMD [Klein et al., 2010; Lawrenson & Evans, 2013; Velilla et al., 2013]. Rauchen erhöht mit einer Dosis-Wirkungs-Beziehung das AMD-Risiko signifikant, und ein Rauchstopp scheint mit einem reduzierten AMD-Entwicklungs- und -Progressionsrisiko assoziiert zu sein. Mit dem Rauchen aufzuhören ist daher in der Beratung von Patienten mit AMD oder AMD-Risiko stark zu empfehlen [AAO, 2015]. Mögliche Mechanismen, durch welche Rauchen ein erhöhtes AMD-Risiko vermittelt, beinhalten die Beeinträchtigung des Generierens von Antioxidantien (z.B. Plasma-Vitamin C und Carotinoide), die Induktion von Hypoxie, das Generieren von ROS, die Veränderung des choroidalen Blutflusses und einen Effekt auf das Immunsystem [Ding et al., 2009; Tsoumakidou et al., 2008].

2.2.3.2 Ernährungsgewohnheiten

Glykämischer Index:

Ein hoher glykämischer Index wird mit einem höheren Risiko für große Drusen, geografische Atrophie und Neovaskularisation assoziiert [Chiu et al., 2007]. In der Blue Mountains Eye Study, hatten 10 Jahre nach dem Erstbesuch unter 3.654 Teilnehmern jene Patienten mit einem diätetischen glykämischen Index im höchsten Quartil im Vergleich zu jenen im niedrigsten Quartil ein erhöhtes Risiko für frühe AMD (nach Korrektur für Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index (BMI), Rauchen, Blutdruck, Anamnese einer kardiovaskulären Erkrankung, sowie Gemüse-, Obst- und Fettkonsum [RR=1,67; 95% CI: 1,06-2,64; p=0,04, Trend]). Ein signifikanter Trend zur Risikosenkung für frühe AMD wurde bei gesteigertem Konsum von Getreidefasern (p=0,05), Brot und Körnern (p=0,03) gefunden. Diejenigen mit dem höchsten Konsum von Getreidefasern, Brot und Körnern hatten ein reduziertes Risiko für weiche Drusen (RR=0,61; 95% CI: 0,39-0,96; P=0,01, Trend) und Pigmentveränderungen (RR=0,61; 95% CI: 0,43-0,85; P=0,04, Trend). Ein Vergleich des höchsten mit dem niedrigsten Quartil des glykämischen Index zeigte auch ein erhöhtes Risiko für weiche Drusen über 10 Jahre hinweg (RR=1,68; 95% CI: 1,03-2,74; P=0,04, Trend) [Kaushik et al., 2008]. Für den pathologischen Mechanismus gibt es die Hypothese, dass Diäten mit hohem glykämischem Index durch die Bildung von fortgeschrittenen Glykationsendprodukten, Glykoxidationsakkumulation und die Ausfällung von glykierten Proteinaggregaten sowie den daraus folgenden inflammatorischen und angiogenetischen Antworten einen höheren post-prandialen glykoxidativen Stress hervorrufen [Chiu et al., 2009]. Insgesamt legen die Daten nahe, dass eine Reduktion des diätetischen glykämischen Index eine Möglichkeit darstellt, das AMD-Risiko zu senken [Chiu et al., 2007].

Nahrungsfette:

Für das Quartil mit dem höchsten Fettkonsum wurde relativ zum Quartil mit dem niedrigsten Fettkonsum nach Bereinigung um andere Faktoren gezeigt, dass ein hoher Gesamtfettkonsum das Risiko für eine Progression zu fortgeschrittener AMD mit einer RR von 2,90 (95% CI: 1,15-7,32) signifikant erhöht. Gesättigte, einfach ungesättigte, mehrfach ungesättigte und trans-ungesättigte Fette erhöhten die Wahrscheinlichkeit einer Progression mit einem relativen Risiko von 2,09 (P=0,08), 2,21 (P=0,04), 2,28 (P=0,04) bzw. 2,39 (P=0,008) [Souied et al., 2015]. Zu den Mechanismen, die dahinter vermutet werden, zählen eine progressive Akkumulation von Lipiden in der Bruch'schen Membran, Arteriosklerose, die eine hämodynamische Veränderung in der retinalen und choroidalen Blutversorgung verursacht, die Verarmung an Omega-3 Fettsäuren und hohe Serumspiegel von mehrfach ungesättigten Fettsäuren (PUFAs), die oxidativen Stress in der Retina verursachen [Coleman, 2011].

Erkenntnisse aus AREDS legen nahe, dass eine gesteigerte Einnahme von Docosahexaensäure (DHA) und Eicosapentaensäure (EPA) vor AMD schützt [Chiu et al., 2009]. Eine höhere Einnahme von DHA ($\geq 64,0$ mg/Tag vs. $< 26,0$ mg/Tag) und EPA ($\geq 42,3$ vs. $< 12,7$ mg/Tag) waren bei einem Risikoquotienten von 0,73 (95% CI: 0,57-0,94) und 0,74 (95% CI: 0,59-0,94) mit einem niedrigeren Risiko einer Progression zu fortgeschrittener AMD verbunden. Das Verhältnis von Omega-6 zu Omega-3 Fettsäuren scheint ebenfalls ein wichtiger Parameter zu sein und ist wesentlich schwieriger zu beeinflussen, wenn man die typischen westlichen Ernährungsgewohnheiten betrachtet [Kishan et al., 2011].

Fischkonsum:

Es existiert ein hoher Grad an Evidenz, dass Fischkonsum einen protektiven Effekt im Hinblick auf die Entwicklung einer AMD hat.

In einer Querschnittstudie, die Teilnehmer des National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III inkludierte, war Fischkonsum invers mit fortgeschrittener AMD verknüpft (OR=0,41; 95% CI: 0,2-0,9) [Parekh et al., 2007].

Bei 2.454 Teilnehmern einer australischen Studie mit älterer Kohorte war wöchentlicher Fischkonsum mit einer signifikanten Risikoreduktion für die Entwicklung einer frühen AMD verbunden (RR=0,69, 95% CI: 0,49-0,98). Somit könnte der regelmäßige Verzehr von Fisch einen Schutz vor früher AMD bieten [Tan et al., 2009].

In der EUREYE (European Eye Study) mit 2.277 Teilnehmern im Alter von ≥ 65 Jahren wurde herausgefunden, dass die Wahrscheinlichkeit für neovaskuläre AMD um den Faktor 2 sank, wenn öfter als einmal pro Woche fetter Fisch verzehrt wurde (OR=0,50; 95% CI: 0,28-0,88; P=0,02). Eine weitere Reduktion wurde bei einem höheren wöchentlichen Verzehr gefunden, aber diese Ergebnisse waren nicht statistisch signifikant [Augood et al., 2008].

In einer großen prospektiven Kohorte von 38.022 Frauen aus Gesundheitsberufen (Women's Health Study), hatten Frauen, die einmal oder öfter pro Woche eine Portion Fisch aßen, im Vergleich zu jenen, die weniger als eine Portion pro Monat verzehrten, ein reduziertes relatives AMD-Risiko von 0,58 (CI, 0,38-0,87) [Christen et al., 2011].

Man nimmt an, dass der günstige Effekt von Fisch mit seinem hohen Gehalt an Omega-3 Fettsäuren wie DHA und EPA und anderen protektiven Nährstoffen (z.B. Vitamin D) in Zusammenhang steht [Schleicher et al., 2013; McCusker et al., 2016; Holick, 2007].

Obst und Gemüse:

Zusätzliche Risikofaktoren können niedrige systemische Spiegel von Antioxidantien sein, und Menschen mit einer Obst- und Gemüse-reicheren Ernährung könnten ein niedrigeres AMD-Risiko haben. Ein rezenter Literatur-Review, in dem nach Verbindungen zwischen Nahrungskomponenten und Augenerkrankungen gesucht wurde, deutet darauf hin, dass die diätetische Einnahme von Obst, Gemüse und Vitamin C wahrscheinlich die AMD-Inzidenz senkt, obwohl hohe Vitamin C-Dosen in supplementierter Form das AMD-Risiko erhöhen [Raman et al., 2017]. So wurden beispielsweise in einer prospektiven Nachfolge-Kohortenstudie 77.562 Frauen und 40.866 Männer, die mindestens 50 Jahre alt waren und beim Erstbesuch keine AMD-Diagnose hatten, für die Dauer von 18 Jahren (Frauen) bzw. bis zu 12 Jahren (Männer) beobachtet. Es wurde festgestellt, dass diejenigen, die ≥ 3 Portionen Obst pro Tag aßen, ein reduziertes AMD-Risiko hatten (OR=0,64, 95% CI: 0,44-0,93; P (Trend)=0,004) [Cho et al., 2004]. Ein starker inverser Zusammenhang wurde für die diätetische Einnahme von Spinat oder Blattkohl gezeigt, mit einem statistisch signifikanten Trend für ein geringeres AMD-Risiko bei einer höheren Einnahmefrequenz dieser Gemüsesorten (P<0,001) [Seddon et al., 1994]. Verglichen mit jenen, die dieses Grüngemüse weniger als einmal im Monat konsumierten, zeigte das multivariate Modell für jene, die es zwei bis vier Mal pro Woche aßen, eine OR von 0,54 (95% CI: 0,3-0,9). Für jene, die es fünf Mal oder öfter pro Woche zu sich nahmen betrug die OR 0,14 (95% CI: 0,01-1,2).

Nüsse:

Seddon et al. berichten, dass Nüsse – eine diätetische Quelle für verschiedene protektive Nährstoffe wie Vitamin E, Kupfer, Magnesium, für Ballaststoffe und andere Nährstoffe wie Polyphenole (Resveratrol) mit anti-oxidativen, anti-thrombotischen und anti-inflammatorischen Eigenschaften [Kris-Etherton et al., 2002] – mit einer niedrigeren AMD-Progressionsrate assoziiert waren, mit einem multivariaten relativen Risiko von 0,60 (95% CI: 0,32-1,02) bei einer oder mehr Portionen pro Woche, im Vergleich zu keiner Einnahme [Seddon et al., 2003].

Mediterrane Diät:

Die mediterrane Diät ist durch einen hohen Konsum von Obst, Gemüse, Hülsenfrüchten, Cerealien, Fisch und Olivenöl, einen geringen bis moderaten Konsum von Milchprodukten und einen geringen Fleischkonsum sowie eine regelmäßige aber moderate Einnahme von Alkohol (nämlich Wein) charakterisiert [Willett et al., 1995; Raimundo, 2018]. In einer eingebetteten Fall-Kontroll-Studie (n=883 Personen) innerhalb der Coimbra Eye Study, scheint die Einhaltung einer mediterranen Diät mit einer niedrigeren Prävalenz von AMD assoziiert zu sein, und zwar mit einem Risikoquotienten von 0,62 (95% CI: 0,38-0,97) im Vergleich zu einer geringen Adhärenz zur mediterranen Diät. Analysen zeigten eine protektive Rolle für einen erhöhten Konsum von Obst, Koffein, Ballaststoffen, β -Carotin, Vitamin C und Vitamin E (p<0,05). In einer anderen Fall-Kontroll-Studie (n=1.992 Personen) innerhalb der Coimbra Eye Study scheinen eine hohe Adhärenz sowie regelmäßige körperliche Aktivität protektive Faktoren gegen AMD zu sein. Der Effekt der Diät entsteht wahrscheinlich durch die erhöhte Konsumation von Gemüse, Obst und Nüssen [Nunes et al., 2018].

2.2.4 Systemische Erkrankungen

Die mögliche Verbindung zwischen AMD und vaskulären Erkrankungen ist zwischen verschiedenen Studien konsistent [van Leeuwen et al., 2003; Duan et al., 2007; Hogg et al., 2008]. Gemäß dem derzeit gültigen Konzept ist AMD eine lokale Manifestation einer systemischen Erkrankung [Fischer, 2015]. AMD, Schlaganfall und kardiovaskuläre Erkrankung teilen möglicherweise eine gemeinsame Pathogenese einschließlich oxidativem Stress und systemischer Entzündung [McLeod et al., 2009; Snow & Seddon, 1999]. Das vaskuläre Modell legt nahe, dass die fortschreitende Lipid-Ablagerung, wie bei der Arteriosklerose, die der AMD zugrunde liegende Ursache ist. Diese Ablagerung von Lipid führt zur Akkumulation in der Sklera und der Bruch'schen Membran, was eine Erhöhung des Gefäßwiderstands zur Folge hat. Dieser Prozess würde dann den RPE-Metabolismus stören und zu Pigmentveränderungen, Drusenbildung und letztlich zu jenen Veränderungen führen, die sich in der klinischen Manifestation von AMD präsentieren. Es wurde wiederholt gezeigt, dass der choroidale Blutfluss bei Personen mit AMD niedriger ist als bei gleichaltrigen Kontrollgruppen. Darüber hinaus spiegelt die Akkumulation von extrazellulärem Cholesterin in der Bruch'schen Membran jene Ablagerung wider, die an den Zellwänden großer systemischer Arterien gefunden werden kann [Connell et al., 2009].

2.3 PRÄDIKTIVE RISIKOBEURTEILUNGSMODELLE

Laut einem Review von Sobrin & Seddon, hat das Wissen über nicht-genetische, modifizierbare Risikofaktoren zusammen mit Informationen über Erblichkeit und genetische Risikovarianten für diese Erkrankung, das über die letzten 25 Jahre gewonnen wurde, einen großen Beitrag zum verbesserten Patientenmanagement geleistet. Ebenso wurde dadurch unsere Fähigkeit, vorherzusagen, welche Patienten eine fortgeschrittene Form der AMD entwickeln werden oder bei wem eine Progression eintreten wird, verbessert. Personalisierte Medizin und individualisierte Prävention und Behandlungsstrategien könnten in naher Zukunft Realität werden [Sobrin & Seddon, 2014]. Risikobewertung kann in der klinischen Praxis von potenziellem Wert sein und könnte helfen, die Frequenz der Nachfolgeuntersuchungen, die Anwendung von „Home-Monitoring“ des zentralen Sehvermögens sowie die Zweckmäßigkeit, mit Präventivmaßnahmen zu beginnen, festzulegen. Zu letzteren zählt die vorteilhafte Änderung des Lebensstils wie Ernährungsumstellung und die Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln [Klein et al., 2011b].

Ein frühes Erkennen ist essenziell für ein besseres AMD-Management. In den letzten Jahren wurden einige Risikobewertungsmodelle basierend auf dem AMD-Phänotyp, Umwelt- und genetischen Faktoren vorgeschlagen, um das Risiko für fortgeschrittene AMD über 5-10 Jahre vorherzusagen [Klein et al., 2011b; Sobrin & Seddon, 2014; Seddon et al., 2015], und es wurden Online-Applikationen entwickelt, um die klinische Entscheidungsfindung zu unterstützen.

Klein et al. entwickelten ein Risikobewertungsmodell, das auf longitudinalen Daten basiert, die aus der AREDS Population gewonnen wurden [Klein et al., 2011b]. Das vorgeschlagene Modell setzt sich aus drei Risikofaktorkomponenten zusammen (d.h. demografisch/umweltbedingt,

phänotypisch und genetisch) und es wurde gezeigt, dass es akzeptable Performance-standards erreicht, welche die Anwendung in der klinischen Praxis erlauben. Dieses Modell kann mit oder ohne genetische Komponenten (d.h. CFH Y204H und ARMS2 A69S Polymorphismus) angewendet werden. Andere Faktoren, wie Alter, Familienanamnese, Rauchervergangenheit, BMI sowie Drusenphänotyp, und eine einseitige AMD, können unmittelbar im Rahmen einer Routine-Augenuntersuchung festgestellt werden. Somit kann ein Wert mit guter Vorhersagekraft ermittelt werden, wenn eine genetische Testung nicht möglich ist, vor allem bei Screenings.

Seddon et al. schlagen ein anderes hochprädictives Progressionsmodell mit 10 Genvarianten vor, welches für verschiedene Risikoschwellenwerte validiert wurde [Seddon et al., 2015]. Das Risikovorhersagemodell wurde als Browser-basierter Online-Rechner unter Klinikern verbreitet, und ist unter öffentlicher Domäne verfügbar (seddonamdriskscore.org). Dieses Werkzeug ist für den Gebrauch auf mobilen Geräten wie Smartphones oder Tablets gestaltet.

Diese Modelle benötigen eine genetische Testung auf verschiedene, auch seltene, Varianten und sind daher immer noch von eingeschränktem Wert für das medizinische Management von AMD-Patienten.

Die vereinfachte Théa Risikobewertungsskala (Simplified Théa Risk-Assessment Scale, STARS®)

Der STARS® Fragebogen ist ein validiertes Instrument, um das AMD-Risiko in der Praxisroutine zu bewerten [Delcourt et al., 2017]. Es benötigt im Unterschied zu den oben genannten Vorhersagemodellen keinerlei biologische Probenentnahme. Es ist ein einfacher und schneller Selbsttest mit 13 Fragen, die demografische Daten (Alter, Geschlecht, BMI und Ethnizität), AMD-Familienanamnese, persönliche Krankengeschichte (Rauchen, BMI, Bluthochdruck, Myokardinfarkt, Hypercholesterinämie) und augenspezifische Parameter (Farbe der Iris, Katarakt, Refraktion) umfassen (Abbildung 6). Der Gesamtwert führt zur Einstufung in drei Gruppen von Patienten: mit niedrigem (Gesamtwert 0-9), moderatem (Gesamtwert 10-19) oder hohem Risiko (Gesamtwert >20). Der Fragebogen zeigte in zwei Querschnittstudien mit 12.639 bzw. 6.897 Patienten eine gute Unterscheidung von Patienten mit und ohne AMD-Risiko. Die Sensitivität war in beiden Studien hoch (91,9% bzw. 79,6%). Die Spezifität betrug 43,6% bzw. 44,7%, was nahelegt, dass manche Patienten als Risikopatienten fehleingestuft wurden (falsch positiv). Nichtsdestotrotz war das negative Vorhersageresultat in beiden Studien hoch (75,7% bzw. 84,5%), was bedeutet, dass unter jenen, die mit niedrigem Risiko eingestuft werden, die große Mehrheit tatsächlich keine AMD hätte [Delcourt et al., 2017].

Abbildung 6: Der STARS® Fragebogen zur Bewertung des AMD-Risikos



		Punkte
Geschlecht	Männlich	<input type="checkbox"/> 0
	Weiblich	<input type="checkbox"/> 1
Alter (Jahre)	< 65	<input type="checkbox"/> 0
	65-74	<input type="checkbox"/> 2
	75-85	<input type="checkbox"/> 4
	> 85	<input type="checkbox"/> 9
Ethnizität	Kaukasisch	<input type="checkbox"/> 0
	Nordafrikanisch	<input type="checkbox"/> 5
Familienanamnese für AMD (Geschwister, Eltern)	Ja	<input type="checkbox"/> 7
	Nein	<input type="checkbox"/> 0
BMI (kg/m ²)	BMI < 25	<input type="checkbox"/> 0
	BMI zwischen 25 und 30	<input type="checkbox"/> 1
	BMI > 30	<input type="checkbox"/> 2
Raucher	Nie geraucht	<input type="checkbox"/> 0
	Aktiver Raucher	<input type="checkbox"/> 2
	Ehemaliger Raucher (vor weniger als 10 Jahren aufgehört)	<input type="checkbox"/> 3
	Ehemaliger Raucher (vor mehr als 10 Jahren aufgehört)	<input type="checkbox"/> 2
Anamnese arterieller Bluthochdruck		<input type="checkbox"/> 3
Anamnese Myokardinfarkt		<input type="checkbox"/> 3
Anamnese Hypercholesterinämie		<input type="checkbox"/> 2
Anamnese Arteriosklerose		<input type="checkbox"/> 4
Kataraktoperation	Ja	<input type="checkbox"/> 5
	Nein	<input type="checkbox"/> 0
Refraktionsfehler	Kurzsichtigkeit	<input type="checkbox"/> 2
	Weitsichtigkeit	<input type="checkbox"/> 5
Irisfarbe	Dunkel	<input type="checkbox"/> 0
	Hell	<input type="checkbox"/> 0

Ihr Gesamtwert :

Wenn Sie Ihren Gesamtwert ermittelt haben, nehmen Sie bitte Kontakt mit Ihrem Augenarzt auf.

Gesamtwert 0-9: Niedriges AMD-Risiko

Gesamtwert 10-19: Moderates AMD-Risiko

Gesamtwert >20: Hohes AMD-Risiko

*Development and Validation of a Risk Score for Age-Related Macular Degeneration: The STARS Questionnaire. Delcourt C, Souied E, Sanchez A, Bandello F; STARS Survey Group. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2017 Dec 1;58(14):6399-6407.

Kernaussagen

- AMD ist die häufigste Ursache für irreversiblen Verlust des Sehvermögens in Industrieländern.
- Die AMD-Prävalenz steigt mit dem Alter.
- AMD ist eine multifaktorielle Erkrankung, die aus einer Kombination von genetischen und umweltbedingten Risikofaktoren resultiert.
- Ernährungsgewohnheiten (inklusive glykämischem Index und hohem Fettkonsum) sind mit einem erhöhten Risiko für frühe und/oder Progression zu fortgeschrittener AMD assoziiert.
- Nahrungsmittel, die reich an Antioxidantien und Mineralstoffen sind (Obst, Gemüse und Nüsse), waren mit einem niedrigeren AMD-Risiko assoziiert.
- Rauchen und Genetik sind die konsistentesten Risikofaktoren.
- Einfache Bewertungsfragebögen zur Risikovorhersage für AMD sind hilfreich, um Personen mit hohem Risiko zu identifizieren und einen personalisierten Therapieansatz anzubieten.
- Ein einfacher und schneller Fragebogen (STARS®) ist jetzt verfügbar, um in der klinischen Praxis Patienten mit AMD-Risiko frühzeitig zu erkennen.



3. PATHO- PHYSIOLOGIE

Die Pathologie der AMD ist charakterisiert durch eine Degeneration, die die retinalen Photorezeptoren (PR), das retinale Pigmentepithel (RPE) und die Bruch'sche Membran (BM) ebenso einschließt, wie in manchen Fällen auch Veränderungen der choroidalen Kapillargefäße [Ding et al., 2009]. Veränderungen des RPE und der BM sind charakteristisch für frühe AMD-Veränderungen [Miller, 2013] und man nimmt an, dass RPE-Dysfunktion sowie Atrophie zu späteren Stadien der AMD fortschreiten (GA oder CNV AMD) [Ambati & Fowler, 2012]. Obwohl die verschiedenen Stadien der fortgeschrittenen AMD unterschiedliche pathologische Mechanismen aufweisen, laufen sie auf zellulären Signalwegen zusammen, die zum Absterben von Photorezeptoren führen [Miller, 2013].

3.1 RETINALES PIGMENTEPITHEL

Das RPE ist eine Monoschicht von pigmentierten, quaderförmigen Epithelzellen, die hinter den Photorezeptoren liegen. Es ist eine polarisierte Monoschicht mit Mikrovilli, die sich von der apikalen Oberfläche ausdehnen und die Außensegmente von Stäbchen- und Zapfen-Photorezeptoren umschließen. Die basale Oberfläche des RPE steht im Kontakt mit der Bruch'schen Membran. Die Lichtfiltration durch das RPE fungiert als Schutzmechanismus gegen Photo-Oxidation. Die lichtempfindlichen Außensegmente der Photorezeptoren werden ständig erneuert, und eine der Funktionen des RPE ist die Phagozytose der Bestandteile der Photorezeptor-Außensegmente im Rahmen des lysosomalen Abbaus. Mit der Alterung kommt es zur Akkumulation von photo-oxidierten Produkten (Lipofuszin) im RPE, was mit einigen retinalen Erkrankungen verbunden wird. Zusätzlich zu seiner Rolle als Schutzbarriere und der Phagozytose von abgestoßener Photorezeptor-AußensegmentMembran hat das RPE weitere Funktionen: Die Umwandlung und Speicherung von Retinoiden, Ionen- und Flüssigkeitstransport, Ionenbalance im subretinalen Raum und RPE-PR Apposition [Sparrow et al., 2010].

Ein frühes Anzeichen von AMD ist die Bildung von extrazellulären Lipid-, Zelltrümmer- und Proteinablagerungen, so genannten Drusen, unterhalb des RPEs. Diese können über die Zeit akkumulieren, was wiederum zu RPE-Dysfunktion, Zelltod und dem Verlust des zentralen Sehvermögens führen kann [Rabin et al., 2013]. Es ist noch unklar, welche Zelltypen für die Drusenbildung verantwortlich sind, allerdings gibt es kumulative Evidenz, dass es sich teilweise um Produkte der RPE-Zellen handelt [Rabin et al., 2013]. Die Ablagerungen können zwischen der RPE-Plasmamembran und dem RPE (basale lineare Ablagerungen) und/oder zwischen der RPE-Basallamina und der inneren Kollagenschicht (basallaminare Ablagerungen) angesiedelt sein. Drusen sind bei AMD am häufigsten als Cluster in der Makularegion zu finden. Sie variieren in Größe, Form, Farbe, Konsistenz und Verteilung, und sie neigen mit zunehmendem Alter zur Vermehrung. Die Ursache für Drusen kann mit einem oder mehreren der Schlüsselprozesse verknüpft werden, die in **Tabelle 3** zusammengefasst sind [Chen et al., 2010].

Tabelle 3: Ursache für Drusenbildung und -akkumulation

- Erhöhter Turnover im Außensegment
- Beeinträchtigte Aktivität/Funktion des RPE
- Freie Radikale/Oxidativer Schaden
- Alterung und Degeneration von Elementen der Bruch'schen Membran (z.B. Kollagen und Elastin), reduzierte Räumung von Material der Bruch'schen Membran in die Choriokapillaris
- Schädliche Aktivierung des Immunsystems

Ref: Chen et al., 2010

3.2 BRUCH'SCHE MEMBRAN

Typische altersbedingte Veränderungen in der BM sind in **Tabelle 4** zusammengefasst. Die BM ist eine extrazelluläre Matrix (ECM) und besteht aus einem Elastin-Kern, der beidseits von einer Kollagenschicht und einer Basallamina umgeben ist. Diese Membran unterliegt einem stetigen Zu- und Abgang, der von den Matrix-Metalloproteinasen (MMPs) und den Gewebehemmern der Metalloproteinasen (TIMPs) gesteuert wird. Mit dem Alter verdickt sie zunehmend, teils aufgrund von erhöhten TIMPs-Spiegeln und einer daraus resultierenden Reduktion des ECM-Turnovers [Miller, 2013]. Altersbedingte Abnormitäten in der BM führen als Resultat einer erhöhten Hydrophobizität, einer reduzierten Permeabilität und eines beeinträchtigten Nährstoffaustausches zwischen der Choroidea und dem RPE letztlich zu einer Degeneration der Photorezeptoren [Gehrs et al., 2006, Miller, 2013]. Außerdem limitieren die Barriere-Eigenschaften von RPE und BM die Zellmigration, vor allem die Invasion von neovaskulärem Gewebe von der Choroidea in den subretinalen Raum [Gehrs et al., 2006].

Frühe AMD ist gekennzeichnet von der Verdickung der BM, die durch Lipid- und Proteinakkumulation entsteht. Die Zerstörung von Elastinfasern in der Makula könnte auch eine Rolle bei der Initiation von neovaskulären Ereignissen spielen, da Elastin-Degradationspeptide stark angiogenetisch sind und Makrophagen-Rekrutierungseigenschaften besitzen [Gehrs et al., 2006]. Es wurde vorgeschlagen, dass topografische Variationen in der BM die Makula empfänglicher für das Einsprossen neuer Blutgefäße aus dem choroidalen Gefäßsystem machen kann, was die neovaskuläre AMD charakterisiert [Gehrs et al., 2006].

Tabelle 4: Typische altersbedingte Veränderungen in der Bruch'schen Membran

- Zunehmende Verdickung der zwei Kollagenschichten;
- Modifikation und Degeneration von Kollagen und Elastin;
- Erhöhte Spiegel von fortgeschrittenen Glykationsendprodukten, nicht-kollagenen Proteinen und Lipiden;
- Akkumulation von verschiedenen Typen von sub-RPE Ablagerungen.

3.3 CHOROIDALE KAPILLARGEFÄSSE

Es wurde angenommen, dass AMD eine vaskuläre Erkrankung sein könnte, die durch eine beeinträchtigte choroidale Perfusion gekennzeichnet ist. Dies basiert vorwiegend auf zwei Beobachtungen: 1) RPE-Atrophie verursacht einen sekundären Verlust der Choriokapillaris und eine Degeneration der Photorezeptoren; und 2) Choroidale vaskuläre Insuffizienz resultiert in einer Dysfunktion des RPE und in der Degeneration von Photorezeptoren. Es besteht auch Evidenz für eine Degeneration der Choriokapillaris bei GA und exsudativer AMD, aber die Ätiologie der beiden AMD-Typen kann unterschiedlich sein: RPE-Atrophie scheint die ursächliche Schädigung bei GA zu sein, während bei der feuchten AMD der RPE-Atrophie eine Degeneration der Choriokapillaris vorausgeht [McLeod et al., 2009].

Kernaussagen

- AMD betrifft in erster Linie die Makularegion der Retina, was einen Verlust des Sehvermögens in der älteren Bevölkerung verursachen kann.
- Sie ist eine langsam fortschreitende Erkrankung, die eine Degeneration der retinalen Photorezeptoren, des RPE und der BM und in manchen Fällen auch Veränderungen in den choroidalen Kapillargefäßen umfasst.

3.4 OXIDATIVER STRESS

3.4.1 Biologie der reaktiven Sauerstoffspezies

Oxidantien werden als Resultat des normalen intrazellulären Metabolismus in Mitochondrien und Peroxisomen sowie einer Vielzahl von zytosolischen Enzymsystemen generiert. Die Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) an sich ist ein physiologischer Vorgang, der zur Regulation der allgemeinen metabolischen Gesundheit beiträgt, wie z.B. die Steuerung des Abtötens von Bakterien durch Phagozyten. Eine weitere physiologische Funktion ist die Modulation der Gen-Transkription, wie Nuklearfaktor kappa-B (NFκ-B), ein gut bekannter Redox-sensitiver Transkriptionsfaktor [Haddad, 2002]. Dennoch implizieren die Abwehrmechanismen gegen ROS, die durch anti-oxidative Enzyme und Glutathion (GSH)-Synthese bereit gestellt werden, dass die ROS-Spiegel fein reguliert sind, um gute Radikale davon abzuhalten, zu schlechten zu werden, und dadurch oxidative Schädigung an zellulären Prozessen zu vermeiden [Schieber & Chandel, 2014].

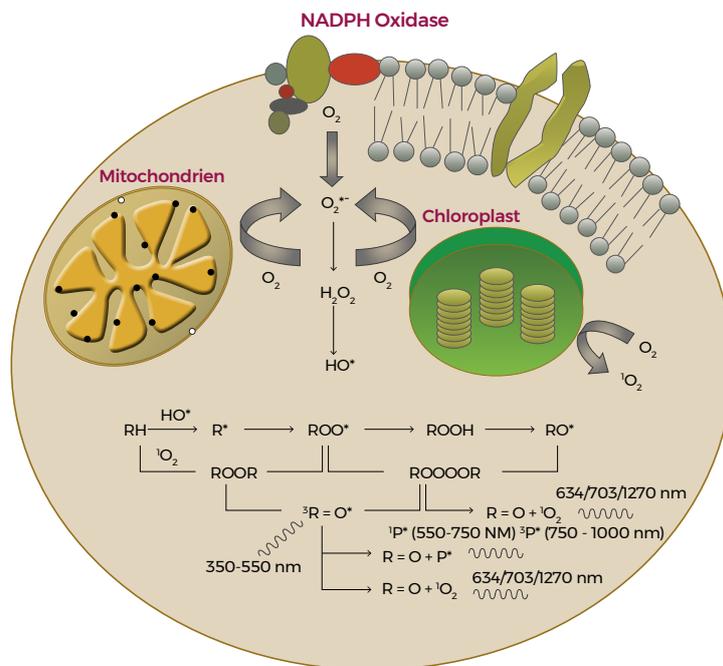
ROS umfassen eine Menge verschiedener chemischer Spezies, die in **Tabelle 5** und **Abbildung 7** dargestellt sind. Diese verschiedenen Sauerstoffradikale können exogen gebildet oder intrazellulär aus verschiedenen Quellen, wie Mitochondrien oder Phagosomen, generiert werden [Finkel & Holbrook, 2000]. Manche dieser Spezies, wie das Hyperoxid-Anion oder das Hydroxyl-Radikal, sind äußerst instabil, während andere, wie Wasserstoffperoxid, frei diffusionsfähig und relativ langlebig sind [Finkel & Holbrook, 2000; Fanjul-Moles & Lopez-Riquelme, 2016].

- Das Hyperoxid-Anion-Radikal ($O_2^{\cdot-}$) wird durch den membrangebundenen Enzymkomplex NADPH-Oxidase gebildet, welcher in die Plasmamembranen und die Membranen verschiedener Organellen (inklusive Mitochondrien und Phagosomen) eingebettet ist. Die Dismutation von $O_2^{\cdot-}$ wird von der Bildung von Wasserstoffperoxid (H_2O_2) und der anschließenden Bildung des Hydroxyl-Radikals ($HO\cdot$) mittels Fenton-Reaktion begleitet. $HO\cdot$ ist hochreaktiv und hat die Fähigkeit, alle Arten von Biomolekülen wie Lipide, Proteine und Nukleinsäure zu oxidieren. Die Oxidation von Biomolekülen wird von der Bildung von Hochenergie-Zwischenprodukten, wie Dioxetan ($ROOR$) und Tetroxid ($ROOOOR$) begleitet, welche durch weitere Zerlegung elektronisch angeregte Spezies wie Triplett-angeregtes Carbonyl, Singulett- und Triplett-angeregte Pigmente und Singulett-Sauerstoff (1O_2) hervorbringen [Fanjul-Moles & Lopez-Riquelme, 2016]. Man nimmt an, dass der Triplettzustand der Signalweg der meisten photochemischen Reaktionen ist, da seine Lebenszeit ausreichend lang ist, um mit anderen Molekülen zu interagieren [Young, 1988].

Tabelle 5: Die wichtigsten reaktiven Sauerstoffspezies

Radikale	Neutral / Anion / Kation
Hyperoxid-Anion $O_2^{\cdot-}$	Wasserstoffperoxid H_2O_2
Hydroxyl-Radikal $HO\cdot$	Hydroperoxid $R-O-O-H$
Peroxyl-Radikal $RO_2\cdot$	Hypochlorsäure $HClO$
Alkoxy-Radikal $RO\cdot$	Singulett-Sauerstoff 1O_2
Hydroperoxyl-Radikal $HO_2\cdot$	Peroxynitrit $ONOO\cdot^-$
Stickoxid $NO\cdot$	Nitronium NO_2^+

Abbildung 7: Entstehung reaktiver Sauerstoffspezies



adaptiert nach Fanjul-Moles & Lopez-Riquelme, 2016

- Singulett-Sauerstoff ist ein besonders destruktiver Sauerstoff-Metabolit. Er kann bei Photosensibilisierungsreaktionen entstehen, bei denen ein Sensibilisator (wie Porphyrin, Bilirubin, Melanin und Pterin) das Licht einer bestimmten Wellenlänge absorbiert, was das Molekül anregt. Die erhöhte Energie des Sensibilisators (in einem Triplett-Zustand) kann in molekularen Sauerstoff transferiert werden, was Singulett-Sauerstoff ¹O₂ erzeugt, welcher wiederum die Membranen oder andere Zellbestandteile angreifen kann [Winkler, 1999]. Ziele für die Oxidation durch ¹O₂ können Lipide, Aminosäuren, Nucleinsäuren mit Doppelbindungen und schwefelhaltige Aminosäuren sein [Buettner, 2011].

Ein hoch entwickeltes enzymatisches und nicht-enzymatisches anti-oxidatives Abwehrsystem, welches die Katalase (CAT), Hydroperoxid-Dismutase (SOD) und Glutathion-Peroxidase (GPx) beinhaltet, wirkt allen ROS-Spiegeln entgegen und steuert diese, um eine physiologische Homöostase aufrecht zu erhalten. Oxidativer Stress wird als biochemischer Endpunkt des Ungleichgewichts zwischen ROS-Produktion und der Fähigkeit des anti-oxidativen biologischen Systems, gegen oxidative Schädigungen anzukämpfen, betrachtet [Pinazo-Duran et al., 2014]. Die Balance zwischen der Produktion von ROS und der anti-oxidativen Abwehr bestimmt das Ausmaß des oxidativen Stresses [Finkel & Holbrook, 2000].

Unabhängig davon, wie oder wo sie generiert werden, hat ein Anstieg der intrazellulären Oxidantien-Spiegel zwei potenziell wichtige Effekte: Schäden an verschiedenen Zellbestandteilen und das Triggern der Aktivierung von bestimmten Signalwegen. Diese beiden Effekte können zahlreiche zelluläre Prozesse beeinflussen, welche mit der Alterung und der Entwicklung von altersbedingten Erkrankungen verknüpft sind [Finkel & Holbrook, 2000]. Einer dieser höchstsensiblen Bereiche der Schädigung durch freie Radikale sind Zellmembranen, welche reich an mehrfach ungesättigten Fettsäuren (PUFA) sind. Lipidperoxidation (Autoxidation), ein Prozess, der wegen der zahlreichen Doppelbindungen in ihrer Struktur zur Oxidation von PUFA führt, beinhaltet die Produktion von Peroxiden und reaktiven organischen freien Radikalen. Letztere können dann mit anderen Fettsäuren reagieren, was eine Reaktionskaskade freier Radikale auslöst. ROS können auch mit Nukleinsäuren reagieren, indem sie die Stickstoff-Basen und das Zuckerphosphat-Rückgrat angreifen, was zu DNA-Schäden führt. Die Unfähigkeit von Zellen, den Schaden zu reparieren, der aus diesem Prozess entsteht, kann zu einer Mutation oder zum Zelltod führen [Fanjul-Moles & Lopez-Riquelme, 2016].

3.4.2 Oxidativer Stress in der Retina

Die Retina befindet sich in einer Umgebung, die prädestiniert für die Bildung von ROS und die daraus entstehende oxidative Schädigung ist. Die Retina ist eines der Gewebe des menschlichen Körpers, die am meisten Sauerstoff verbrauchen. Die höchsten Sauerstoff-Spiegel werden in der Choroidea gefunden, und sie nehmen zur äußersten Retina hin drastisch ab. Das Photorezeptor-Außensegment besteht aus einem dichten Stapel von 2.000 Phospholipid-Schichten, welche einzigartig reich an Doppelbindungen sind (PUFAs). Sauerstoff ist in den Fettsäureschichten konzentriert, in denen er äußerst gut löslich ist [Young, 1988].

Diese Mikroumgebung zusammen mit reichlich vorhandenen Photosensibilisatoren, sichtbarer Lichtexposition und einem hohen Bedarf an Energie fördert ein oxidatives Milieu [Jarrett & Boulton, 2012]. PUFAs in den Membranen der Photorezeptor-Außensegmente werden leicht von Radikalen oxidiert, die während einer photonischen Aktivierung produziert werden. Die endogenen Sauerstoffspezies, die bei diesen Prozessen gebildet werden, können ROS-bezogene akute oder chronische Schäden der Retina verursachen [Fanjul-Moles & Lopez-Riquelme, 2016; Winkler et al., 1999]. Andere endogene Quellen von ROS umfassen den Mitochondrien-Metabolismus, die Phagozytose der Stäbchen-Außensegmente, die Lipofuszin-Phototoxizität und die Protoporphyrin-Photosensibilisierung [Winkler et al., 1999].

In den Innensegmenten der Stäbchen- und Zapfen-Photorezeptoren und in den Spitzen ihrer Außensegmente gibt es eine große Dichte an Mitochondrien und eine hohe Atmungsrate. Daher repräsentieren die Mitochondrien eine Hauptquelle von endogenen ROS in den Photorezeptoren und dem darunterliegenden RPE [Jarrett & Boulton, 2012]. Weiter verstärkt wird oxidativer Stress in den Mitochondrien durch die Phagozytose der Photorezeptor-Außensegmente, vermutlich durch den Ausbruch von ROS, die während der Nahrungsaufnahme entstehen, und die Exposition gegenüber blauem Licht [Jarrett & Boulton, 2012].

Die Retina beinhaltet auch eine große Zahl an Chromophoren, die zu Photosensibilisatoren werden, wenn sie durch die entsprechende Wellenlänge des Lichts angeregt werden. Die zwei Haupt-Photosensibilisatoren in der Retina sind die Sehpigmente in den Photorezeptorzellen und Lipofuszin, welches mit dem Alter im RPE akkumuliert. Lipofuszin ist ein generischer Name für eine heterogene Gruppe von komplexen, autofluoreszierenden bis-Retinoiden, Lipid-Peroxiden und Proteinen sowie eine Gruppe von verschiedenen fluoreszierenden Verbindungen, die durch modifizierte Lipide gebildet werden oder aus Vitamin A hervorgehen [Fanjul-Moles & Lopez-Riquelme, 2016]. Lipofuszin wird vom Unvermögen des RPE, während des Sehzyklus alle all-Trans-Retinole in 11-Cis-Retinale umzuwandeln, abgeleitet und wird produziert, wenn phagozytiertes Material in den RPE-Lysosomen nicht vollständig degradiert wird. Dies führt im Lauf der Zeit zu einer Akkumulation dieses Komplexes [Fanjul-Moles & Lopez-Riquelme, 2016]. Wenn UV-ähnliche Photonen von Lipofuszin absorbiert werden, werden Strahlen in das Zytoplasma der RPE-Zellen rückemittiert, was zu unkontrollierten Nebeneffekten inklusive Schädigung der Zellproteine und Lipidmembranen führt [Young, 1988].

3.4.3 Abwehr von oxidativem Stress

Die Gesundheit des RPE und der Sehzellen hängt von ihrer Fähigkeit ab, freie Radikale, Lipidhydroperoxide und andere potenziell toxische Verbindungen zu metabolisieren [Winckler et al., 1999]. Es haben sich verschiedene anti-oxidative Abwehrmechanismen entwickelt, um die Zellbestandteile vor den Angriffen des oxidativen Stresses und der damit verbundenen Schädigung zu schützen (Tabelle 6).

Tabelle 6: Schutz vor/Abwehr von oxidativem Stress

	Antioxidantien	Aufgaben
Enzyme	Hyperoxid-Dismutase (SOD)	Dismutation von $O_2^{\cdot-}$ und H_2O_2
	Katalase	Dismutation von H_2O_2 zu H_2O
	Glutathion Peroxidase (GPx)	Entfernt H_2O_2 und Peroxide
Weitere	Alpha-Tocopherol	Unterbricht Lipid Peroxidation: Lipid-Peroxid und $O_2^{\cdot-}$ und $HO\cdot$ Fänger
	β -Carotin	$HO\cdot$ und $O_2^{\cdot-}$ Fänger; Unterbindet Oxidation von Vitamin A; Bindet an Übergangsmetalle
	Ascorbinsäure	$O_2^{\cdot-}$, $HO\cdot$ und H_2O_2 Fänger; Trägt zur Regeneration von Vitamin E bei

Anti-oxidative Enzyme

Anti-oxidative Enzyme wandeln reaktive und toxische Oxidantien und Elektrophile in stabile und weniger toxische oder neutrale Moleküle um und sind die wichtigsten Primärmechanismen zur Aufrechterhaltung der Redox-Homöostase und zur Abwehr oxidativer Schäden [Zhang et al., 2015]. Diese Mechanismen schließen SOD, Hyperoxid-Reduktase, Katalase, GPx und viele Hitzeschock-Proteine ein. Die Enzyme Katalase und SOD stellen die Hauptabwehr gegen ROS dar. SOD konvertiert Hyperoxid-Anionen in H_2O_2 , und Katalase wandelt H_2O_2 in molekularen Sauerstoff und Wasser um. SOD existiert in zwei Formen: mit Kupfer und Zink (Cu/ZnSOD, oder SOD-1) ist sie primär im Zytoplasma vorhanden und mit Mangan (MnSOD oder SOD-2) in den Mitochondrien.

In den letzten Jahrzehnten wurden Fortschritte in Bezug auf die Signalwege der Antwort auf oxidativen Stress gemacht. Das Nuklearfaktor-Erythroid-2-bezogene Faktor-2 (Nrf2)-Signalsystem hat sich als die vielleicht wichtigste Zellabwehr und Überlebensstrategie gegen oxidativen Stress herausgestellt [Zhang et al., 2015]. Nrf2 ist ein Basic Leucin-Zipper-Transkriptionsfaktor, der ein koordiniertes Transkriptionsprogramm zur Aufrechterhaltung der zellulären Redox-Homöostase steuert und die Zelle vor oxidativen Schädigungen schützt [Cano et al., 2010]. Ein Gutteil dieser schützenden, anti-oxidativen Antwort des Nrf2 kann durch die Hochregulierung und Aktivierung einer Vielzahl von Enzymen gesteuert werden: „Direkte“ Antwortenzyme wie Katalase oder Hyperoxid-Dismutase; „Indirekte“ Enzyme wie Hämoxigenase-1, Glutathion und Thioredoxin generierende Enzyme inklusive regulatorische und katalytische Untereinheiten der Glutamat-Zystein Ligase, dem limitierenden Schritt in der Glutathion-Biosynthese und den xenobiotischen Metabolismus-Enzymen, die reduzierende Äquivalente wie die NADPH-Dehydrogenase produzieren. Es gibt einige Evidenz dafür, dass Nrf2 in RPE-Zellen anti-oxidativen Schutz bietet [Nakagami, 2016].

Nicht-enzymatische Antioxidantien

Die nicht-enzymatischen Antioxidantien sind Fänger von freien Radikalen (Tabelle 7 und Abbildung 8). Sie verlangsamen die Oxidationsreaktionen, fangen freie Radikale und transformieren sie in weniger aggressive Verbindungen. Sie sind wasserlöslich und zytosolisch, wie z.B. Glutathion (GSH) und Ascorbinsäure (Vitamin C), oder fettlöslich und membrangebunden, wie z.B. α -Tocopherol (Vitamin E) und Carotinoide (β -Carotin, Lutein, Zeaxanthin und Lycopin) [Pinazo-Duran, et al., 2014].

- **Glutathion** ist ein natürlich vorkommendes Tripeptid, das Peroxide reduziert. Dies geschieht entweder über eine nicht-enzymatische Reaktion oder eine Reaktion, die durch Glutathionperoxidase katalysiert wird. Die Hauptaktivität von GSH Peroxidase wird von Selenoenzymen katalysiert, welche bei Fettsäure-Hydroperoxiden, Phospholipid-Hydroperoxiden, Cholesterin-Hydroperoxiden und Wasserstoff-Peroxid aktiv sind. GSH kann auch zum Entgiften von reaktiven Aldehyden genutzt werden, die bei der Lipid-Peroxidation entstehen [Winkler et al., 1999].
- **Vitamin C** ist ein sehr wichtiges, wasserlösliches Antioxidans. Wie GSH ist auch Vitamin C in Stickstoff stabil und unterzieht sich einer Metall-katalysierten Oxidation. Die Oxidationsprodukte sind allerdings instabil in wässriger Lösung bei physiologischer Temperatur und physiologischem pH-Wert. Die Instabilität von Dehydro-Ascorbinsäure ist ein potenzielles Problem, da es als einziges Oxidationsprodukt auf GSH-vermittelte Weise zurück zu Vitamin C reduziert wird [Winkler et al., 1999]. Vitamin C hilft auch bei der Regeneration anderer Antioxidantien im Körper, wie etwa Vitamin E [McCusker et al., 2016].
- **Vitamin E** und **Carotinoide** sind die wesentlichen fettlöslichen Antioxidantien. Vitamin E ist das wichtigste kettenbrechende, fettlösliche Antioxidans in Membranen, und man erwartet daher, dass es die wichtigste Rolle in der Minimierung der Oxidationseffekte der PUFAs spielt. Sowohl Vitamin E als auch Carotinoide fangen freie Radikale, vor allem Hydroxyl-Radikal und Singulett-Sauerstoff. Beide Arten von Verbindungen sind stabil in Stickstoff aber instabil in Sauerstoff. Vitamin E wird durch Redox-Paarung mit Vitamin C recycelt. Es wurde gezeigt, dass Vitamin E-Mangel zu Lipofuszin-Akkumulation, retinalen Schäden und einem Verlust von Photorezeptoren führt [Gorusupudi et al., 2017].
- Die anti-oxidative Funktion von **β -Carotin** beruht auf seiner Fähigkeit, Singulett-Sauerstoff zu inaktivieren (Quenching), freie Radikale zu binden und Zellmembranlipide vor den schädlichen Effekten des oxidativen Abbaus zu schützen. Die Fähigkeit von β -Carotin und anderen Carotinoiden, angeregten Sauerstoff zu inaktivieren, ist jedoch limitiert, da das Carotinoid während dieses Prozesses selbst oxidiert werden kann (Autoxidation).

Die Fähigkeit, mittels Hochregulierung der anti-oxidativen Abwehrreaktion vor oxidativem Stress zu schützen, ist vermutlich der zentrale Prozess, der den Beginn und das Fortschreiten der AMD steuert [Cano et al., 2010]. Der molekulare Schaden durch die oxidative Modifikation legt nahe, dass die anti-oxidative Reaktion in der Makula nicht mehr in der Lage ist, oxidativen Stress zu neutralisieren.

Man nimmt an, dass ein Ansteigen von oxidativem Stress aufgrund einer Reduktion der Schutzmechanismen oder eines Anstiegs der Anzahl und Konzentration von photo-oxidativen Reaktionsspezies zur Pathogenese der AMD beiträgt [Strauss, 2005].

Es wird davon ausgegangen, dass die anti-oxidative Antwort mit dem Alter nicht mehr ausreicht, was die Entstehung von ROS und degenerativen Erkrankungen begünstigt. Eine erhöhte Produktion von freien Radikalen mit dem Alter verursacht bei Abnahme einiger endogener Abwehrmechanismen ein Ungleichgewicht, das zu fortschreitender Schädigung der Zellstruktur führt [Cano et al., 2010, Zhang et al., 2015].

Tabelle 7: Grundlegende Eigenschaften von Antioxidantien

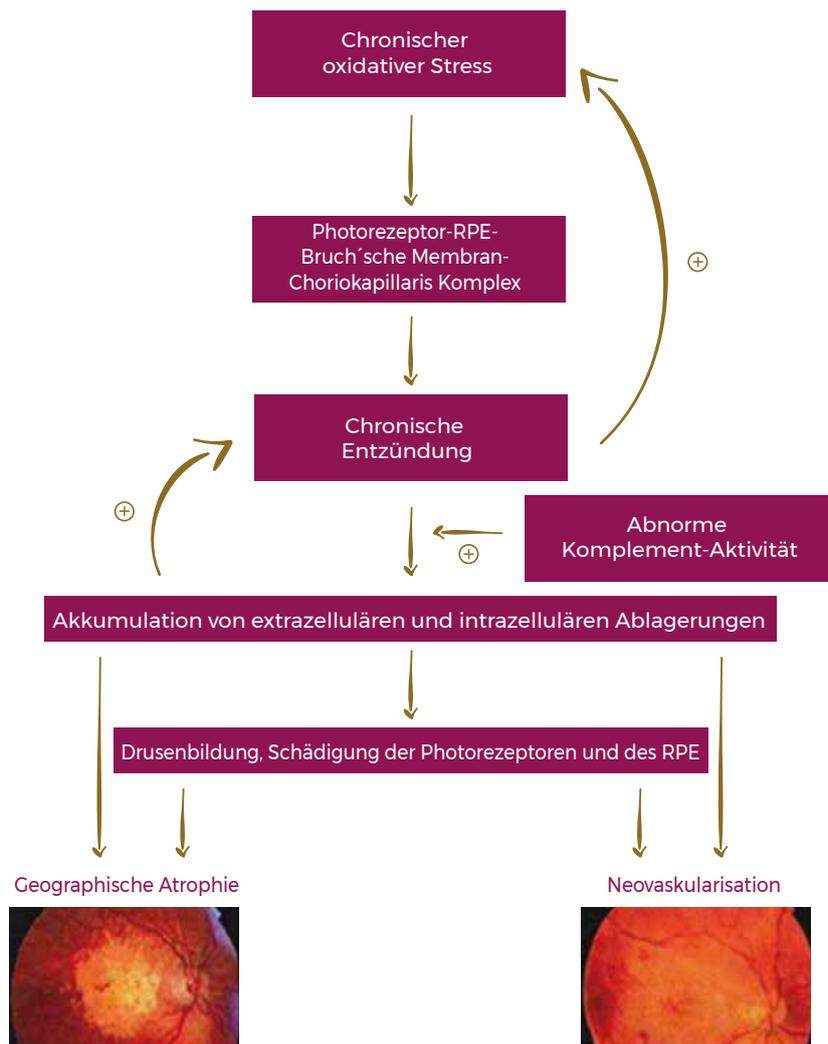
Glutathion	<ul style="list-style-type: none"> • Unterliegt Metall-katalysierter Oxidation • Das Oxidationsprodukt, GSSG (oxidiertes Glutathion), ist stabil bei physiologischer Temperatur und physiologischem pH-Wert • Weder GSH noch GSSG können Membranen einfach durchdringen • GSSG wird mittels NADPH-abhängigen Signalwegen zu GSH zurück reduziert; zu diesen gehören die Glutathion-Reduktase, der Zellmetabolismus von Glukose (Pentosephosphatweg) und andere Substrate
Vitamin E	<ul style="list-style-type: none"> • Eine Gruppe von acht fettlöslichen Verbindungen • α-Tocopherol ist die biologisch aktivste Form • Schützt Lipide vor peroxidativer Schädigung • Ein Ketten-brechendes Antioxidans, das mit $\cdot O_2$, 1O_2, Peroxyl (ROO\cdot)- und Alkyl (RO\cdot)-Radikalen reagiert • Wichtigstes fettlösliches Antioxidans, das Membranen und Lipoproteine vor Schädigung schützt • Vitamin E\cdot (Radikalform) wird von Vitamin C zurück zu Vitamin E reduziert
Makulacarotinoide	<ul style="list-style-type: none"> • Absorbieren blaues Licht, schützen gegen sichtbares Licht mit kurzer Wellenlänge • Inaktivieren Singulett-Sauerstoff • Inaktivieren den Triplett-Zustand von Photosensibilisatoren • Unterbinden Autoxidation von Lipiden • β-Carotin ist ein wirksames Antioxidans bei niedrigem Sauerstoffdruck, dasselbe wird für Makulacarotinoide angenommen • Unterliegen Autoxidation

Ref: Winckler et al., 1999

3.4.4 Oxidativer Stress und AMD

Einige Schlüsselprozesse der AMD-Pathogenese sind in **Abbildung 9** dargestellt. Zu diesen zählen oxidative Schädigung, Akkumulation von toxischen Sehzyklus-Produkten (d.h. Lipofuszin), beeinträchtigte RPE-Funktion, abnorme Immunsystem-Aktivierung, chronische Entzündung (inklusive Komplement-Aktivierung), Verlust der homöostatischen Kontrolle mit dem Alter, Abnormitäten in der BM und choroidale vaskuläre Insuffizienz [Ding et al., 2009; Zhang et al., 2012].

Abbildung 9: Ansatz für die Pathophysiologie der AMD



adaptiert nach Zhang et al., 2012

Die Läsionen, die durch oxidative Schädigungen hervorgerufen werden (inklusive durch blaues Licht photochemisch freigesetzte Oxidantien) können im Lauf der Zeit akkumulieren und betroffene RPE-Zellen triggern, in Apoptose zu gehen. Man nimmt an, dass die zellulären Ablagerungen unter den RPE-Zellen das Komplementsystem, chronische Entzündung und die Bildung von toxischen reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) aktivieren, was zu RPE-Schädigung und weiterer Fehlfunktion dieser Zellschicht führt und einen Teufelskreis der lokalen Schädigung auslöst. Inflammatorische und immungesteuerte Prozesse dürften eine zentrale Rolle bei der Entwicklung von Drusen und den Folgeerscheinungen spielen [Hageman et al., 2001; Anderson et al., 2002]. Der Komplement-Alternativweg trägt zu den strukturellen Veränderungen, die im RPE und in der BM beobachtet werden können (z.B. Drusenbildung), und zu VEGF-gesteuerten Mechanismen der feuchten AMD bei. Es gibt wahrscheinlich eine inadäquate Inhibition des alternativen Signalwegs, was zu einer spontanen Komplement-Aktivierung und der Bildung von pro-inflammatorischen Aktivierungsfragmenten führt. Verringerung der Gewebeoxygenierung und Hypoxie können die Akkumulation von schädlichen RPE-assoziierten Ablagerungen, Entzündungen und Neovaskularisationsprozesse in der Retina induzieren [Arjamaa et al., 2009; McLeod et al., 2009].

Für AMD wurde als Mechanismus oxidativer Stress in Zusammenhang gesetzt. Dazu zählen durch blaues Licht photochemisch freigesetzte Oxidantien, die die Zellen schädigen, ebenso wie Zigarettenrauch-bezogene Oxidantien wie Hydrochinone, die die BM verändern, Eisen-induzierte oxidative Schädigung der äußeren Retina und möglicherweise fortgeschrittene Glykationsendprodukte (AGEs) in der BM. Die Läsionen, die durch oxidative Schädigungen verursacht werden, können mit der Zeit akkumulieren und betroffene RPE-Zellen veranlassen, in Apoptose zu gehen. Es wurde gezeigt, dass chronischer oxidativer Stress die Drusen-bezogene Protein-Expression hochreguliert [Rabin et al., 2013].

Oxidativer Stress in alterndem RPE ist ein Schlüsselereignis bei der Entstehung und dem Erhalt von Schäden der Makula sowie der Entwicklung von AMD [Parmegianni et al., 2012]. Direkte und indirekte Effekte von oxidativen Schäden können in allen Schichten des Fundus von Augen mit AMD gesehen werden [Cano et al., 2010]. Wie Ding et al. berichten, haben experimentelle Studien gezeigt, dass die Retina von humanen Spendern mit AMD im Vergleich zu Augen ohne AMD höhere Spiegel von Proteinaddukten, die von der oxidativen Modifikation von Kohlenhydraten und Lipiden herrühren, und höhere Konzentrationen von anti-oxidativen Enzymen aufwiesen. Das deutet darauf hin, dass oxidativer Stress eine wichtige Rolle in der AMD spielt [Ding et al., 2009].

Rabin et al. demonstrierten, dass Augen von Patienten mit AMD im Vergleich zu Augen einer gleichaltrigen Kontrolle eine größere Zahl von oxidativen Modifikationen an Proteinen und an der DNA in der BM und dem RPE zeigen [Rabin et al., 2013, Raman et al., 2017]. Wenn sie einer Behandlung mit ROS ausgesetzt waren, zeigten humane RPE-Zellen eine erhöhte Anzahl von Drusen, eine gestörte Zellmorphologie sowie geringere Zellviabilität und Epithelintegrität [Rabin et al., 2013].

Oxidativer Stress und Mitochondrien

In Photorezeptoren und RPE-Zellen von Augen mit AMD kann im Vergleich zu normalen gleichaltrigen Augen eine drastische Abnahme von normalen Mitochondrien beobachtet werden [Ding et al., 2009]. Defekte der Mitochondrien in RPE-Zellen von Patienten mit AMD weisen auf DNA-Mutationen, beeinträchtigte strukturelle Integrität und eine geschädigte Mitochondrienfunktion hin [Ambati & Fowler, 2012]. Dies führt zu einer geringeren Energieproduktion und einem Ungleichgewicht zwischen pro- und anti-apoptotischen Signalen, was den Zelltod zur Folge hat. Man nimmt an, dass die Zunahme von ROS die intrazellulären Membranstrukturen, wie Lysosomen und Mitochondrien, destabilisiert [Strauss, 2005]. Die daraus resultierende Abnahme der metabolischen Effizienz produziert mehr Lipofuszin und ROS. In einem Teufelskreis destabilisieren diese Mechanismen die RPE-Zellen weiter, was zum RPE-Verlust führt und den Beginn der Drusenbildung markiert [Strauss, 2005].

Indirekter Effekt von oxidativem Stress

Zusätzlich zur unmittelbaren Toxizität wurde auch gezeigt, dass oxidativer Stress die komplement-induzierte RPE-Sekretion von VEGF potenziert [Thurman et al., 2009], um das immun-inflammatorische System mittels gesteuerter Expression von pro-inflammatorischen Genen zu steuern. Entzündung wiederum steigert oxidativen Stress [Cano et al., 2010]. Es wurde gezeigt, dass ROS durch Phosphorylierung des Cadherin- β -Catenin-Komplexes die RPE-Barriere-Integrität reduzierten. Mit einer reduzierten RPE-Barriere-Integrität kann VEGF die neurale Retina erreichen und möglicherweise aktivierte CECs anregen, zu migrieren und CNV zu bilden [Wang & Hartnett, 2016].

Oxidativer Stress und Lipofuszin

Oxidativer Stress wird in der Retina durch Lipofuszin verschärft, welches mit dem Alter im RPE akkumuliert [Bowes Rickman et al., 2013]. Normalerweise sammelt sich Lipofuszin in den RPE-Zellen an, und diese Bereiche sind nicht leicht zugänglich für Komplemente. Oxidiertes Lipofuszin kann mit Komplementproteinen interagieren, wenn es von RPE-Zellen in den sub-retinalen Raum abgegeben wird. Es wird angenommen, dass Photo-Oxidationsprodukte der bis-Retinoid-Lipofuszin-Pigmente (z.B. A2E) in RPE-Zellen als Trigger für das Komplementsystem fungieren könnten, welches die Makula für Erkrankungen und im Lauf der Zeit für chronische Entzündung prädisponieren könnte [Zhou et al., 2009].

Oxidativer Stress und fortgeschrittene Glykationsendprodukte

Es besteht Evidenz aus experimentellen Studien, die bei der Entwicklung der AMD eine Interaktion zwischen oxidativem Stress und der Aktivierung der Komplementkaskade nahelegt [Khandhadia et al., 2012].

Extrazelluläre Drusen beinhalten fortgeschrittene Glykationsendprodukte (AGE), hohe Mengen an oxidierten Lipoproteinen und Cholesterinoxid [Kinnunen et al., 2012]. Der oxidative Stress kann die Bildung von AGEs beschleunigen, und man nimmt an, dass die Akkumulation von AGEs in der BM choroidale Neovaskularisation begünstigt, indem sie die VEGF-Expression aus RPE-Zellen aktiviert [Strauss, 2005].

Kernaussagen

- Die Retina ist eine hoch-oxidative Umgebung.
 - Das Gleichgewicht zwischen Sauerstoffradikalen und anti-oxidativer Abwehr legt das Ausmaß des oxidativen Stresses fest.
 - Dieses Gleichgewicht kann mit dem Alter abnehmen.
 - Die Fähigkeit, sich gegen oxidativen Stress durch die Hochregulierung der anti-oxidativen Abwehr zu wehren, spielt wahrscheinlich eine entscheidende Rolle bei der Entstehung und der Progression von AMD.
-



4. VERFÜGBARE BEHANDLUNGEN FÜR AMD

Es gibt keine Therapie, mit der AMD verhindert oder geheilt werden kann. Derzeit gibt es nur palliative Behandlungsoptionen für die späte neovaskuläre Form der Erkrankung mit anti-angiogenetischen Wirkstoffen, photodynamischer Therapie und Thermallaser. Es gibt derzeit keine Therapien für die häufigere trockene AMD, abgesehen von der Anwendung von Antioxidantien, was die Progression in 20-25% der Augen mit intermediärer AMD verzögert [AREDS Report No 8, 2001; AAO, 2015; Gehrs et al., 2006] (Siehe Abschnitt 5.1). Neu aufkommende Therapieoptionen werden laufend untersucht.

4.1 ANTI-VEGF-THERAPIE

Neovaskuläre AMD kann durch intravitreale Injektionstherapie mit anti-VEGF-Wirkstoffen (z.B. Aflibercept, Bevacizumab, Ranibizumab) teilweise reversibel sein. Dies ist der effektivste Weg, neovaskuläre AMD zu managen, und es ist die Therapie erster Wahl [AAO, 2015]. Die anti-VEGF Therapie wird generell gut vertragen und ist nur selten mit schwerwiegenden Nebenwirkungen wie infektiöser Endophthalmitis oder Netzhautablösung assoziiert. Ihre Wirksamkeit scheint jedoch stark von einer frühen Diagnose neovaskulärer Läsionen vor dem Auftreten von retinalen Schäden abzuhängen [Delcourt et al., 2017], und hängt von der Häufigkeit der Injektionen ab. Außerdem ist die anti-VEGF-Gabe belastend, kostenintensiv und invasiv [Lee et al., 2018].

VEGF spielt eine bedeutende Rolle bei der Induktion der Endothelzellmigration und -proliferation, mikrovaskulären Permeabilität, Freisetzung von Metalloproteinasen und interstitiellen Kollagenasen durch Endothelzellen sowie der Bildung von röhrenförmigen Veränderungen der Endothelzellen (Tabelle 8) [San Giovanni & Chew, 2005]. Außerdem ist bekannt, dass VEGF die MMP-Spiegel erhöht, was nicht nur zum Zusammenbruch der ECM beiträgt, sondern auch die VEGF-Expression und über Feedback-Mechanismen auch die weitere VEGF-Sekretion aus RPE-Zellen erhöht [Miller, 2013].

Das primäre Ziel von intravitreal injizierten anti-VEGF-Wirkstoffen ist es, das abnorme Wachstum von Blutgefäßen in das Auge zu blockieren, um den Sehverlust zu verhindern und in manchen Fällen das Sehvermögen zu verbessern [Solomon et al., 2014]. Wie in einem Review von Miller et al. 2013 gezeigt, können Behandlungen mit anti-VEGF bei mehr als 90% der Patienten den Sehverlust aufhalten und bei einem Drittel das Sehvermögen verbessern [Miller et al., 2013]. Derzeit gibt es einige anti-VEGF-Wirkstoffe mit verschiedenen Potenzen. Der Arzt kann daher einen anderen Wirkstoff auswählen, wenn die Wirksamkeit eines Behandlungsschemas nicht als ausreichend erachtet wird [Wang & Hartnett, 2016]. Aktuell werden anti-VEGF-Wirkstoffe zumeist als monatliche/zweimonatliche intravitreale Injektionen verabreicht, je nach Bedarf (pro re nata, PRN) oder nach einem Treat-and-Extend-Protokoll nach drei aufeinanderfolgenden monatlichen Injektionen. Es gibt anscheinend keinen Unterschied zwischen diesen Modalitäten hinsichtlich der Wirksamkeit [AAO, 2015]. Trotzdem sind intravitreale Injektionen mit anti-VEGF-Wirkstoffen nicht nur belastend, sondern sie werden in einigen Fällen auch mit einer möglichen Reduktion des Sehvermögens assoziiert [Rofagha et al., 2013, Lee et al., 2018].

Vor Kurzem wurde bestätigt, dass anti-VEGF Behandlungen oftmals mit Angst vor der Behandlung erlebt wurden (unabhängig von der Anzahl der erhaltenen Injektionen), und klinische Depressionen scheinen bei Patienten in einem frühen Stadium der anti-VEGF-Therapie häufiger zu sein [Senra, 2017]. Der Ursprung der Angst kann mit der Furcht davor, durch die Injektionen zu erblinden, zusammenhängen, mit der Sorge, dass sich bei Therapieversagen das Sehvermögen verschlechtert, und auch mit der Wartesituation im Warteraum [Senra et al., 2017].

Zieht man die Belastung und die Kosten der Behandlung in Betracht, scheint die Prävention von neovaskulärer AMD mit augenspezifischer Nahrung und Antioxidantien eine attraktive Strategie zu sein, die chronische und teure anti-VEGF-Therapie zu vermeiden [Lee et al., 2018].

Neue therapeutische Arzneimittel werden derzeit untersucht, und die Ergebnisse randomisierter Studien werden erwartet, wie im Kapitel zu zukünftigen Behandlungsoptionen beschrieben wird.

Tabelle 8: Die wichtigsten VEGF-Funktionen

<p>Angiogenese</p> <ul style="list-style-type: none">↑ Migration von Endothelzellen↑ Mitose von Endothelzellen↑ Aktivität der Matrix-Metalloproteinasen↑ Aktivität von Integrin $\alpha\beta_3$↑ Durch Bildung von Blutgefäßlumen entstehen Fenestrationsen <p>Chemotaktisch für Makrophagen und Granulozyten</p> <p>Vasodilatation (indirekt durch NO-Freisetzung)</p>

■ Ranibizumab

Ranibizumab ist ein anti-VEGF-Medikament, das für okuläre Administration entwickelt wurde. Es ist ein humanisiertes Antikörperfragment, das das VEGF-Protein blockieren und seine Rezeptorbindung verhindern kann. Somit wird die angiogenetische Aktivität unterbunden. Ranibizumab war die erste Behandlungsoption für neovaskuläre AMD, die eine realistische Hoffnung für eine Verbesserung des Sehvermögens bot. Es wurde im Jahr 2007 in den USA durch die Food and Drug Administration (FDA) und im Jänner 2007 in der EU durch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) zugelassen [Schmidt-Erfurth et al., 2014].

■ Bevacizumab

Bevacizumab wird angewendet, um die sekundäre choroidale Neovaskularisation der neovaskulären AMD zu behandeln. Bevacizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper gegen VEGF. Es ist derzeit für die Behandlung von Erkrankungen wie Colorektal-Karzinom zugelassen, wird aber häufig von Ophthalmologen als Off-Label-Substanz zur Behandlung von neovaskulärer AMD eingesetzt. Bevacizumab zeigte annähernd die gleiche Wirksamkeit wie Ranibizumab, jedoch bei geringeren Kosten, obwohl es immer noch eine Off-Label-Anwendung ist und die Umstände der Ampullenvorbereitung weiterhin unsicher sind. In einer multizentrischen, randomisierten klinischen Studie mit 1.107 Patienten mit neovaskulärer AMD wurde gezeigt, dass Ranibizumab und Bevacizumab in einem Zeitraum von 2 Jahren ähnliche Effekte auf die Sehschärfe hatten. In dieser klinischen Studie könnte

die notwendige Behandlung zu weniger Gewinn an Sehschärfe führen, je nachdem ob zu Beginn der Studie oder nach einem Jahr monatlicher Behandlung angesetzt wurde. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Substanzen in Bezug auf die Todesrate oder arterio-thrombotische Ereignisse [Martin et al., 2012].

■ Aflibercept

Aflibercept ist ein relativ neuer anti-VEGF-Wirkstoff für neovaskuläre AMD, der im November 2011 von der FDA und im November 2012 von der EMA zugelassen wurde [Schmidt-Erfurth et al., 2014; Sarwar et al., 2016]. Es zeigte in randomisierten, kontrollierten klinischen Studien im Vergleich mit Ranibizumab vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich der Sehschärfe [Sarwar, 2016]. Aflibercept wirkt als VEGF-„Köder“ und verhindert das Wachstum neuer Blutgefäße. Es bindet sehr stark an beide Enden von dimerisiertem VEGF und hindert es an der Interaktion mit nativen VEGF-Rezeptoren und Cross-Linking. Diese Bindung resultiert in einer Blockade der biologischen VEGF-Aktivität und unterbindet abnormes Wachstum von Blutgefäßen. Aflibercept bindet auch an den Plazenta-Wachstumsfaktor (PlGF) und hindert diesen daran, VEGF-Rezeptoren zu aktivieren. Analysen von vorhandenen Daten zeigen, dass Aflibercept gleich wirksam wie Ranibizumab oder Bevacizumab und sicher ist. Es kann als First-line-Therapie für Patienten mit neovaskulärer AMD in Betracht gezogen werden, da es das Potenzial für ähnliche Erfolgsraten bei einer geringeren Anzahl an Injektionen hat [Sarwar et al., 2016].

■ Pegaptanib

Pegaptanib ist historisch betrachtet der erste anti-VEGF-Wirkstoff und scheint weniger wirksam als Bevacizumab, Ranibizumab oder Aflibercept zu sein [Wang & Hartnett, 2016]. Es ist ein chemisch synthetisiertes 28-Basen-Ribonukleinsäure-Molekül und ein Aptamer (faltbare Einzelstrang-Nukleinsäure) mit der Fähigkeit, seine dreidimensionale Struktur in Anpassung an VEGF zu verändern. Durch das Binden an VEGF blockiert und inaktiviert Pegaptanib VEGF und unterbricht so den Neovaskularisationsprozess. Pegaptanib wurde von der FDA in den USA im Dezember 2004 und von der EMA in Europa im Jänner 2006 für die Behandlung von neovaskulärer AMD zugelassen [Schmidt-Erfurth, 2014]. Es wurden keine Studien zum Vergleich von Pegaptanib mit den anderen anti-VEGF-Substanzen durchgeführt, aber klinische Daten zeigen, dass die neuesten anti-VEGFs (Ranibizumab und Aflibercept) die Sehschärfe verbessern, während Pegaptanib nur den Verlust der Sehschärfe reduziert. Pegaptanib wird nicht länger für das Management der exsudativen AMD empfohlen [Schmidt-Erfurth et al., 2014].

4.2 LASER-FOTOKOAGULATION

Fotokoagulation kann angewendet werden, um einen sofortigen Verschluss der subretinalen neovaskulären Membranen zu erzielen, was eine dauerhafte Unterbrechung von Exsudation, Hämorrhagie und Gefäßwachstum zur Folge hat [Schmidt-Erfurth et al., 2014]. Zur Behandlung exsudativer Formen der AMD sollte Laser-Fotokoagulation nur bei extrafovealen Formen der Erkrankung angewendet werden. Heutzutage wird sie kaum noch angewendet, da die besten Ergebnisse mittels anti-VEGF-Therapien erreicht werden. Das limitiert die Anwendung von Fotokoagulation auf Ausnahmefälle und sie wird üblicherweise in Kombination mit

einer anti-Angiogenese-Therapie durchgeführt. Bei Vorhandensein von neuen subfovealen oder juxtafovealen Gefäßen kann Laser-Fotokoagulation große Risiken und Komplikationen verursachen, wie z.B. die Vergrößerung der Narbe oder permanent wiederkehrende Gesichtsfeldausfälle. Ein früherer systematischer Cochrane-Review hat ergeben, dass Laser-Fotokoagulation im Vergleich zu Beobachtung alleine wirksam das Fortschreiten der Neovaskularisation in nicht-subfovealen Läsionen verlangsamen kann [Virgili & Bini, 2007]. Ein jüngerer Cochrane-Review aus dem Jahr 2015 bestätigte, dass Laser-Fotokoagulation von Drusen bei Anwendung verschiedener Laserquellen und -techniken, zum Verschwinden der Drusen führt. Dennoch führt diese Behandlungsmethode nicht zu einer Risikoreduktion für die Entwicklung von CNV, und es wurde gezeigt, dass sie die Entwicklung einer geografischen Atrophie nicht limitiert [Virgili et al., 2015]. Offensichtlich hat die Reduktion von Drusen mittels Laser-Fotokoagulation keinen klinischen Nutzen, wie Verbesserung oder Stabilisierung der Sehschärfe, verzögerte oder reduzierte CNV oder Schäden wie das Auftreten einer Atrophie.

Dennoch wird die prophylaktische Anwendung der Lasertherapie zur Vorbeugung oder Reduktion von AMD weiterhin untersucht. Obwohl traditionelle Thermallaser eine Befreiung von Drusen erzielen, aber das Risiko einer Progression zur fortgeschrittenen AMD nicht verändern, gibt es derzeit Interesse an Lasern mit kurzer Puls-Dauer. Diese werden als unerschwellige Behandlung angewendet, ohne jene Schäden an der Retina zu verursachen, die durch konventionelle Laser-Fotokoagulation entstehen.

Diese neuen Anwendungsformen der Lasertechnologie könnten durch RPE-vermittelte Mechanismen vielversprechende Behandlungsmöglichkeiten der AMD bieten. Eine multi-zentrische, randomisierte klinische Studie mit einem Nanosekundenlaser zur Untersuchung der Progression von AMD bei 240 Studienteilnehmern ist angelaufen [Findlay et al., 2018; Eng et al., 2019].

4.3 PHOTODYNAMISCHE THERAPIE

Eine alternative Methode zum Verschluss von subretinaler CNV ist die photodynamische Therapie (PDT). Sie kombiniert die intravenöse Infusion eines photosensiblen Farbstoffs (Verteoporfin), der bei gezielter Beleuchtung jener Fundusbereiche mit neu angesiedelten Gefäßen freie Sauerstoffradikale freisetzt.

Bei Patienten mit vorwiegend sichtbarer, subfovealer CNV bietet PDT mit Verteoporfin eine Alternative, wenn anti-VEGFs kontraindiziert sind oder keine Reaktion darauf stattfindet sowie bei bestimmten klinischen Formen in Kombination mit VEGFs (z.B. polypoidale Vaskulopathie).

Gemäß früherer Richtlinien war die PDT empfohlen zur Behandlung von feuchter AMD bei Patienten mit einer bestätigten Diagnose klassischer CNV ohne okkulte subfoveale CNV (d.h. deren Läsionen auf einer klassischer CNV basieren ohne Evidenz einer okkulter Komponente) und bestkorrigierter Sehschärfe von 6/60 oder besser [NICE, 2014]. Ein Cochrane-Review zu Verteoporfin PDT ergab, dass PDT effektiv in der Prävention von klinisch signifikantem

Verlust des Sehvermögens war [Wormald et al., 2007]. Dennoch zeigte die PDT – so wie die Fotokoagulation – keine signifikante Möglichkeit für eine Verbesserung des Sehvermögens.

Heutzutage ist die Anwendung von PDT – in Kombination mit anti-VEGF – ausschließlich auf den polypoidalen Subtyp beschränkt.

4.4 ANTI-ANGIOGENETISCHE STEROIDE

Steroide haben aufgrund ihrer anti-angiogenetischen und anti-inflammatorischen Eigenschaften große Aufmerksamkeit in Hinblick auf eine Rolle in der Behandlung von neovaskulärer AMD auf sich gezogen. Es gibt jedoch derzeit keine Evidenz, dass intravitreale Steroide (z.B. Dexamethason-Implantat, Triamcinolon) den Verlust des Sehvermögens bei Patienten mit neovaskulärer AMD verhindern [Geltzer et al., 2013]. Laut American Academy of Ophthalmology (AAO) 2015, gibt es aktuell keine Daten, die die Anwendung von intravitrealen Steroiden in Kombination mit anti-VEGF oder PDT Phototherapie unterstützen. Darüber hinaus gibt es Bedenken hinsichtlich der Entwicklung eines Glaukoms oder einer Katarakt bei Langzeitanwendung von Kortikosteroiden [AAO, 2015].

4.5 ZUKÜNFTIGE BEHANDLUNGSOPTIONEN

In Anbetracht der Grenzen der derzeitigen anti-VEGF-Ansätze, inklusive dem Bedarf an häufigen Injektionen, des inadäquaten Ansprechens mancher Patienten und einer relativ kurzen Wirkdauer, werden aktuell neue Therapieansätze evaluiert [Falavarjani et al., 2017; Schlottmann et al., 2017].

Die Trends der Behandlung der feuchten AMD umfassen die Anwendung wechselnder anti-VEGFs, wie Brolucizumab (ein einkettiger Antikörper, der alle Formen von VEGF-A hemmt), Abicipar (ein Ankyrin-Wiederholungsprotein, das ebenfalls alle Formen von VEGF-A hemmt) und das Ranibizumab Port-Delivery-System [Wykov et al., 2018; Souied et al., 2014]. Neue molekulare Ziele in Kombination mit VEGF-A Blockade werden gerade untersucht, z.B. Faricizumab (RO6867461; RG7716), Inhibiting Angiopoetin-2 und VEGF-C plus VEGF-D Blockade (NCT03038880) und X-82 (ein oraler Tyrosinkinase-Inhibitor, der die VEGF- und PDGF-Rezeptoren blockiert) (NCT02348359).

Auch an nicht-invasiver Behandlung mit Augentropfen wird intensiv geforscht [Zeit & Jousen, 2017]. Dazu gehört Squalamin (OHR-102), ein kleines Molekül mit anti-angiogenetischen Effekten und der Fähigkeit, mehrere Wachstumsfaktoren, wie VEGF, den basischen Fibroblasten-Wachstumsfaktor und den thrombozytären Wachstumsfaktor (PDGF) zu hemmen [Schlottmann et al., 2017].

Obwohl keine Therapie für die trockene AMD existiert, befinden sich verschiedene Ansätze zur Behandlung der nicht-exsudativen Formen der AMD in Entwicklung. Dazu zählen Antioxidantien, Sehzyklus-Inhibitoren (die auf Lipofuszin abzielen; Fenretinid), anti-inflammatorische Wirkstoffe (z.B. monoklonale Antikörper, die auf Komplementfaktoren

abzielen), Arzneimittel, die den choroidalen Blutfluss erhöhen (z.B. Hydralazin), neuroprotektive Behandlungsmethoden (Brimonidin) und Stammzelltherapie, um verlorene oder degenerierte RPE-Zellen aufzufüllen [Querques et al. 2014a, Hanus et al., 2016].

Trotz des jüngsten Versagens von Lampalizumab (einem Komplementfaktor-D-Inhibitor), bleibt die Komplementkaskade ein klares Angriffsziel, und verschiedene alternative Pharmazeutika durchlaufen Studien am Menschen [Holz et al., 2018; Apellis Pharmaceuticals, 2018]. Ein Komplement-C3-Inhibitor (APL-2) ist bislang die einzige Behandlungsmöglichkeit für geografische AMD, die derzeit in einer klinischen Phase-3-Studie untersucht wird [Rosenfeld, 2018].

Kernaussagen

- Es gibt keine endgültige Behandlung, um AMD zu verhindern oder zu heilen, vor allem trockene AMD und GA.
 - Intravitreale Anwendung von anti-VEGF-Antikörpern ist der effektivste Weg, um die Sehschärfe bei der Mehrheit der Patienten mit neovaskulärer AMD zu stabilisieren oder sogar zu verbessern.
 - Die Wirksamkeit von anti-VEGF hängt stark von einer frühen Diagnose neovaskulärer Läsionen ab.
 - Trotzdem ist die anti-VEGF-Gabe belastend, teuer und invasiv.
-



**5. AUGENSPEZIFISCHE
ERNÄHRUNG UND
AMD**

Die ursprüngliche Hypothese, dass anti-oxidative diätetische und ernährungsbezogene Faktoren die AMD beeinflussen können, basierte auf dem bekannten Einfluss täglicher Insulte durch die Bildung von freien Radikalen und durch Oxidation, und dass die Retina aufgrund der Fülle von PUFAs in den Membranen der Photorezeptor-Außensegmente ein ideales Umfeld für diese oxidativen Prozesse bietet. Daher nahm man an, dass diätetische Antioxidantien möglicherweise den schädlichen Effekt der Oxidation blockieren und diese schädlichen Verbindungen in der Makula einfangen, zerlegen oder ihre Bildung verringern könnten [Sobrin & Seddon, 2014].

Ernährung ist eine hervorragende Quelle für Antioxidantien, Vitamine und Mineralstoffe, die für ein gesundes Leben notwendig sind, und eine große Bandbreite an Nährstoffen, wie Mineralstoffen, Vitaminen, Omega-3 (n-3) Fettsäuren und verschiedenen Carotinoiden, wurden in bevölkerungsbasierten Studien mit einer Reduktion des AMD-Risikos assoziiert. Nahrungsergänzungsmittel, die Antioxidantien, Mineralstoffe und essenzielle Fettsäuren beinhalten, sind rezeptfrei erhältlich und können als alternative Quelle konsumiert werden.

Beobachtungsstudien, die auf semi-quantitativen Ernährungsfragebögen beruhten und für verzerrende Risikofaktoren wie Alter, Raucherstatus oder genetische Prädisposition korrigiert wurden, legten den Vorteil von augenspezifischer Ernährung für die AMD-Prävention nahe. Informationen aus Lebensmittelhäufigkeitsfragebögen (FFQ) werden als geeignet erachtet, um diätetische Langzeiteinnahme in epidemiologischen Studien zu messen [Chiu et al., 2009]. Derzeit vorhandene Evidenz deutet darauf hin, dass alle Patienten unabhängig vom Schweregrad der Erkrankung eine Ernährungsberatung dahingehend erhalten sollten, ihre Konsumation von grünem Blattgemüse zu erhöhen, Diäten mit niedrigem glykämischen Index zu sich zu nehmen und zumindest zweimal in der Woche Fisch zu essen [Broadhead et al., 2015].

Manche Querschnittstudien und Fall-Kontroll-Beobachtungsstudien legen nahe, dass ein reduziertes Risiko von früher oder fortgeschrittener AMD mit einer diätetischen Einnahme von essenziellen Mikronährstoffen wie Mineralien (Zink), Vitaminen (Vitamin A, B, C, D, E), Carotinoiden und Omega-3 Fettsäuren assoziiert war [Raman et al., 2014; Connell et al., 2009; Gorusupudi et al., 2017]. Der Zusammenhang zwischen Mineralstoffen, Antioxidantien und Omega-3 Fettsäuren und dem reduzierten Risiko für frühe oder späte AMD wurde in manchen, wenn auch nicht allen, prospektiven bevölkerungsbezogenen Kohortenstudien mit einem Nachuntersuchungszeitraum von 5 bis 10 Jahren bestätigt [van Leuwen et al., 2005; Tan et al., 2008; Tan et al., 2009]. Andere Nährstoffe wie Vitamin D und Polyphenole (z.B. Resveratrol) können ebenfalls einen günstigen Effekt bei AMD haben [Merle et al., 2017].

Auch wenn die Ernährung eine wichtige Rolle spielt, ist es doch unwahrscheinlich, dass ein einzelner Nährstoff für eine chronische Erkrankung verantwortlich ist, oder anders gesagt, dass die zusätzliche Gabe eines einzelnen Nährstoffs das Erkrankungsrisiko beseitigen wird [Christen et al., 2014]. Andererseits können Beobachtungsdaten keinen kausalen Effekt belegen, sondern nur Zusammenhänge feststellen. Es ist möglich, dass der Zusammenhang zwischen Ernährung und AMD auf anderen Faktoren beruht. Daher müssen Nährstoffe in randomisierten, kontrollierten Interventionsstudien untersucht werden, um ihre potenziellen therapeutischen Effekte auf AMD zu evaluieren [Chew, 2017].

Der Einsatz von Multivitaminen (Vitamin E, Vitamin C, β -Carotin, Zink, Folsäure, Vitamin B6, Vitamin B12) in der empfohlenen Tagesdosis (RDA) (siehe **Tabelle 9**) wurde in einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie untersucht (Physicians Health Study II) [Christen et al., 2014]. In dieser Studie nahmen 14.641 männliche Ärzte durchschnittlich 11 Jahre lang täglich eine Multivitamin-supplementation ein. Die Ergebnisse zeigen in der Primärprävention keinerlei Evidenz für einen protektiven Effekt dieser Vitaminsupplementation auf die Entwicklung einer AMD (Risikoquotient, HR=1,19; 95% CI: 0,94-1,50) [Evans & Lawrenson, 2014].

Bis heute zeigte nur eine Placebo-kontrollierte Interventionsstudie (AREDS) bei Patienten mit zu Studienbeginn intermediärer oder später AMD einen günstigen Effekt einer Supplementation mit Mineralstoffen (Zink, Kupfer) und Vitaminen (Vitamin C, E und β -Carotin) in pharmakologischer Dosierung auf die Risikoreduktion von AMD [AREDS Report No 8, 2001].

Das Fehlen eines Nutzens hinsichtlich AMD könnte zumindest teilweise mit der niedrigen Dosierung der eingenommenen Multivitamine erklärt werden, aber auch durch den Einschluss von Patienten mit einem niedrigeren Risikoprofil für fortgeschrittene AMD im Vergleich zur AREDS-Population. Das Fehlen eines Effekts für bestimmte diätetische Supplementationen könnte auf inadäquater Dosierung, inadäquater Behandlungsdauer oder beidem beruhen [AREDS-2, 2013].

**Tabelle 9: Empfohlene Tagesdosen (RDA)
von Mineralstoffen und Vitaminen für erwachsene Männer und Frauen (Alter >50 Jahre)**

Mikronährstoffe	Empfohlene Tagesdosis*	
	Männer	Frauen
Zink	11 mg	8 mg
Eisen	8 mg	8 mg
Kupfer	0,9 mg	0,9 mg
Selen	0,055 mg	0,055 mg
Vitamin A	0,9 mg (Retinoläquivalent)	0,7 mg (Retinoläquivalent)
Vitamin B6	1,7 mg	1,5 mg
Vitamin B12	2,4 mg	2,4 mg
Folsäure	0,4 mg	0,4 mg
Vitamin C	90 mg	75 mg
Vitamin E	15 mg (22,5 IU)	15 mg (22,5 IU)
Vitamin D	400 IU	400 IU

*IU: Internationale Einheit, *die tägliche Einnahmemenge eines Nährstoffs, die als ausreichend betrachtet wird, um den Bedarf von 97-98% der gesunden Menschen in jeder Zielgruppe in den USA zu decken [Merck Manual, 2006]*

Kernaussagen

- Der Zusammenhang zwischen Mineralstoffen, Antioxidantien oder Omega-3 Fettsäuren und dem Risiko für frühe oder späte AMD wurde in einigen prospektiven bevölkerungsbasierten Kohortenstudien bestätigt.
- Einige Querschnittstudien und Fall-Kontroll-Beobachtungsstudien legten nahe, dass ein reduziertes Risiko für frühe oder fortgeschrittene AMD mit einer höheren diätetischen Einnahme von essenziellen Mikronährstoffen wie Mineralstoffen (Zink), Vitaminen (Vitamin A, B, C, D, E), Carotinoiden und Omega-3 Fettsäuren assoziiert war.
- Alle Patienten sollten unabhängig vom Schweregrad ihrer Erkrankung eine Ernährungsberatung dahingehend erhalten, ihren Konsum von Obst und grünem Blattgemüse zu erhöhen und zumindest zweimal pro Woche Fisch zu essen.

5.1 ANTI-OXIDATIVE VITAMINE

Natürliche Antioxidantien können als Moleküle definiert werden, die die Zelle vor Schäden durch freie Radikale schützen und wesentlich sind, um die bestmögliche Gesundheit von Menschen und Tieren zu erhalten [Puertollano et al., 2011]. Man nimmt an, dass Vitamine wie Vitamin C, E, B6, B12 und Folsäure das AMD-Progressionsrisiko senken [Gorusupudi et al., 2017].

Ergebnisse epidemiologischer Studien unterstützen die Annahme, dass eine erhöhte Einnahme von Antioxidantien mit der Nahrung, vor allem von Carotinoiden, Vitamin E und Vitamin C das Risiko für fortgeschrittene AMD reduzieren kann [Raman et al., 2017].

Dies legt nahe, dass diätetische Antioxidantien die Entwicklung einer frühen AMD, und möglicherweise der AMD als solcher, verzögern können.

● Vitamin C

Vitamin C (Ascorbinsäure) wird als essenziell für den Schutz vor Krankheitsverläufen, die durch oxidativen Stress verursacht werden, betrachtet. Es ist das wirksamste Antioxidans der wässrigen Phase im menschlichen Blut. Zu den Nahrungsmitteln, die reich an Vitamin C sind, zählen Beeren, Zitrusfrüchte, Brokkoli, Kohlsprossen, Paprikaschoten und Erdäpfel [van Leeuwen et al., 2005; Connell et al., 2009]. Das National Institute of Medicine (IOM) empfiehlt für erwachsene Frauen bzw. Männer die tägliche Einnahme von 75 bzw. 90 mg Vitamin C. Das entspricht ungefähr einem Glas Orangensaft oder Grapefruitsaft. Raucher benötigen größere Mengen [McCusker et al., 2016].

Niedrige Vitamin C-Plasmaspiegel werden mit einem höheren AMD-Risiko assoziiert, aber sehr hohe Konzentrationen wirkten nicht protektiv [Gorusupudi et al., 2017]. Es gibt keine Evidenz, dass eine diätetische Einnahme von Vitamin C vorteilhaft in der Primärprävention sein könnte [Evans & Lawrenson, 2014].

● Vitamin E

Vitamin E existiert natürlich in Form von acht unterschiedlichen, fettlöslichen Tocopherol-Verbindungen. Reichhaltige Vitamin E-Quellen sind Nüsse und Samen, wie Sonnenblumenkerne, Mandeln und Haselnüsse, sowie dunkles Blattgemüse, wie Spinat oder Blattkohl. Die empfohlene Aufnahme von Vitamin E liegt bei 22,4 IU/Tag (ca. 20 mg/Tag). Hohe Vitamin E-Aufnahme kann durch die Konsumation von Vollkornprodukten, Gemüseöl, Eiern und Nüssen erreicht werden [van Leeuwen et al., 2005]. In der Rotterdam-Studie, einer bevölkerungsbasierten Kohorte aller niederländischen Einwohner über 55 Jahre, war Vitamin E invers mit der Entwicklung einer AMD assoziiert (gruppiert nach früher und feuchter AMD), und zwar mit einem Risikoquotienten (HR) pro Standardabweichungszunahme der Einnahme von Vitamin E von 0,92 (95% CI: 0,84-1,00) nach einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 8,0 Jahren [van Leeuwen et al., 2005].

● β -Carotin

β -Carotin ist die Hauptquelle von Vitamin A (Retinol und seine Ester). Karotten, Grünkohl und Spinat sind die wichtigsten β -Carotin Lieferanten [van Leeuwen et al., 2005].

In einer rezenten Fall-Kontrollstudie der japanischen Bevölkerung, die einen kurzen Fragebogen zur Ernährungsgeschichte verwendete, fand man heraus, dass eine hohe Einnahme von n-3 Fettsäuren, α -Tocopherol, Zink, Vitamin D, Vitamin C und β -Carotin über die Nahrung mit einem reduzierten Risiko für neovaskuläre AMD assoziiert war [Aoki et al., 2016]. Im Allgemeinen war die Einnahme eines einzelnen Vitamins nicht mit einer signifikanten Schutzwirkung hinsichtlich AMD-Prävention verbunden, obwohl die kombinierte Einnahme von Vitaminen und anderen Antioxidantien das Risiko für AMD zu reduzieren scheint [Broadhead et al., 2015]. In der Rotterdam-Studie war eine durchschnittliche Einnahme aller 4 Nährstoffe – β -Carotin (3,6 mg/Tag), Vitamin C (114 mg/Tag), Vitamin E (13 mg/Tag) und Zink (9,6 mg/Tag) – mit einem um 35% reduzierten AMD-Risiko verbunden (HR=0,65; 95% CI: 0,46-0,92) [van Leeuwen et al., 2005].

Antioxidantien-Therapie und Genetik

Es wurde angenommen, dass das Ansprechen auf eine Behandlung mit Antioxidantien vom Genotyp beeinflusst werden kann. Zum Beispiel weisen Ergebnisse der Rotterdam-Studie auf eine größere Risikoreduktion für frühe AMD bei Patienten mit entweder Y402H CFH oder A69S ARMS2 Varianten hin, die eine Ernährung mit einem hohen Anteil an anti-oxidativen Substanzen konsumiert hatten [Ho et al., 2011]. Weitere Forschungsarbeit ist notwendig, um alle potenziellen Gen-Behandlungs-Interaktionen besser zu untersuchen [Broadhead et al., 2015]. Die Anwendung von Gen-Tests in der Praxisroutine wird von der vorhandenen Literatur nicht unterstützt und daher derzeit nicht empfohlen [AAO, 2015].

Kernaussagen

- Eine erhöhte Einnahme von Antioxidantien über die Nahrung, besonders von Carotinoiden, Vitamin E und Vitamin C kann das Risiko von früher und möglicherweise fortgeschrittener AMD reduzieren.
- Eine kombinierte Einnahme von Vitaminen anstelle eines einzigen Vitamins kann vorteilhaft bei früher und später AMD sein.
- Das Ansprechen auf Antioxidantien kann von genetischen Polymorphismen abhängig sein.

5.2 MINERALSTOFFE

Mineralstoffe wie Selen, Kupfer, Zink und Eisen agieren ebenfalls im Antioxidantien-Netzwerk, überwiegend als Co-Faktoren für Enzyme mit anti-oxidativer Aktivität. Laut einem Review von Gorusupudi et al. sind Eisen, Zink, Kupfer und Selen essenzielle Spurenelemente, die Schlüsselrollen in der retinalen Physiologie einnehmen. Die zelluläre Homöostase von Eisen, Zink und Kupfer ist eng verknüpft. Wenn ein Mangel an einem dieser Metalle auftritt, kann ein anderes Metall akkumulieren [Gorusupudi et al., 2017].

● Eisen

Es gibt eine höhere Eisenkonzentration in Retinas mit AMD als in gleichaltrigen Kontrollretinas. Obwohl diese Ergebnisse nicht zeigen, dass ein Eisenüberschuss ein Grund für AMD ist, kann Eisen zu oxidativem Stress beitragen, was zu AMD führen kann. Es wurde auch berichtet, dass ein Anstieg von Eisenablagerungen zu einem Verlust von Photorezeptoren führt, aber ein Mangel war nicht mit Nebenwirkungen assoziiert.

● Zink

Zink ist nach Eisen das zweithäufigste Metall in der menschlichen Retina, was eine wichtige physiologische Rolle nahelegt. Zinkmangel führt zu einer mangelhaften Dunkel-Adaptation und reduzierten photo-optischen und skotoptischen Reaktionen. Konzentrationen von Zink beeinflussen das Fortschreiten von AMD, und seine Konzentration in der menschlichen Retina und im RPE nimmt mit dem Alter ebenfalls ab [Erie et al., 2009; Gorusupudi et al., 2017]. Es ist bekannt, dass Zink ein Co-Faktor vieler metabolisch aktiver Enzyme im Auge ist. Dazu zählen Superoxid-Dismutase und -Katalase, die wichtig zum Schutz der Retina vor oxidativer Schädigung sind. Zink bindet auch den Komplementfaktor H und induziert multimerische Formen, die die Komplement-Komponente 3b Inhibitionsaktivität verlieren [Nan et al., 2013; Aoki et al., 2016]. Dies reduziert theoretisch das Risiko neovaskulärer AMD, indem die chronische Entzündung am RPE/choroidalen Interface unterdrückt wird [Aoki et al., 2016]. Austern (und andere Meeresfrüchte) enthalten von allen Nahrungsmitteln die höchste Menge an Zink pro Portion (3 Unzen enthalten 74 mg) [NIH factsheets]. Fleisch (Rind, Geflügel und Schwein) bietet für die meisten Menschen die notwendige Aufnahmemenge. Bohnen, Cerealien und Nüsse sind weitere Quellen, aber pflanzenbasierte Phytate können ihre Aufnahme verhindern. In Weltregionen, in denen Fleisch und Meeresfrüchte rar sind, kann die Zinkkonsumation mangelhaft sein [McCusker et al., 2016]. Erhöhte Zinkaufnahme wurde in der Rotterdam-Studie [van Leeuwen et al., 2005] und der BMES-Studie [Tan et al., 2008] mit einem geringeren Risiko für sowohl frühe als auch späte AMD und in der Beaver Dam Eye Study mit einem geringeren Risiko für frühe AMD (OR=0,6; 95% CI: 0,4-1,0) assoziiert [Mares-Perlman et al., 1996].

- **Kupfer**

Kupfer ist ein essenzielles Spurenelement mit der besonderen Fähigkeit, leicht Elektronen aufzunehmen und abzugeben. Daher spielt es eine wichtige Rolle in der Oxidoreduktion und beim Ausschalten freier Radikale [Zampati et al., 2014]. Kupfer ist also wichtig für die Synthese von Melanin, einem Speicherprotein für Eisen, Zink und Kupfer im RPE und in Melanozyten.

- **Mangan und Selen**

Die Evidenz für die Beteiligung von Mangan und Selen an anti-oxidativen Funktionen der Retina ist nicht so stark wie für Zink oder Kupfer. Selen ist eine essenzielle Komponente des Selenocystein-haltigen Proteins. Es spielt eine zentrale Rolle in der Balance des Redox-Status der Zelle und beim Entfernen von ROS. Die anti-oxidative Aktivität dieses Elements wird durch die Glutathionperoxidase festgelegt, dem Enzym, das Glutathion recycelt und von der Anwesenheit von Selen abhängig ist, um seine anti-oxidative Aktivität entfalten zu können. Es wurde jedoch für AMD kein signifikanter Vorteil einer Supplementation mit Selen assoziiert. Ein Report schlägt eine inverse Assoziation von Mangan mit AMD vor, während in anderen Studien kein signifikanter Zusammenhang beobachtet wurde [Sobrin et al., 2014].

5.3 LUTEIN UND ZEAXANTHIN

Lutein (L), Zeaxanthin (Z) und Meso-Zeaxanthin (MZ) sind xanthophylle Carotinoide, die in der Retina und im gesamten visuellen System gefunden werden können. Daraus folgend wurden die Effekte von Xanthophyllen bei der Prävention und Behandlung verschiedener Augenerkrankungen (Retinopathie, Katarakt) in epidemiologischen Studien, Tierstudien und klinischen Studien untersucht. Makulapigmente sind xanthophylle Carotinoide, die der Macula lutea ihr gelbes Aussehen verleihen. Es besteht Evidenz, dass die diätetische Einnahme von L und Z mit einer verbesserten Sehfunktion (inklusive Sehschärfe und Kontrastsensitivität), einer verbesserten optischen Dichte des Makulapigments (MPOD) und einem geringeren Risiko für späte AMD verbunden ist [Scripsema, 2015]. Dennoch wird die grundlegende klinische Wissenschaft, die solche Empfehlungen unterstützt, von Klinikern und Wissenschaftlern unterschätzt [Bernstein, 2016].

5.3.1 Quellen von xanthophyllen Carotinoiden

L und Z können vom Körper nicht neu synthetisiert werden und müssen über die Nahrung aufgenommen werden. MZ ist ein Metabolit von L, kann aber ebenfalls mit der die Nahrung aufgenommen werden. Die reichsten Lieferanten von L und Z sind grünes Blattgemüse, wie Spinat und Grünkohl, sowie Orangen, gelbes Obst und Gemüse (Tabelle 10) [Lawrenson & Evans, 2013; Humphries & Khachik, 2003].

Tabelle 10: Qualitative und quantitative Verteilung von Lutein und Zeaxanthin in Obst, Gemüse, Weizen und Nudelprodukten

Nahrungsmittel	Konzentration von Lutein und Zeaxanthin (µg/100 g)		
	Lutein (L)	Zeaxanthin (Z)	L/Z Verhältnis
Grün			
Bohnen, grün	418	35	12
Bohnen, Lima (Dose)	356	16	22
Brokkoli	1.511	43	35
Kohl	5.120	140	37
Grünkohl	15.000	240	63
Kochsalat	170	8	21
Petersilie	10.820	502	22
Erbsen (Dose)	719	51	14
Spinat	9.157	525	17
Gelb-orange			
Mais (Dose)	198	333	0,6
Mango	10	10	1,0
Nektarinen	20	170	0,1
Orangen	350	250	1,4
Mandarinen	70,5	60	1,2
Papaya	22,1	22,1	1,0
Pfirsiche	20	20	1,0
Pflaumen, rot	40	-	-
Kürbis (Eichelkürbis)	50	-	-
Kürbis (Butternuss)	2.400	280	8,6

adaptiert nach Humphries et al., 2003

L und Z sind in geringerer Menge in Eigelb zu finden, jedoch ist die Absorption aufgrund des Fettgehalts sehr effizient [Goodrow et al., 2006]. Für Lutein und Zeaxanthin wurden keine empfohlenen Tagesdosen (RDI) festgelegt. Mit der typischen amerikanischen Ernährung werden nur 1-3 mg pro Tag aufgenommen [McCusker et al., 2016]. Eine randomisierte Crossover-Studie von 33 Männern und Frauen (durchschnittliches Alter 79 Jahre) fand heraus, dass der Konsum von einem Ei pro Tag über fünf Wochen die L- und Z-Spiegel um 26% bzw. 38% erhöhte, ohne das LDL, HDL oder die Triglyceride zu verändern. LDL ist das wichtigste Transportmedium für L und Z [Goodrow et al., 2006]. Da L und Z fettlösliche Moleküle sind, wird ihre Bioverfügbarkeit durch Nahrungsfette erheblich verbessert [Goodrow et al., 2006].

Makulapigmente sind für 20-30% aller Carotinoide im menschlichen Serum verantwortlich, jedoch für 80-90% der Carotinoide in der menschlichen Retina. Die Konzentration von L, Z und MZ ist in der Makula viel höher als die Konzentration im Serum und in der Leber. Dies legt einen speziellen Aufnahme- und Speichermechanismus für L, Z und MZ in der Retina nahe und betont ihre essenzielle Rolle in retinalen Funktionen [Scripsema et al., 2015]. Des Weiteren ist das Verhältnis von Z zu L in der zentralen Retina (1:1 in der Makula und 2:1 in der Fovea) viel höher als im Plasma (1:5), was darauf hindeutet, dass das Auge bevorzugt Zeaxanthin akkumuliert [Delcourt et al., 2006].

5.3.2 Biologisches Rationale für Lutein/Zeaxanthin-Supplementation bei AMD

Das Makulapigment spielt eine wichtige Rolle für die Sehfunktion und besitzt essenzielle anti-oxidative und protektive Eigenschaften zum Filtern von blauem Licht [Bernstein et al., 2010]. Xanthophylle Carotinoide haben zwei Hauptfunktionen in der Retina:

- Absorption von blauem Licht (und somit Reduktion von Licht-induziertem oxidativem Stress);
- Direkte anti-oxidative Eigenschaften durch das Inaktivieren von reaktiven Sauerstoffspezies

Das Absorptionsmaximum von L und Z liegt bei annähernd 460 nm. In der inneren Retina dienen sie als Filter für hochenergetisches, kurzwelliges blaues Licht. Dies schützt die äußere Retina vor photochemischen Verletzungen, die leicht durch diese hochenergetischen Wellenlängen verursacht werden können. Außerdem verbessern sie die visuelle Leistung indem sie chromatische Aberration reduzieren und die Kontrastsensitivität erhöhen [Scripsema et al., 2015].

Es wurde gezeigt, dass Lutein die H₂O₂-induzierte Apoptose in kultivierten Retina-Photorezeptoren blockieren kann [Chucair et al., 2007]. Man nimmt an, dass membrangebundenes Lutein Sauerstoffzwischenprodukte ausschalten kann. Diese Sauerstoff-Fänger-Eigenschaft wird dadurch verursacht, dass Lutein reaktive Sauerstoffzwischenprodukte über zahlreiche unverbundene Doppelbindungen im Lutein-Molekül inaktivieren kann. Wahrscheinlich wird proteingebundenes Lutein in die Lipidmembranen der Retinazellen transferiert und die große Nähe von transmembranem Lutein zu mehrfach ungesättigten Phospholipiden ermöglicht den Schutz gegen ROS [Kijlstra et al., 2012]. Es zeigte sich, dass Lutein die Akkumulation von Lipofuszin in kultivierten RPE-Zellen verringern kann. Dies geschieht wahrscheinlich durch Hemmung von Peroxidation der Membran-Phospholipide der Photorezeptor-Außensegmente. Man nimmt an, dass die Peroxidation von Phospholipiden sowie Polymerisierung den Abbau zu einfachen Molekülen beeinflusst, was zu einer Ansammlung von Lipofuszin in RPE-Zellen führt.

In einer rezenten experimentellen Studie konnte ein Supplement, das Lutein, Antioxidantien, Mineralstoffe und Omega-3 Fettsäuren enthält (Nutrof[®] Total, Laboratoires Théa, Frankreich) [siehe Packungsbeilage im Anhang], einen Erholungseffekt auf die Schädigung durch oxidativen Stress bewirken und pro-inflammatorische Marker in humanen RPE-Zellen (ARPE-19), humanen retinalen Endothelzellen und choroidalen Endothelzellen von Affen in Kultur reduzieren [Recalde et al., 2018].

5.3.3 Lutein/Zeaxanthin-Supplementation und verbesserte Sehfunktion bei AMD

Frühere Studien haben gezeigt, dass Augen mit AMD signifikant weniger Makulapigment hatten als Kontrollaugen, und es wurde eine statistisch signifikante Beziehung zwischen optischer Dichte des Makulapigments (MPOD) und dem Progressionsrisiko gefunden [Ma et al. 2012a]. Daher wurde eine erhöhte MPOD als potenzielle therapeutische Intervention zum Verlangsamen der AMD-Progression vorgeschlagen. L und Z Supplementation mit

der Nahrung kann die Makulapigmentdichte erhöhen, aber es wurde gezeigt, dass diese Fähigkeit zwischen Personen beträchtlich variieren kann.

- In einer randomisierten, kontrollierten Studie berichteten Hammond et al., dass bei 57 jungen Personen im Vergleich zu 58 Kontrollpersonen die tägliche Supplementierung mit L (10 mg/Tag) und Z (2 mg/Tag) für 3 Monate zu einem signifikanten Anstieg der Serumspiegel von L und Z und MPOD führte, und dass es Verbesserungen im chromatischen Kontrast und bei der Erholung von Photostress gab [Hammond et al., 2014].
- Ma et al. berichteten, dass die Einnahme von L (10 oder 20 mg/Tag, 48 Wochen lang) und Z (10 mg/Tag) Supplementen bei Patienten mit früher AMD die MPOD und die visuelle Funktion (Kontrastsensitivität und beste Fern-Sehschärfe) im Vergleich zu Placebo verbessern konnte [Ma et al., 2012a].
- In einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie erhöhte die Supplementierung mit L (10 mg/Tag für ein Jahr) die MPOD-Spiegel bei Patienten mit früher AMD signifikant [Murray et al., 2013].
- Übereinstimmende Resultate wurden von Huang et al. berichtet. Sie zeigten, dass Supplementierung mit L (10 oder 20 mg/Tag, für zwei Jahre) oder L (10 mg/Tag)+Z (10 mg/Tag) die MPOD erhöhte, und supplementiertes Lutein die retinale Sensitivität bei Patienten mit früher AMD erhöhte [Huang et al., 2015].
- In der LIMPIA-Studie erhielt die erste Generation der Nachkommen von Eltern mit neovaskulärer AMD zwei Mal täglich eine diätetische Supplementation mit Kapseln, die Lutein (5 mg), Zeaxanthin (1 mg), Vitamin C (90 mg), Vitamin E (15 mg), Zink (7,5 mg), Kupfer (<0,5 mg) und Resveratrol (0,5 mg) sowie Fischöl (davon 50% Omega-3 Fettsäuren) enthielten (Nutrof® Total Kapseln, [siehe Packungsbeilage im Anhang]). Nach 3 und 6 Monaten Supplementation wurde ein signifikanter Anstieg des Plasma-Luteins und -Zeaxanthins gezeigt. Es gab jedoch keinen Anstieg der MPOD, gemessen mit der modifizierten MPD-Visucam 200 (Carl Zeiss Meditec) oder dem modifizierten Heidelberg-Retina-Angiographen (Heidelberg Engineering) im Vergleich zu Patienten, die Placebo-Kapseln erhalten hatten [Korobelnik et al., 2017].
- Eine Meta-Analyse von acht randomisierten, kontrollierten klinischen Studien aus dem Jahr 2014 bestätigte, dass L und Z eine sichere Strategie sind, um die visuelle Leistung von Patienten mit AMD zu verbessern [Liu et al., 2014]. Bei 1.176 AMD-Patienten, die in die Meta-Analyse eingeschlossen wurden, war eine Supplementation mit xanthophyllen Carotinoiden mit einer signifikanten Senkung des logMAR-Niveaus im Vergleich zur Placebo-Gruppe assoziiert (gewichteter durchschnittlicher Unterschied von -0,04; 95% CI: -0,06 bis -0,03). Während der Intervention war jede Steigerung dieser Carotinoid-Supplementation um 1 mg/Tag mit einer Reduktion des logMAR-Niveaus der Sehschärfe um 0,003 verbunden. Ein bemerkenswerter Nutzen wurde auch bei allen 4 Ortsfrequenzen der Kontrastsensitivität im Vergleich zu Placebo beobachtet. Weiters konnte eine Verbindung zwischen dem Anstieg der MPOD nach der Intervention und

Verbesserungen der Sehschärfe (linearer Regressionskoeffizient, $r=-0,58$; $P=0,02$) und der Kontrastsensitivität bei 12 Zyklen/Grad gesehen werden ($r=0,94$; $P<0,001$).

- In der Veterans LAST-Studie [Richer et al., 2004], wurde die visuelle Funktion mit der Supplementation von Lutein (10 mg/Tag für 12 Monate) (L-Gruppe) und von Lutein plus einem breiten Spektrum von Antioxidantien/Vitaminen und Mineralstoffen (L/A-Gruppe) verbessert. Die MPOD wurde um 0,09 Log-Einheiten vom Ausgangswert verbessert und die Sehschärfe nach Snellen verbesserte sich in der L-Gruppe um 5,4 Buchstaben und in der L/A-Gruppe um 3,5 Buchstaben. Gemäß Richer et al. war es für diejenigen Personen mit der niedrigsten MPOD am wahrscheinlichsten, von der Lutein- bzw. der Lutein-plus-Antioxidantien Supplementation zu profitieren [Richer et al., 2007].

5.3.4 Lutein/Zeaxanthin-Supplementation und AMD-Risiko

Die epidemiologische Evidenz, die die Beziehung zwischen diätetischer Einnahme von L und Z und dem AMD-Risiko evaluiert, ist nach wie vor uneinheitlich.

Querschnittstudien

- Die Eye Disease Case-Control-Studie zeigte, dass Personen im höchsten Quintil der Carotinoid-Einnahme im Vergleich zu jenen im niedrigsten Quintil ein um 43% reduziertes AMD-Risiko aufwiesen.
- Seddon et al. zeigten einen inversen Zusammenhang zwischen neovaskulärer AMD und diätetischer Einnahme von Carotinoiden mit der Nahrung. Die mittlere Einnahme des höchsten Quintils waren hier 6 mg Lutein. Eine höhere Einnahmefrequenz von Spinat und Blattkohl (\geq fünf Mal pro Woche im Vergleich zu $<$ einmal pro Monat) war mit einem substanziiell geringeren AMD-Risiko verbunden ($OR=0,12$; 95% CI: 0,01-0,09, P für Trend=0,001) [Seddon et al., 1994].
- In einer Kohorte von 899 Personen im Alter von ≥ 60 Jahren (POLA-Studie) zeigten Delcourt et al. einen starken inversen Zusammenhang zwischen der Plasmakonzentration von Carotinoiden, besonders Zeaxanthin, und altersbedingter Makulopathie (früh oder spät), was auf eine protektive Rolle von L und Z hindeutet [Delcourt et al., 2006].
- Gale et al. berichteten, dass das AMD-Risiko (früh oder spät) bei Personen mit niedrigen Zeaxanthin-Plasmakonzentrationen signifikant höher war. Im Vergleich zu jenen Personen, deren Zeaxanthin-Plasmakonzentrationen im höchsten Drittel der Verteilung waren, wiesen Personen mit einer Plasmakonzentration im untersten Drittel eine AMD-Risiko-OR von 2,0 (95% CI: 1,0-4,1) nach Korrektur für Alter und andere Risikofaktoren auf. Der Zusammenhang zwischen dem AMD-Risiko und Lutein jedoch war nicht signifikant [Gale et al., 2003].

- In der ARED-Studie zeigten die Ausgangswerte, dass die diätetische L/Z-Einnahme invers mit neovaskulärer AMD (OR=0,65; 95% CI: 0,45-0,93), geografischer Atrophie (OR=0,45; 95% CI: 0,24-0,86) und großen oder umfangreichen intermediären Drusen (OR=0,73; 95% CI: 0,56-0,96) verknüpft war, wenn man das höchste mit dem niedrigsten Einnahme-Quintil verglich (nach Korrektur um die gesamte Energieaufnahme und nicht-ernährungsbasierte Co-Variablen). Andere Nährstoffe (z.B. diätetisches Vitamin C, Vitamin E, β -Carotin, Lycopin) waren nicht unabhängig mit AMD verknüpft [AREDS Report 22, 2007].

Prospektive Studien

- In einer Meta-Analyse von sechs longitudinalen Kohortenstudien, die 2012 durchgeführt wurde, fand man heraus, dass frühe und späte AMD unterschiedlich mit der Einnahme von L und Z zusammenhängen. Bei später AMD betrug das gepoolte relative Risiko (RR) 0,74 (95% CI: 0,57-0,97), was darauf hinwies, dass eine Erhöhung der L/Z-Einnahme signifikant mit einer 26%-igen Risikoreduktion für späte AMD verbunden war. Außerdem wurde ein signifikanter inverser Zusammenhang zwischen der Einnahme von L/Z und dem Risiko für neovaskuläre AMD beobachtet (RR=0,68; 95% CI: 0,51-0,92), jedoch nicht mit geografischer Atrophie. Die Meta-Analyse stellte fest, dass eine diätetische Einnahme von L/Z nicht signifikant mit einem reduzierten Risiko für frühe AMD assoziiert war [Ma et al. 2012b].
- Die Blue Mountain Eye-Studie berichtete von einem um 65% reduzierten Risiko für das Entstehen einer neovaskulären AMD (RR=0,35; 95% CI: 0,13-0,92) zwischen den Personen mit der höchsten und der niedrigsten L/Z-Einnahme zu Studienbeginn. Personen über der mittleren Carotinoid-Einnahme hatten auch ein reduziertes Risiko für undeutliche weiche oder retikuläre Drusen (RR= 0,66; 95% CI: 0,48-0,92). Dies legt nahe, dass eine hohe L/Z-Einnahme mit der Nahrung das langfristige Risiko für das Auftreten einer AMD reduzieren kann [Tan et al., 2008].
- Eine verschachtelte Fall-Kontroll-Studie, die Teilnehmer der Rotterdam-Studie einschloss, wurde durchgeführt, um zu untersuchen, ob diätetische Nährstoffe das genetische Risiko für frühe AMD reduzieren könnten. Nach einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 8,6 Jahren, wurde eine signifikante Beziehung zwischen dem CFH Y402H Genotyp und der diätetischen Einnahme von L/Z zu Studienbeginn festgestellt. Homozygote Träger im niedrigsten Terzil der L/Z-Einnahme hatten einen Risikoquotienten von 2,63 (95% CI: 1,60-4,32); eine höhere Einnahme reduzierte dieses Risiko auf einen Risikoquotienten von 1,72 (95% CI: 0,97-3,03) im höchsten Terzil. Heterozygote und Nicht-Träger zeigten einen nicht-signifikanten Trend bei höherer Einnahme. Diese Studie legt nahe, dass eine höhere diätetische Einnahme von L/Z und anderen Nährstoffen (z.B. Zink, β -Carotin, Omega-3 Fettsäuren) das Auftreten einer frühen AMD bei jenen Personen abmildern kann, die wichtige genetische Risikovarianten tragen [Ho et al., 2011].

- Auf ähnliche Weise zeigten auch gepoolte Daten von Teilnehmern der Blue Mountains Eye-Studie und der Rotterdam-Studie eine signifikante Beziehung zwischen dem genetischen AMD-Risikostatus [klassifiziert anhand der Anzahl von Risiko-Allelen von CFH (rs1061170) oder ARMS2 (sr10490924)] und der Einnahme von L/Z ($P=0,0009$) für jedes AMD-Risiko. Unter den Teilnehmern mit hohem genetischem Risiko war das höchste Terzil der L/Z-Einnahme mit einem um mehr als 20% reduzierten Risiko für frühe AMD verbunden. Für Patienten mit niedrigem genetischem Risiko wurde kein vergleichbarer Zusammenhang gefunden [Wang et al., 2014]. Dies erhöht die Möglichkeit von personalisierten präventiven Interventionen gemäß dem genetischen Risiko.

Interventionsstudie

- In der AREDS2 (siehe [Abschnitt 5.4.3](#)) wurde eine Dosierung von 10 mg Lutein plus 2 mg Zeaxanthin (Verhältnis 5:1) für den Carotinoid-Arm gewählt. Diese Dosierung beruhte auf einem kleinen Pilotversuch (6-monatige Dosisbereichsstudie), die bei der Behandlung mit 10 mg Lutein/Tag einen 4-fachen (400%) Anstieg von Serum-Lutein beobachtete [Rosenthal et al., 2006]. Diese Dosierung von L und Z ist viel höher als in der typischen amerikanischen Ernährung (1-2 mg/Tag für Lutein und 0,2 mg/Tag für Zeaxanthin). Viele Populationen, die sich vegetarisch ernähren, nehmen diese Mengen an Carotinoiden aber regelmäßig und gefahrlos zu sich [Gorusupudi et al., 2017]. Die Studie scheiterte daran, einen signifikanten Effekt von Lutein/Zeaxanthin-Supplementation als primären Wirksamkeitsendpunkt hinsichtlich AMD-Progression zu demonstrieren (d.h. einen 25%-igen Verbesserungszuwachs über die AREDS-Dosierung hinaus) [AREDS2, 2013]. Eine Sekundäranalyse, die L/Z-Supplementation versus keine L/Z-Supplementation verglich, zeigte jedoch klar definitiv positive Ergebnisse [AREDS2, 2014]. Bei Teilnehmern, die L/Z-Supplementation erhielten, betrug der Risikoquotient für die Entwicklung einer späten AMD 0,90 (95% CI: 0,82-0,99). In der exploratorischen Subgruppenanalyse, in der die L/Z+AREDS-Formulierung ohne β -Carotin und die originale AREDS-Formulierung mit β -Carotin verglichen wurden, betrugen die Risikoquotienten 0,82 (95% CI: 0,69-0,96) für die Entwicklung von später AMD, 0,78 (95% CI: 0,64-0,94) für die Entwicklung von neovaskulärer AMD und 0,94 (95% CI: 0,70-1,26) für die Entwicklung einer zentralen geografischen Atrophie.

Somit erhöhte das Weglassen von β -Carotin die Wirksamkeit, was nahelegt, dass es eine kompetitive Aufnahme unter den verschiedenen Carotinoiden geben kann [AREDS2, 2013]. Auf Basis dieser Ergebnisse schlossen die AREDS2-Studienprüfer, dass eine Substitution von 15 mg β -Carotin durch 10 mg Lutein und 2 mg Zeaxanthin eine geeignete Modifikation der originalen AREDS-Formulierung für Raucher, ehemalige Raucher und Nichtraucher war. Diese Empfehlungen wurden rasch in die klinische Praxis übernommen [Bernstein et al., 2016].

Kernaussagen

- Studienergebnisse haben gezeigt, dass eine Supplementation mit Lutein/Zeaxanthin das Makulapigment erhöht, und man geht davon aus, dass sie die äußere Retina vor photochemischen Schäden schützen kann.
 - Eine Supplementation mit Lutein/Zeaxanthin verbessert auch die Sehleistung, indem sie die chromatische Aberration senkt und die Kontrastsensitivität erhöht.
 - Patienten mit AMD können niedrigste Plasmakonzentrationsspiegel von Lutein/Zeaxanthin aufweisen.
 - Patienten mit niedrigen Plasmakonzentrationen von Lutein/Zeaxanthin haben ein erhöhtes Risiko für eine Progression zu später AMD.
 - In der klinischen Praxis wird die AREDS-Formulierung mit Lutein/Zeaxanthin (AREDS2), allerdings ohne β -Carotin empfohlen.
-

5.4 AREDS-FORMULIERUNGEN

Die AREDS-Studie hat gezeigt, dass eine Kombination aus Antioxidantien (Vitamin C, E und β -Carotin) und Zink in supplementierter Form und in Mengen, die über die Nahrung allein nicht aufgenommen werden können (Tabelle 11), das Risiko einer schweren AMD und eines Verlusts des Sehvermögens reduzierte [AREDS Report No 8, 2001].

Tabelle 11: Supplementationstherapie für AMD (AREDS Formulierung)

Supplement	Tägliche Dosis	RDA
β -Carotin	15 mg	5,4 mg für Männer und 4,2 mg für Frauen*
Vitamin C	500 mg	75 mg
Vitamin E	400 IU	22,5 IU
Zinkoxid	80 mg	11 mg (Männer) und 8 mg (Frauen)
Kupferoxid	2 mg	0,9 mg

* Äquivalent zu Vitamin A RDA (900 mg bei Männern und 700 mg bei Frauen)

AREDS war eine doppelblinde, Placebo-kontrollierte Multicenter-Studie, die vom National Eye Institute (NEI) gesponsert wurde. Sie inkludierte 3.640 Personen aus 11 Retina-Spezialkliniken und wurde 2001 abgeschlossen. Die Teilnehmer waren zwischen 55 und 80 Jahre alt, und alle mussten zu Studienbeginn bei einem Auge eine Sehschärfe von 20/32 oder besser haben. Die Teilnehmer wurden randomisiert 4 Behandlungsgruppen zugewiesen: 1) eine hochdosierte Kombination von Antioxidantien und Vitaminen (Vitamin C, E und β -Carotin), 2) die Kombination von Antioxidantien und Vitaminen+Zink-Supplementation, 3) nur Zink-Supplementation oder 4) Placebo. Den Patienten, die Zink erhielten, wurde auch ein Kupfer-Supplement verabreicht, um eine Zink-induzierte Kupfermangel-Anämie zu verhindern (siehe Abschnitt 8.2 Sicherheit von Langzeit-Supplementation).

5.4.1 AREDS-Supplementierung und frühe AMD

Die Anwendung von Antioxidantien, Vitaminen und Mineralstoffen führte nicht zu einer Reduktion der Progression von früher zu intermediärer AMD, und die Aussagekraft, um Effekte der Kombinationsbehandlung auf die Progression weiter fortgeschrittener AMD zu bestimmen, war unzureichend. Daher gibt es keine Evidenz, die die Anwendung dieser Supplemente für Patienten mit geringerer als intermediärer AMD unterstützt. Bei nur 1,3% der Patienten mit früher AMD (AREDS-Kategorie 2) entwickelte sich innerhalb von 5 Jahren eine fortgeschrittene AMD [AREDS Report No 8, 2001].

5.4.2 AREDS-Supplementierung und intermediäre AMD

In der AREDS-Studie konnte bei Patienten mit umfangreichen intermediären (d.h. mittelgroßen) Drusen in einem oder beiden Augen, einer oder mehreren großen Drusen in zumindest einem Auge oder nicht-subfovealer geografischer Atrophie in einem Auge die Rate der Entwicklung von fortgeschrittener AMD innerhalb von 5 Jahren um 25% reduziert werden, wenn die Patienten die Kombination von Antioxidantien, Vitaminen, Zink und Kupfer einnahmen. Das Risiko eines Sehverlusts um 3 oder mehr Zeilen (Verdoppelung des Seh winkels) wurde mit dieser Kombinationsbehandlung um 19% reduziert. Obwohl Zink allein oder Antioxidantien allein die Progression reduzierten, war es die Kombination aus Antioxidantien, Vitaminen und Mineralstoffen (Tabelle 12), die sowohl eine statistisch signifikante Reduktion der Entwicklung einer fortgeschrittenen AMD als auch des Sehverlusts herbeiführte [AREDS Report No 8, 2001].

Tabelle 12: Behandlungseffekt auf das Risiko der Progression zu fortgeschrittener AMD nach 5 Jahren

Behandlung	Teilnehmer mit Grad 3 und 4 zu Studienbeginn OR [95% CI]	P-Wert
Antioxidantien vs. keine Antioxidantien	0,83 [0,66 – 1,06]	0,05
Zink versus kein Zink	0,79 [0,62 – 0,99]	0,009
Antioxidantien vs. Placebo*	0,73 [0,54 – 1,05]	0,03
Antioxidantien + Zink vs. Placebo*	0,66 [0,47 – 0,93]	0,001

Bei fortgeschrittener AMD ist eine Fotokoagulation oder eine Behandlung der choroidalen Neovaskularisation, zentralen geografische Atrophie, nicht durch Drusen verursachten retinalen Pigmentepithelablösung, serösen oder hämorrhagischen retinalen Ablösung, Hämorrhagie unter der Retina oder dem Pigmentepithel oder subretinalen Fibrose angezeigt. OR: Risikoquotient; CI: Konfidenzintervall. Analyse durch logistische Regression wiederholter Messungen, $P \leq 0,01$ wird als statistisch signifikant betrachtet. *Korrigiert für Alter, Geschlecht, ethnische Herkunft, AMD-Kategorie und Raucherstatus zu Studienbeginn.

Das 10-Jahres-Follow-Up von AREDS, publiziert im Jahr 2013, deutet darauf hin, dass diese Vorteile über einen langen Zeitraum erzielt werden konnten. Patienten mit den Kategorien 2, 3 oder 4 zu Studienbeginn, die 10 Jahre lang die AREDS-Supplementation erhalten hatten, zeigten eine reduzierte Progression zu fortgeschrittener AMD (OR=0,69; 99% CI: 0,56-0,86) oder neovaskulärer AMD (OR=0,64; 99% CI: 0,50-0,82). Kein Effekt wurde hinsichtlich der Progressionsrate zu geografischer Atrophie gesehen (OR=0,99; 99% CI: 0,69-1,43) [Chew et al., 2013; Broadhead et al., 2015].

In Folge der Veröffentlichung dieser Resultate, empfiehlt das NEI weiterhin die Anwendung der AREDS-Formulierung bei Personen mit intermediärer oder fortgeschrittener AMD in einem Auge sowie für Personen mit moderatem bis hohem Risiko, eine fortgeschrittene AMD zu entwickeln. Obwohl ein Großteil des Nutzens der AREDS-Formulierung auf die Wirkung hinsichtlich der reduzierten Entwicklung von neovaskulärer AMD und nicht zentraler geografischer Atrophie zurückzuführen ist, wird angenommen, dass alle Teilnehmer mit

AREDS-AMD-Kategorie 3 und 4 die Einnahme der AREDS-Formulierung in Erwägung ziehen sollten. Die Entwicklung einer Neovaskularisation bei Patienten mit zentraler GA kann bei 40% innerhalb von 10 Jahren auftreten [Chew et al., 2013]. Das gleichzeitige Auftreten beider Formen der fortgeschrittenen AMD ist also häufig zu beobachten.

Wie von Chew et al. diskutiert, müssen bei der Interpretation der Ergebnisse der Follow-Up-Studie einige Faktoren berücksichtigt werden. Erstens unterscheidet sich die AREDS-Population in einigen Aspekten von der Gesamtbevölkerung. Sie ist besser ernährt, höher gebildet und gesünder. Der Effekt dieser Unterschiede auf die Generalisierbarkeit der Ergebnisse auf die Gesamtbevölkerung ist unbekannt. Zweitens ist der Effekt der Behandlung relativ gering und AMD und der Verlust des Sehvermögens treten bei Teilnehmern, die die AREDS-Formulierung einnehmen, weiterhin auf. Drittens wissen wir nach wie vor nicht, wie lange jemand mit dem Risiko für fortgeschrittene AMD die Supplementierung einnehmen soll.

Zusätzlich zum Nutzen bei AMD zeigten sowohl das initiale als auch das Langzeit-Follow-Up der originalen AREDS-Kohorte einen Rückgang der Mortalität bei jenen Patienten, die Zink erhalten hatten. Dies lag hauptsächlich daran, dass es weniger Todesfälle aufgrund von Kreislauferkrankungen gab (10-Jahres Risikoquotient für die Gesamtmortalität bei Patienten mit Zink-Einnahme vs. Patienten ohne Zink-Einnahme (OR=0,83, 95% CI: 0,73-0,95)) [Chew et al., 2013].

Tabelle 13: Die wichtigsten Erkenntnisse aus der AREDS-Supplementierung

- Ca. 25%-ige Risikoreduktion für die Entwicklung einer fortgeschrittenen AMD nach 5 Jahren.
- Ca. 19%-ige Reduktion des Gesamtrisikos für moderaten Verlust des Sehvermögens nach 5 Jahren.
- Kein statistisch signifikanter Nutzen hinsichtlich der Progression von trockener AMD oder der Entwicklung einer geografischen Atrophie nach 5 und 10 Jahren.
- Die AREDS-Formulierung ist die am besten validierte Supplementationstherapie für atrophische AMD bei Patienten mit moderater bis fortgeschrittener AMD.

5.4.3 AREDS2-Formulierung

Als Folge der Ergebnisse der ARED-Studie, wurde die AREDS-Formulierung rasch zum Behandlungsstandard für AMD. Diese Formulierung enthält etwa das 5-, 6- bzw. 18-fache der RDA-Menge von Zink, Vitamin C bzw. Vitamin E [Chiu et al., 2009] was in der Langzeitanwendung einige Sicherheitsbedenken bedingt. Diese betreffen das Krebsrisiko bei Rauchern aufgrund der β -Carotin-Supplementation sowie urogenitale Komplikationen und Anämie aufgrund der hohen Zink-Supplementation (siehe [Abschnitt 8.2 Sicherheit von Langzeit-Supplementation](#)).

Das Design der AREDS2 war darauf ausgelegt, zu testen, ob die originale AREDS-Formulierung sicherer und effektiver gemacht werden könnte. Die Studie zeigte, dass das β -Carotin

in der AREDS-Zusammensetzung in einer neuen Formulierung mit Vitamin C, Vitamin E, Zink und Kupfer durch Lutein (L) und Zeaxanthin (Z) ersetzt werden konnte. Diese Studie inkludierte 4.203 Teilnehmer mit entweder bilateralen großen Drusen oder großen Drusen in einem Auge und fortgeschrittener AMD im anderen Auge, die seit 5 Jahren beobachtet worden waren. Das Studiendesign beinhaltete eine doppelte Randomisierung: Die Teilnehmer wurden zuerst randomisiert einer der folgenden 4 Behandlungsgruppen zugewiesen: 1) L+Z, 2) L+Z+EPA+DHA, 3) EPA+DHA und 4) Placebo; dann wurde allen Nichtrauchern eine zweite Randomisierung angeboten und sie wurden der originalen AREDS-Formulierung oder einer modifizierten AREDS-Formulierung ohne β -Carotin und/oder mit niedrigerer Zinkkonzentration zugewiesen. Eingeschlossene Raucher wurden randomisiert der AREDS-Formulierung ohne β -Carotin mit oder ohne niedrigerer Zink-Konzentration zugewiesen.

Die Substitution von β -Carotin (15 mg/Tag) durch L (10 mg/Tag) und Z (2 mg/Tag) erwies sich als sichere und geeignete Modifikation der originalen AREDS-Formulierung für alle Teilnehmer, auch Raucher und ehemalige Raucher.

Die Analyse des Haupteffekts von niedriger versus hoher Zinkdosierung (25 mg als Zinkoxid versus 80 mg als Zinkoxid) zeigte keinen Unterschied im primären Outcome hinsichtlich Progression zu später AMD oder den Nebenwirkungen. Nicht-Unterlegenheitsanalysen wurden aufgrund unzureichender statistischer Power nicht in Betracht gezogen. Daher war es nicht möglich, daraus zu schließen, dass die 2 Dosen ähnlich effektiv waren. Aufgrund der Daten der originalen AREDS, die eine Placebo-kontrollierte Studie war und einen vorteilhaften Effekt von 80 mg Zink zeigte, wurde beschlossen, dass die AREDS2-Supplementierung weiterhin 80 mg Zink beinhalten würde [Chew, 2017].

Dementsprechend haben Mediziner und Konsumenten diese AREDS Ernährungsempfehlungen rasch angenommen [Gorusupudi et al., 2017]. Sie bleiben die effektivste verfügbare Behandlung, um die Progression zu fortgeschrittener AMD zu verlangsamen (Tabelle 14). Es ist möglich, dass zukünftige Supplementationstherapien, wenn sie zusammen mit anderen diätetischen Antioxidantien – vor allem Vitaminen der Gruppe B – angewendet werden, noch effektiver sein könnten. Zu diesem Thema ist aber noch weitere Forschung notwendig [Broadhead et al., 2015].

Tabelle 14: Behandlungsempfehlungen für AMD-Patienten

AMD-Kategorie	Empfehlungen
Normalzustand/ frühe AMD (AREDS Grad 1 und 2)	Nehmen Sie eine Diät zu sich, die reich an grünem Blattgemüse ist. Versuchen Sie, den Verzehr ungesättigter Fettsäuren und von Nahrungsmitteln mit hohem glykämischen Index einzuschränken. Erhöhen Sie Ihren Fischkonsum.
Intermediäre AMD (AREDS Grad 3)	Nehmen Sie AREDS-Supplementation ohne β -Carotin ein. Supplemente mit Zeaxanthin und Lutein als β -Carotin-Ersatz sollten empfohlen werden. Ernährungsberatung entsprechend früher AMD.
Fortgeschrittene AMD in einem Auge (AREDS Grad 4)	Nehmen Sie AREDS-Supplementation ohne β -Carotin ein. Supplemente mit Zeaxanthin und Lutein als β -Carotin-Ersatz sollten empfohlen werden. Ernährungsberatung gemäß früher AMD.

Kernaussagen

- AMD-Patienten, die zumindest in einem Auge intermediäre AMD haben und täglich eine hochdosierte Supplementation von Vitaminen plus Zink einnehmen (AREDS-Formulierung), haben ein reduziertes Risiko, eine neovaskuläre AMD zu entwickeln.
- Es gab einen Trend für einen vorteilhaften Effekt der AREDS-Supplementierung auf die Progression zu später atrophischer AMD.
- Lutein und Zeaxanthin dürften wegen des potenziellen Krebsrisikos bei Ex-Rauchern oder aktiven Rauchern besser geeignet sein als β -Carotin.

5.5 OMEGA-3 FETTSÄUREN

Fettsäuren werden in 3 große Kategorien unterteilt: gesättigt, einfach ungesättigt und mehrfach ungesättigt. Obwohl der Mensch gesättigte und einfach ungesättigte Fette synthetisieren kann, besitzt er nicht das Enzymsystem, das benötigt wird, um PUFAs zu synthetisieren. Deshalb sind diätetische Quellen essenziell.

PUFAs werden anhand ihrer chemischen Struktur klassifiziert (Abbildung 10):

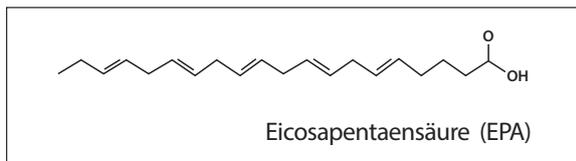
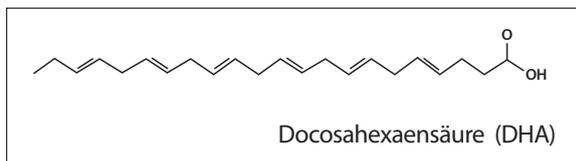
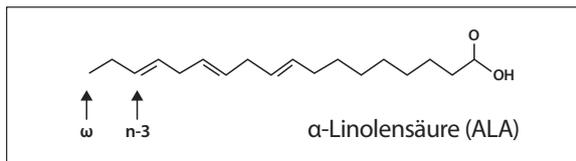
- Zu den Omega-3 PUFAs gehören die kurzkettige Alpha-Linolensäure (ALA) und die langkettigen EPA und DHA.
- Zu den Omega-6 PUFAs zählen die kurzkettige Linolsäure (LA) und die langkettige Arachidonsäure (AA).

ALA und LA stehen im Wettbewerb um dieselben biosynthetischen Enzyme (Delta-6-Desaturase, Elongase und Delta-5-Desaturase) um EPA/DHA bzw. AA zu generieren. Daher beeinflussen die diätetische Lipidbalance und -zusammensetzung die Produktion und den Zuwachs dieser Nährstoffe im Gewebe [Kishan et al., 2011].

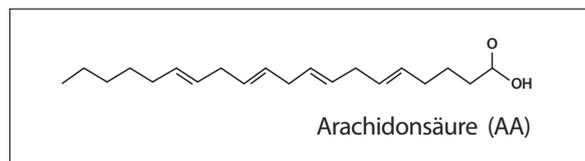
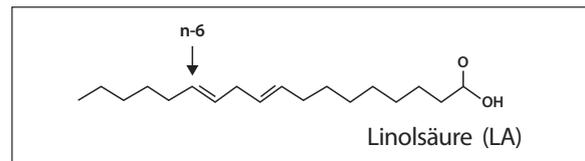
Eine erhöhte Einnahme von Omega-3 Fettsäuren, vor allem langkettigen Omega-3 Fettsäuren wie DHA und EPA, die in Fisch vorkommen, wurde mit der Verbesserung einer Reihe chronischer Erkrankungen inklusive AMD assoziiert [Schleicher et al., 2013].

Abbildung 10: Chemische Struktur der wichtigsten Omega-3 und Omega-6 Fettsäuren

Omega-3 Fettsäuren



Omega-6 Fettsäuren



Der Omega-Kohlenstoff ist das Methylende des Kohlenstoffrückgrats der Fettsäure, wie dargestellt. N-3 Fettsäuren haben ihre terminale Doppelbindung an der n-3 Position, während n-6 Fettsäuren ihre terminale Doppelbindung an der n-6 Position haben [adaptiert nach Kishan et al., 2011].

5.5.1 Nahrungsmittel als Quelle für Omega-3 Fettsäuren

Omega-3 Fettsäuren werden prinzipiell aus Nahrungsquellen gewonnen (Tabelle 15). Sie können auch aus ALA synthetisiert werden, aber diese Synthese ist beim Menschen nur sehr begrenzt möglich. Tiefseefische wie Lachs (1,5 g) oder Sardinen (1,3 g) enthalten hohe Konzentrationen von DHA und EPA. Weitere exzellente Quellen von Omega-3 Fettsäuren sind auch Leinsamen (3,2 g) und Walnüsse (2,25 g). Das ideale Einnahmeverhältnis von Omega-6 zu Omega-3 Fetten wird nach dem Vorbild der mediterranen Diät mit 4:1 angegeben. In der typischen amerikanischen Ernährung liegt das Verhältnis für Omega-3 zu Omega-6 bei 10-20:1 [McCusker et al., 2016].

Obwohl eine Ernährung, die reich an fettem Fisch, Eiern, Nüssen und besonderen Gemüseölen ist, für eine reichliche Zufuhr von Omega-3 Fettsäuren sorgt, bleibt die Aufnahme von Omega-3 PUFAs in der älteren Bevölkerung Frankreichs, ebenso wie in anderen industrialisierten Ländern, unterhalb der Empfehlungen (1,0% der Gesamtenergieaufnahme für ALA und 250 mg/Tag für DHA und EPA) [Merle et al., 2013]. Daher gab es großes Interesse an den gesundheitlichen Vorteilen einer Omega-3 Supplementation, und kommerziell erhältliche Supplemente in Form von Ölen und Kapseln sind breit verfügbar. Kapseln beinhalten typischerweise eine Mischung aus DHA und ihrer Vorstufe EPA, oft in Kombination mit antioxidativen Vitaminen und Mineralstoffen [Lawrenson & Evans, 2015].

Tabelle 15: Nahrungsmittel als Quelle für Omega-3 Fettsäuren

Fisch	DHA (g/100g)	EPA (g/100g)	DHA+EPA (g/100g)	DHA:EPA
Thunfisch (Blauflossen)	1,141	0,363	1,504	3,1 : 1,0
Thunfisch (hell, Konserve in Wasser)	0,223	0,047	0,270	4,8 : 1,0
Thunfisch (weiß, Konserve in Wasser)	0,629	0,233	0,862	2,7 : 1,0
Lachs (Atlantik, gezüchtet)	1,457	0,690	2,147	2,1 : 1,0
Lachs (Atlantik, wild)	1,429	0,411	1,840	3,5 : 1,0
Lachs (Königslachs)	0,727	1,010	1,737	1,0 : 1,4
Lachs (Rotlachs)	0,700	0,530	1,230	1,3 : 1,0
Makrele (Atlantik)	0,699	0,504	1,203	1,4 : 1,0
Hering (Atlantik)	1,105	0,909	2,014	1,2 : 1,0
Forelle (Regenbogen, gezüchtet)	0,820	0,334	1,154	2,5 : 1,0
Forelle (Regenbogen, wild)	0,520	0,468	0,988	1,1 : 1,0
Heilbutt	0,374	0,091	0,465	4,1 : 1,0
Kabeljau	0,154	0,004	0,158	38,5 : 1,0
Schellfisch	0,162	0,076	0,238	2,1 : 1,0
Shrimp	0,144	0,171	0,315	1,0 : 1,2

5.5.2 Biologisches Rationale für Omega-3-Supplementierung bei AMD

Es gibt eine hohe biologische Plausibilität für einen Zusammenhang zwischen AMD und der Einnahme von DHA und EPA, und es werden zahlreiche Mechanismen beschrieben. Sie zeigen anti-angiogenetische, anti-vasoproliferative und neuroprotektive Wirkung auf Faktoren und Prozesse, die an der Pathogenese von proliferativen und degenerativen Retinaerkrankungen beteiligt sind [San Giovanni & Chew, 2005].

- DHA erreicht ihre höchste Konzentration in den Membranen der Photorezeptoren und ist wichtig für die Differenzierung und das Überleben der Photorezeptoren sowie für die Retinafunktion [San Giovanni & Chew, 2005]. DHA ist für 50-60% des gesamten Fettsäuregehalts der Photorezeptor-Außensegmente verantwortlich. Der konstante Austausch der Außensegment-Membranen benötigt eine permanente diätetische Versorgung mit DHA oder ihren Vorstufen, und ein Mangel kann eine Person für die Entwicklung einer AMD prädisponieren [Lawrenson & Evans, 2015]. Als Ergebnis ihrer biophysikalischen und biochemischen Eigenschaften kann DHA die Permeabilität, Fluidität und Dicke der Photorezeptor-Membranen sowie die Eigenschaften ihrer Lipidphase beeinflussen. Ebenso kann DHA in Signalkaskaden, bei denen sie die Aktivierung von membrangebundenen Retina-Proteinen verbessern kann, und in die Regeneration von Rhodopsin eingebunden sein. Es besteht Evidenz dafür, dass ein DHA-Mangel im Gewebe mit Veränderungen der retinalen Funktion assoziiert ist [Querques & Souied, 2014b].
- DHA und EPA könnte das Auftreten von AMD beeinflussen, indem sie inflammatorische und immunologische Prozesse modulieren, denen man eine Rolle in der AMD-Pathogenese zuordnet. Ein protektiver Effekt der Omega-3 PUFAs könnte durch die Hemmung der Phospholipase A2 (PLA2)-Aktivität vermittelt werden, wie in Nervenwachstumszapfen von Nervenwachstumsfaktor-differenzierten PC12-Zellen gezeigt wurde [San Giovanni & Chew, 2005]. PLA2 ist ein Enzym, das als Reaktion auf Ischämie, Lichtexposition, oxidativen Stress, Apoptose, Inflammation, Zellsignalmoleküle und Entwicklungsprozesse der Alterung aktiviert wird. Dieses Enzym spaltet bevorzugt Arachidonsäure, was zu pro-inflammatorischen und pro-angiogenetischen Mediatoren führt [San Giovanni & Chew, 2005].
- Es wurde gezeigt, dass diätetische Omega-3 Fettsäuren die inflammatorische Antwort reduzieren, indem sie mit dem AA-Metabolismus konkurrieren und das Eicosanoid-Profil verändern [Querques & Souied, 2014b]. Man nimmt an, dass eine höhere Aufnahme von Omega-3 Fettsäuren die Produktion von Eicosanoiden aus AA, die generell pro-inflammatorisch wirken (Leukotrien B4 [LTB4], Prostaglandin E2 [PGE2]), reduziert und den Spiegel von Eicosanoiden aus EPA, die 10- bis 100-fach weniger aktiv sind, erhöht [Christen et al., 2011, Kishan et al., 2011]. Das Potenzial von DHA oder EPA, die Produktion von Eicosanoiden aus AA zu modulieren, ist ebenfalls wichtig, denn LTB4 ist mit der Produktion von TNF α assoziiert. Von diesem weiß man, dass er die Produktion von vielen potenten pro-inflammatorischen und immunregulatorischen Zytokinen vermittelt.

- In einem Mausmodell mit AMD-artigen retinalen Läsionen wurde die Progression der Erkrankung bei einer Gruppe von Mäusen, die eine DHA- und EPA-reiche Diät erhielten, verlangsamt und in manchen Fällen umgekehrt. Der protektive Effekt von langkettigen Omega-3 PUFAs war mit einer Reduktion der pro-inflammatorischen Mediatoren und einem Anstieg der anti-inflammatorischen Metabolite assoziiert. Es wurde auch gezeigt, dass eine EPA-reiche Diät die experimentelle choroidale Neovaskularisation (CNV) und mit ihr verbundene inflammatorische Moleküle sowohl *in vitro* als auch *in vivo* unterdrücken kann [Lawrenson & Evans, 2015].
- *In vitro* und *ex vivo* Studien an Menschen und Nagetieren zeigten, dass EPA und/oder DHA als Antwort auf einen aktivierenden Stimulus die Aktivierung von CD4+ T-Zellen unterdrücken und die inflammatorische Umgebung von einem pro-inflammatorischen Th1- zu einem anti-inflammatorischen Th2-Phänotyp umwandeln [Shaikh et al., 2012].
- Experimentelle Forschung zeigt, dass EPA und DHA das Potenzial haben, die aus AA gewonnenen Eicosanoide zu beeinflussen, die an abnormaler retinaler Neovaskularisation, vaskulärer Permeabilität und Inflammation beteiligt sind. EPA unterdrückt auch die Aktivierung und Expression von VEGF-spezifischen Tyrosinkinase-Rezeptoren [San Giovanni & Chew, 2005].

5.5.3 Konsum von Fisch und Omega-3-reichen Nahrungsmitteln und AMD-Risiko

Es gibt Evidenz aus Tiermodellen und Beobachtungsstudien am Menschen, dass eine inverse Beziehung zwischen der diätetischen Einnahme von langkettigen Omega-3 PUFAs und dem Risiko für eine AMD-Entwicklung oder Progression zu fortgeschrittener AMD besteht [Lawrenson & Evans, 2015]. Der Schutz gegen sowohl frühe AMD [Tan et al., 2009; Chong et al., 2009] als auch fortgeschrittene AMD (inklusive geografische AMD und exsudative AMD) [Reynolds et al., 2013] wurde bei Teilnehmern mit hohen Spiegeln von langkettigen Omega-3 PUFAs (EPA/DHA) gezeigt. Zusätzlich gibt es steigende Evidenz für einen vorteilhaften Effekt von regelmäßigem Fischkonsum und Einnahme von Omega-3 PUFAs auf das AMD-Risiko, vor allem bei Personen mit einem niedrigeren Verhältnis von Omega-6 zu Omega-3 PUFAs [Tan et al., 2009]. Einige Studien legen auch mögliche Wechselwirkungen zwischen Genen und Nährstoffen nahe [Ho et al., 2011, Reynolds et al., 2013].

Der Nutzen von Omega-3 PUFAs hinsichtlich des AMD-Risikos wurde in Querschnittstudien inklusive Fall-Kontroll-Studien gezeigt, und in prospektiven Studien, in denen die Progression zu früher oder fortgeschrittener AMD nach einem Beobachtungszeitraum von 5 bis 15 Jahren bestimmt wurde. Eine wesentliche Limitation all dieser Studien ist auch, dass die Ernährungsmengen von Omega-3 PUFAs mittels Ernährungsfragebögen ermittelt wurden, und es gibt Bedenken bezüglich Ernährungsänderungen während des Beobachtungszeitraums [Chiu, et al. 2009].

Fall-Kontroll-Studien

- In der Eye Disease Case Control-Studie (EDCC), die sich aus 349 Fällen und 504 Kontrollen zusammensetzt, fand man heraus, dass es bei Personen mit einer geringen Aufnahme von Linolsäure (Omega-6 Fettsäure) einen Trend für retinalen Schutz bei jenen gab, die eine höhere Aufnahme von Omega-3 Fettsäuren aufwiesen ($P=0,05$). Ohne Korrektur für die Omega-6-Aufnahme war der Trend nicht signifikant ($p=0,29$). Dieser Trend legt nahe, dass Omega-6 und Omega-3 Fettsäuren in einem metabolischen Wettbewerb stehen könnten. Wenn man die Personen mit der höchsten und der geringsten EPA- und DHA-Einnahme miteinander vergleicht, haben EPA und DHA vor Korrektur für die Aufnahme von Linolsäure ($OR=0,75\%$; 95% CI: 0,44-1,25) sowie bei jenen Personen mit geringer ($OR=0,61$; 95% CI: 0,26-1,42) oder hoher Linolsäure-Aufnahme ($OR=0,78$; 95% CI: 0,39-1,56) keinen signifikanten Schutz vor neovaskulärer AMD verliehen [Seddon et al., 2001; Schleicher et al., 2013].
- In einer anderen Fall-Kontroll-Studie mit 1.024 Patienten mit exsudativer AMD und 275 Kontrollen, war das Verwenden von Kochölen mit hohem Gehalt an Omega-3 Fettsäuren ebenso signifikant mit einem reduzierten Risiko für exsudative AMD assoziiert ($OR=0,55$; 95% CI: 0,36-0,84; $P=0,006$) wie ein hoher Obstkonsum ($OR=0,60$; 95% CI: 0,37-0,98; $P=0,04$), jedoch war das nicht der Fall für hohen Konsum von Fisch, Gemüse oder Omega-6 reichen Ölen [Zerbib et al., 2014].

Querschnittstudien

- In der EUREYE (European Eye Study) mit 2.277 Teilnehmern im Alter von ≥ 65 Jahren wurde herausgefunden, dass der Verzehr von fettem Fisch öfter als einmal pro Woche die Wahrscheinlichkeit für neovaskuläre AMD um den Faktor 2 senken konnte ($OR=0,50$; 95% CI: 0,28-0,88; $P=0,02$). Eine weitere Reduktion konnte bei häufigerem Verzehr pro Woche gesehen werden, aber dies war nicht statistisch signifikant. Diejenigen mit einem Verzehrniveau von DHA ($OR=0,32$; 95% CI: 0,12-0,87) und EPA ($OR=0,29$; 95% CI: 0,11-0,73) im höchsten Quartil hatten ein reduziertes Risiko für neovaskuläre AMD [Augood et al., 2008].
- In der US Zwillingsstudie fand man heraus, dass im Vergleich zu denjenigen mit der niedrigsten Verzehrmenge von Omega-3 Fettsäuren die Personen mit der höchsten Verzehrmenge ein reduziertes Risiko für jegliches AMD-Stadium hatten ($OR=0,55$; 95% CI: 0,32-0,95). Für diesen Zusammenhang waren hauptsächlich die Personen mit einer niedrigen Aufnahme von Linolsäure und Omega-6 Fettsäure verantwortlich ($p<0,001$), da der Zusammenhang bei jenen nicht nachweisbar war, deren Konsum von Linolsäure und Omega-6 Fettsäuren über dem Mittelwert lag. Eine AMD-Risikoreduktion bei höherer Aufnahme von Omega-3 Fettsäuren war vor allem bei Personen mit niedrigen Aufnahmeniveaus (unter dem Mittelwert) von Linolsäure, einer Omega-6 Fettsäure, zu sehen (P für Trend= $0,001$). Der präventive Anteil für höhere Omega-3-Aufnahme betrug 22% [Seddon et al., 2006b].

Prospektive Studien

- Die Analyse von 6.339 Teilnehmern der Melbourne Collaborative-Kohorte deutete darauf hin, dass diejenigen, die die höchsten Mengen an Omega-3 Fettsäuren zu sich nahmen, nach einem durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 13 Jahren ein leicht reduziertes Risiko für frühe AMD hatten (OR=0,85; 95% CI: 0,71-1,02; P=0,03, für Trend), jedoch gab es keinen Zusammenhang zwischen bestimmten Fettsäuren wie EPA, DHA und ALA und früher oder später AMD [Chong et al., 2009].
- In der Blue Mountains Eye-Studie war der wöchentliche Verzehr von Fisch mit einer signifikanten Risikoreduktion für die Entwicklung von früher AMD verbunden (RR=0,69; 95% CI: 0,49-0,98). Im Vergleich mit jenen, die am wenigsten Omega-3 Fettsäuren konsumierten, hatten jene mit der höchsten Aufnahme ein reduziertes Risiko für das Auftreten einer frühen AMD (RR=0,63; 95% CI: 0,42-0,95). Rauchen, Bluthochdruck, Diabetes oder die Aufnahme von Lutein und Zeaxanthin beeinflussten diese Beobachtung nicht signifikant [Tan et al., 2009]. Man schloss daraus, dass aus dem regelmäßigen Verzehr von Fisch, einer höheren Konsumation von Omega-3 Fettsäuren und einem geringen Verzehr von Lebensmitteln, die reich an Linolsäure sind, ein Schutz vor früher AMD erworben werden kann.
- In der Rotterdam-Studie hatten Teilnehmer mit der höchsten Aufnahme von EPA+DHA ein reduziertes Progressionsrisiko zu früher AMD, wenn sie homozygot den ARMS2/HTRA1 Risiko-Phänotyp aufwiesen. Träger des LOC387715 A69S mit der höchsten Einnahme von EPA/DHA reduzierten ihr Risiko von 1,59 auf 0,95 (P Trend<0,05). Zusätzlich reduzierten homozygote Träger von CFH Y402H mit diätetischer EPA/DHA-Einnahme im höchsten Terzil ihren Risikoquotienten für frühe AMD von 1,97 auf 1,30, und milderten so ihr genetisches Risiko [Ho et al., 2011].
- In der ALIENOR-Studie, einer bevölkerungsbasierten epidemiologischen Studie in Frankreich, war die hohe Einnahme von langkettigen Omega-3 PUFAs mit einem reduzierten Risiko für frühe AMD (OR=0,83; 95% CI 0,71-0,98; p=0,03), neovaskuläre AMD (OR=0,26; 95% CI: 0,08-0,83, p<0,02), atrophische AMD (OR=0,74; 95% CI: 0,52-1,06; p=0,10) und späte AMD (OR=0,59; 95% CI: 0,39-0,88; p=0,01) verbunden [Merle et al., 2011]. Die Messung der Plasmakonzentrationen von Omega-3 PUFAs (die als Biomarker der diätetischen Aufnahme betrachtet werden) zeigte, dass ein hoher Omega-3 Gesamtplasmaspiegel mit einer 38%-igen Reduktion der Wahrscheinlichkeit für späte AMD assoziiert war (OR=0,62 je 1-SD Steigerung; 95% CI: 0,44-0,88; p=0,008) [Merle et al., 2013].
- In einer groß angelegten prospektiven Kohorte von 38.022 weiblichen Gesundheitsfachkräften (Women's Health Study), war der regelmäßige Verzehr von DHA, EPA und Fisch innerhalb eines 10-Jahres Nachbeobachtungszeitraums mit einem 35-45% geringeren Risiko für visuell-signifikante AMD assoziiert. Die Studienpopulation bestand aus Frauen ohne vorherige AMD-Diagnose, und die große Mehrheit der während der Beobachtungszeit dokumentierten Fälle war durch eine Kombination von Drusen und RPE-Veränderungen charakterisiert, die ein frühes Stadium der Erkrankung kennzeichnen. Daher legen diese Erkenntnisse nahe, dass eine diätetische Einnahme von DHA, EPA und Fisch

günstig für die Primärprävention von AMD sein kann. In dieser Studie war das Verhältnis von Omega-6 zu Omega-3 Fettsäuren direkt mit dem AMD-Risiko assoziiert. Die inverse Beziehung zwischen DHA- und EPA-Aufnahme und AMD schien bei jenen Teilnehmerinnen stärker ausgeprägt zu sein, deren Linolsäure-Aufnahme über dem mittleren Niveau lag (im Gegensatz zu einer Einnahme unter dem Mittelwert), obwohl die Interaktionstests nicht signifikant waren [Christen et al., 2011]. Dies unterstützt den Schluss, dass sowohl der Spiegel der Omega-3 Fettsäuren als auch deren Verhältnis zu Omega-6 Fettsäuren wichtig sind, um AMD-Risiken zu bestimmen.

- Bei 4.519 AREDS-Teilnehmern hatten im Vergleich zu denen im niedrigsten Quintil, jene Personen im höchsten Quintil der Einnahme von EPA (OR=0,72; 95% CI: 0,51-1,01; $p < 0,05$), DHA (OR=0,60; 95% CI: 0,42-0,85) und von langkettigen Omega-3 Fettsäuren insgesamt (OR=0,63; 95% CI: 0,45-0,89) ein reduziertes Risiko für neovaskuläre AMD. Die Subgruppenanalyse der Population fand jedoch heraus, dass die Risikoreduktion, die mit einer hohen Konsumation von EPA und DHA verbunden war, nicht-signifikant wurde, wenn die Kohorte nach der Einnahme von Arachidonsäure, einer weiteren Omega-6 Fettsäure, geteilt wurde [San Giovanni et al., 2007].
- Die Analyse von 1.837 AREDS-Teilnehmern mit moderatem Risiko, eine AMD zu entwickeln, die das Sehvermögen bedroht, fand heraus, dass eine erhöhte Einnahme von DHA+EPA über 12 Jahre mit einer niedrigeren Progressionsrate zu zentraler GA assoziiert war ($p=0,026$). Dabei war die Progression zu zentraler GA bei den Personen im höchsten Quintil der Einnahme von DHA (OR=0,68; 95% CI: 0,47-0,99), EPA (OR=0,70; 95% CI: 0,49-1,00) und DHA+EPA (OR=0,66; 95% CI: 0,46-0,94) am niedrigsten. Gesteigerte Einnahme von DHA alleine ($P=0,001$) oder DHA+EPA ($P=0,032$) war ebenfalls mit einem sinkenden Progressionsrisiko zu neovaskulärer AMD ($P=0,001$) verbunden [SanGiovanni et al., 2009a]. Diese Analyse legt nahe, dass Patienten mit einem moderaten bis hohen Risiko für späte AMD, welche die höchste Konsumation von Omega-3 PUFAs angaben, um 30% weniger wahrscheinlich eine GA und neovaskuläre AMD entwickeln, als jene mit der geringsten Konsumation [San Giovanni et al., 2009a].
- Eine Analyse von 2.924 AREDS-Teilnehmern zeigte, dass jene, die mehr als 64 mg/Tag DHA zu sich nahmen, im Vergleich zu jenen mit weniger als 26 mg/Tag ein reduziertes Progressionsrisiko zu fortgeschrittener AMD aufwiesen (HR=0,73; 95% CI: 0,57-0,94). Diejenigen, die zumindest 42,3 mg/Tag EPA zu sich nahmen, hatten im Vergleich zu jenen mit weniger als 12,7 mg/Tag ein reduziertes Progressionsrisiko zu fortgeschrittener AMD (HR=0,74; 95% CI: 0,57-0,94). Die Teilnehmer, die zu Studienbeginn gesund waren, profitierten ebenfalls von einer DHA-reichen Ernährung, wie durch die reduzierte Progression von früher AMD gezeigt wurde (HR=0,58; 95% CI: 0,37-0,92) [Chiu et al., 2009].
- Eine weitere Analyse von 2.531 AREDS-Teilnehmern ohne fortgeschrittene AMD zu Studienbeginn wurde durchgeführt, um die Zusammenhänge zwischen diätetischen Omega-3 Fettsäuren und Genen in Verbindung mit AMD zu untersuchen. Es wurde gezeigt, dass eine höhere DHA-Einnahme mit einem reduzierten Progressionsrisiko zu GA verknüpft war (Korrektur für bekannte genetische Varianten im Zusammenhang mit AMD). Eine erhöhte DHA-Aufnahme reduzierte ebenfalls signifikant das Progressionsrisiko bei

Personen mit homozygotem ARMS2/HTRA1 Risiko Genotyp, aber nicht beim Nicht-Risiko ARMS2 Genotyp. Dies legt einen Zusammenhang zwischen DHA-Einnahme und ARMS2/HTRA1 nahe [Reynolds et al., 2013].

5.5.4 Effekt von Omega-3-Supplementierung in klinischen Studien

Da die Konzentration von retinalen langkettigen Omega-3 PUFAs durch die Zusammensetzung der Nahrung modifizierbar ist und von ihr abhängt, wurde nahegelegt, dass diese Nährstoffe ein leicht umzusetzender Ansatz zur Änderung des AMD-Progressionsrisikos sein könnten [San Giovanni et al., 2009b].

Nutritional AMD Treatment 2 [NAT-2]-Studie

In der NAT-2 erhielten Patienten 3 Jahre lang entweder 840 mg/Tag DHA und 270 mg/Tag EPA (als Fischölkapseln) oder Placebo (Olivenölkapseln). Für die Patienten, die die höchsten EPA+DHA-Spiegel in den Membranen der roten Blutkörperchen (RBC) zeigten, war das Risiko für choroidale Neovaskularisation (CNV) um 68% niedriger, aber nicht für andere Indikatoren des AMD-Status. Für die gesamte Patientenkohorte hatte die Supplementation mit DHA und EPA keinen Effekt im Vergleich zu Placebo [Souied, 2013]. In der DHA Gruppe zeigten jedoch jene Patienten, die konstant das höchste Terzil der EPA/DHA-Spiegel in den RBC Membranen erreichten, über 3 Jahre ein signifikant geringeres Risiko (-68%; P=0,047; HR=0,32; 95% CI: 0,10-0,99), eine CNV zu entwickeln.

Die ARED-Studie 2 (AREDS2)

AREDS2 war eine fünfjährige Studie (beginnend im Jahr 2006), die konzipiert war, zu testen, ob die originale AREDS Formulierung verbessert werden konnte, und zwar durch: Zugabe von Omega-3 Fettsäuren; Zugabe von Lutein und Zeaxanthin; Entfernen von β -Carotin; Reduktion von Zink. In der AREDS2 nahmen die Teilnehmer eine von vier AREDS-Formulierungen ein: 1) die originale AREDS-Formulierung, 2) die AREDS-Formulierung ohne β -Carotin, 3) AREDS mit niedrigem Zink, 4) AREDS ohne β -Carotin und mit niedrigem Zink. Zusätzlich nahmen sie eines von vier zusätzlichen Supplementen bzw. Kombinationen, und zwar L+Z oder DHA/EPA (350/650 mg) oder L/Z+DHA/EPA oder Placebo. Die Studie berichtete, dass es keinen Gesamtzusatznutzen durch die Zugabe von Omega-3 Fettsäuren oder Lutein+Zeaxanthin zur Formulierung gab.

Dieses Ergebnis war unerwartet und konnte durch das Studiendesign und methodische Überlegungen erklärt werden. In AREDS2 erhielten die Kontroll-Personen eine Nahrungsergänzung, die bereits in AREDS1 für effektiv befunden worden war, aber kein Placebo für die DHA/EPA-Supplementierung. Im Gegensatz dazu inkludierte die NAT-2-Studie eine echte Placebo-Gruppe [Souied et al., 2015]. Daher sollte das Kapitel zum Thema Omega-3 noch nicht vollständig geschlossen werden; umfangreichere Forschungsarbeit ist notwendig.

Meta-Analyse von Interventionsstudien

Basierend auf diesen zwei randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien (AREDS2 und NAT-2) zeigte eine Metaanalyse im Jahr 2015, dass es nach wie vor keine Evidenz dafür gibt, dass eine Supplementation mit langkettigen Omega-3 PUFAs für Zeiträume bis zu 5 Jahren das Risiko für eine Progression zu fortgeschrittener AMD oder für die Entwicklung eines moderaten bis schweren Sehverlusts senkt [Lawrenson & Evans, 2015]. Obwohl epidemiologische Daten die vorteilhafte Rolle des Konsums von Omega-3 Fettsäuren über Fisch unterstützen, zeigte die orale DHA+EPA-Supplementation bei Personen mit zumindest intermediärer AMD keinen nützlichen oder schädlichen Effekt [Chew, 2017]. Da es keine publizierte klinische Studie gibt, die die diätetische Einnahme einer Supplementation mit Omega-3 Fettsäuren (entweder durch den erhöhten Verzehr von Omega-3 reichen Nahrungsmitteln oder über die Einnahme eines Nahrungsergänzungsmittels) zur AMD-Prävention untersucht, muss dies noch untersucht werden.

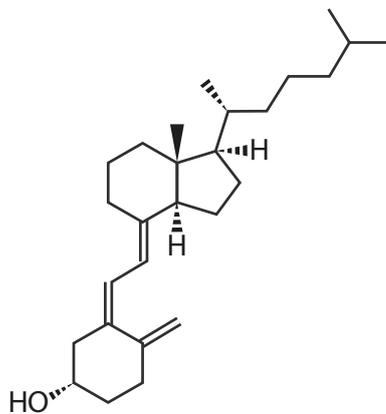
Kernaussagen

- Es gibt überzeugende Evidenz, dass Omega-3 Fettsäuren (DHA/EPA) eine wichtige Rolle in der Modulation der Entzündungs- und Immunprozesse spielen.
- Omega-3 Fettsäuren zeigen anti-angiogenetische, anti-vasoproliferative und neuroprotektive Wirkung auf Faktoren und Prozesse, die Teil der Pathogenese proliferativer und degenerativer Erkrankungen sind.
- Es gibt Evidenz aus Tiermodellen und Beobachtungsstudien am Menschen, dass es einen inversen Zusammenhang zwischen der diätetischen Aufnahme von langkettigen Omega-3 PUFAs und dem Risiko für die Entwicklung einer AMD und die Progression zu fortgeschrittener AMD gibt.
- Die Supplementation mit Omega-3 Fettsäuren (entweder durch den vermehrten Verzehr von Omega-3 reichen Nahrungsmitteln oder durch die Einnahme eines Nahrungsergänzungsmittels) ist ein interessanter Ansatz für die AMD-Prävention, jedoch muss dies noch in klinischen Studien bestätigt werden.

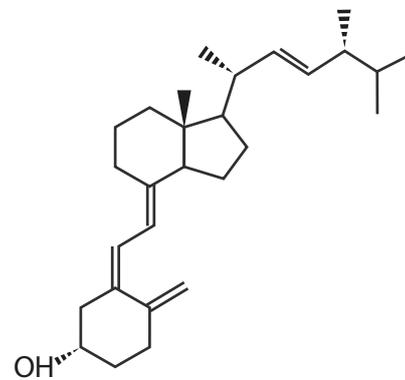
5.6 VITAMIN D

Es gibt zwei Hauptformen von Vitamin D, die sich in den Seitenketten ihres Sterinskeletts unterscheiden (Abbildung 11). Vitamin D3 (Cholecalciferol) wird nach Sonnenexposition durch die Umwandlung von 7-Dehydrocholesterol (7-DHC) in der Haut produziert, während Vitamin D2 (Ergocalciferol) nur über die Nahrung aufgenommen werden kann. Vitamin D ohne nähere Bezeichnung kann sich auf eine der beiden Formen oder auf beide Formen und ihre Metaboliten beziehen.

Abbildung 11: Molekularstruktur von Vitamin D2 und D3



Vitamin D3 (Cholecalciferol)



Vitamin D2 (Ergocalciferol)

Vitamin D ist allgemein bekannt für seine maßgebliche Rolle in der Knochenmineral-Homöostase, indem es den Transport von Calcium und Phosphat fördert und somit eine adäquate Knochenmineralisierung sicherstellt. Seit ca. zwei Jahrzehnten wurde jedoch auch überzeugende Evidenz gesammelt, die zeigt, dass Vitamin D eine Rolle bei akuten und chronischen Erkrankungen spielen könnte. Dazu zählen: Atemwegsinfekte, kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes, Hauterkrankungen und Krebs [Hosseini-nezhad & Holick, 2013a, Bikle, 2014], und seit kurzem auch Augenerkrankungen einschließlich AMD [Morrison et al., 2011].

5.6.1 Die wichtigsten Nahrungsmittel als Vitamin D-Quelle

Sehr wenige Nahrungsmittel enthalten von Natur aus Vitamin D. Die wichtigsten Quellen sind Wildfang-Lachs, andere fette Fischarten, Lebertran und Pilze, die vermehrt Vitamin D beinhalten, wenn sie UVB-Strahlung ausgesetzt waren (Tabelle 16). In manchen Ländern werden einige Nahrungsmittel, wie Milch und Milchprodukte (wie Joghurt und manche Käsesorten), Cerealien und manche Säfte, mit Vitamin D angereichert [Holick et al., 2011]. Nahrungsmittel, die mit Vitamin D angereichert sind, sind oft ungeeignet, um den Vitamin D-Bedarf zu decken. Man weiß, dass Ernährungsformen, die reich an fettem Fisch sind, einem

Vitamin D-Mangel vorbeugen können [Holick, 2007]. Das IOM in den USA hat RDAs von 600 IU/Tag (15 µg/Tag) für das Alter von 1-70 Jahren und 800 IU (20 µg/Tag) für das Alter über 70 Jahren in Erwägung gezogen [NIH, Vitamin D Fact Sheet 2019].

Table 16: Nahrungsmittel als Quelle für Vitamin D

Quelle	Menge	Vitamin D-Gehalt*	
Lachs (frisch, wild)	100 g	600 – 1.000 IU	d.h. 15 – 25 µg
Lachs (frisch, gezüchtet)	100 g	100 – 250 IU	d.h. 2,5 – 6,25 µg
Lachs (Konserve)	100 g	300 – 600 IU	d.h. 7,5 – 15 µg
Sardinen (Konserve)	100 g	300 IU	d.h. 7,5 µg
Makrele (Konserve)	100 g	250 IU	d.h. 6,25 µg
Thunfisch (Konserve)	100 g	230 IU	d.h. 5,75 µg
Lebertran	1 Teelöffel	400 – 1.000 IU	d.h. 10 – 25 µg
Shiitake Pilze (frisch)	100 g	100 IU	d.h. 2,5 µg
Shiitake Pilze (sonnengetrocknet)	100 g	1600 IU	d.h. 40 µg
Eidotter	-	20 IU	d.h. 0,5 µg

* 1 internationale Einheit (IU) = 25 ng; adaptiert nach Holick MF, 2007

Laut einer Metaanalyse mit 55.844 Personen aus 18 Nahrungs- und Gesundheitsumfragen aus verschiedenen Ländern der EU, haben 40% der Erwachsenen in der Europäischen Union einen ungenügenden Vitamin D-Status und 13% haben einen Vitamin D-Mangel [Cashman et al., 2016]. In der Gesamtbevölkerung sind steigendes Alter, weibliches Geschlecht, nicht-weiße Ethnizität, Diabetes, aktives Rauchen und ein hoher BMI unabhängig voneinander mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für einen Vitamin D-Mangel assoziiert [Melamed et al., 2008]. Ältere Personen haben aufgrund ihrer geringeren Vitamin D-Aufnahme über die Nahrung, der eingeschränkten Mobilität, geringeren Sonnenlichtexposition (wegen geringerer Aktivität im Freien) und abnehmenden Nierenfunktion ein Risiko für Vitamin D-Mangel [Noguchi et al., 2013]. Die Kapazität der Haut, Vitamin D zu produzieren, nimmt bei älteren Menschen ebenfalls ab, und im Alter von 70 Jahren ist die Vitamin D-Synthese um etwa 75% reduziert [Holick, 2007]. Vitamin D-Mangel entsteht teilweise durch eine unzureichende Nahrungsmittelanreicherung mit Vitamin D und den Irrglauben, dass eine gesunde Ernährung eine ausreichende Menge an Vitamin D enthält [Holick, 2014].

5.6.2 Biologisches Rationale für Vitamin D-Supplementierung bei AMD

Vitamin D, das von der Haut produziert oder durch Nahrung bereitgestellt wird, ist biologisch inaktiv und benötigt zwei aufeinanderfolgende Hydroxylierungsprozesse in der Leber und den Nieren, um aktive Metaboliten zu produzieren: 25(OH)D (25-Hydroxy Vitamin D) ist die wichtigste zirkulierende Form von Vitamin D und wird von Klinikern genutzt, um den Vitamin D-Status festzustellen [Layana et al., 2017]. 25(OH)D wird über die Wirkung des Enzyms 1-alpha-Hydroxylase (CYP27B1), das sich im proximalen Tubulus der Nieren befindet, in den aktiven Metaboliten 1,25(OH)₂D umgewandelt, obwohl auch andere Gewebe enzymatische 1-alpha-Hydroxylase Aktivität haben. Der Abbau von 25(OH)D und 1,25(OH)₂D zu inaktiven Metaboliten wird durch eine 24-Hydroxylase (CYP24A1) initiiert. Wie bei Steroidhormonen werden die biologischen Effekte von Vitamin D durch die Bindung an einen spezifischen Vitamin D-Rezeptor (VDR) gesteuert. Nach seiner Aktivierung agiert der VDR als Transkriptionsfaktor [Bikle, 2014; Haussler et al., 2011] und kann direkt oder indirekt 200 bis 2.000 Gene in verschiedenen Geweben und Zellen kontrollieren [Hossein-nezhad & Holick, 2013a]. Es wurde kürzlich gezeigt, dass Vitamin D₃-Supplementierung (400 bis 2.000 IU/Tag für 8 Wochen) mit zugehörigen Veränderungen von 291 Genen assoziiert war, inklusive 17 Genen, die bekannterweise wichtige Rollen in der Transkriptionsregulierung, Immunfunktion, Apoptose und Stressantwort spielen [Hossein-nezhad et al., 2013b].

Eine mögliche physiologische Rolle des Vitamin D in der Retina wird durch die Evidenz unterstützt, dass der VDR und die Enzyme, die im Vitamin D-Metabolismus eine Rolle spielen (CYP27B1 und CYP24A1), in der Retina, im RPE und in choroidalen Endothelzellen exprimiert werden [Layana et al., 2017].

Die protektiven Effekte von Vitamin D, die Entwicklung von früher und/oder später AMD zu unterbinden, basieren auf experimentellen *in vitro* und *in vivo* Studien und umfassen Wirkungen auf die pathogenen Schritte, die auf Oxidation, Inflammation und Angiogenese konzentriert sind [Layana et al., 2017], wie in **Abbildung 12** dargestellt. Vitamin D kann dem Risiko vorbeugen, eine frühe oder intermediäre AMD zu entwickeln, indem es oxidativen Stress unterbindet und extrazelluläre Amyloid-Ablagerungen sowie Makrophagen-Aktivierung verhindert. Vitamin D kann durch das Verhindern der Angiogenese und die Aktivierung von Immunzellen auch das Risiko, eine neovaskuläre AMD zu entwickeln, reduzieren oder verlangsamen.

Verhinderung von beta-Amyloid Proteinablagerungen

Das beta-Amyloid Protein ($A\beta$) wird als primärer Aktivator der Komplementkaskade und Inflammation betrachtet [Akiyama et al., 2000]. Vitamin D wurde kürzlich mit der Beseitigung von $A\beta$ -Ablagerungen und der Verbesserung der retinalen Funktion bei alten Mäusen assoziiert, die mit subkutanen Vitamin D-Injektionen behandelt wurden. Der nahegelegte Mechanismus umfasst die Aktivierung der Makrophagen-Phagozytose von $A\beta$ -Ablagerungen durch $1,25(OH)_2D$ und deren Entfernung aus der Bruch'schen Membran [Lee et al., 2012].

Unterdrückung von chronischer Entzündung

Zellen aus der myeloischen Linie sind bekannt dafür, CYP27B1-Hydroxylase zu produzieren, was zu einer lokalen Produktion von $1,25(OH)_2D$ führt. Aktivierte Makrophagen exprimieren VDR und sind daher Vitamin D-reaktive Zellen. Ein wichtiger Effekt von Vitamin D auf aktivierte Makrophagen ist die starke Unterdrückung von pro-inflammatorischen Ereignissen, die durch Interferon-gamma ($INF-\gamma$) vermittelt wird [Helming et al., 2005]. Es wurde gezeigt, dass Vitamin D pro-inflammatorische Zytokine unterdrückt. Dies geschieht zum Teil indem es die Funktion der T-Zellen zu einer Th2- (anti-inflammatorischen) statt zu einer Th1- (pro-inflammatorischen) Reaktion verändert [Hewison, 2010]. Laut einem Review von Prietl et al. [Prietl et al., 2013], unterbindet die Behandlung von T-Zellen mit $1,25(OH)_2D$ oder seinen Analoga die Ausschüttung von pro-inflammatorischen Th1-Zytokinen (Interleukin [IL]-2, $INF-\gamma$, $TNF-\alpha$), Th9- (IL-9) und Th22-Zytokinen (IL-22) und fördert die Produktion von eher anti-inflammatorischen Th2-Zytokinen (IL-3, IL-4, IL-5, IL-10). Die Produktion von IL-17, das durch Th17-Zellen produziert wird, wird durch Vitamin D ebenfalls unterbunden [Joshi et al., 2011].

Es wurde gezeigt, dass die Zugabe von Vitamin D zu Nutrof® Total [siehe Patienteninformation im Anhang], das Antioxidantien, Makulapigmente (L und Z) und Omega-3 beinhaltet, eine signifikante Reduktion von unerwünschten Ereignissen im Zusammenhang mit oxidativem Stress aufrechterhalten kann. Daraus wurde geschlossen, dass Vitamin D unter inflammatorischen Bedingungen zu neuartigen synergistischen Aktivitäten besonders hinsichtlich der Reduktion der Expression von pro-inflammatorischen Markern (v.a. IL-12 und $INF-\gamma$) beigetragen hat [Recalde et al., Poster, 2018].

Vitamin D und Angiogenese bei AMD

Wie an Tumorzellen gezeigt wurde, ist Vitamin D aufgrund seiner Effekte auf Endothelzellen und auf das Unterbrechen des Angiogenese-Signalwegs ein potenter Inhibitor der Angiogenese [Majewski et al., 1996]. Vitamin D verhindert das VEGF-induzierte Sprießen und Ausdehnen von Endothelzellen, und es hat einen geringen, aber signifikanten, inhibitorischen Effekt auf die VEGF-induzierte Endothelzellproliferation, wie von Mantel et al. gezeigt wurde [Mantel et al., 2000]. In Experimenten von Albert et al. mit einem Mausmodell von Sauerstoff-induzierter ischämischer Retinopathie zeigten Tiere, die mit $1,25(OH)_2D$ behandelt wurden, eine signifikante Senkung der retinalen Neovaskularisation im Vergleich zur Kontrollgruppe, obwohl die okulären VEGF-Spiegel bei behandelten und Kontrolltieren ähnlich waren [Albert et al., 2007]. Einen möglichen Mechanismus könnte die Induktion der Apoptose von Endothelzellen darstellen [Albert, 2007].

5.6.3 Zusammenhang zwischen Vitamin D-Status und AMD

Der Zusammenhang zwischen Vitamin D und AMD ist ein relativ neues Forschungsfeld. Querschnittstudien der letzten zehn Jahre, die die Beziehung zwischen Vitamin D-Status und AMD-Risiko untersuchten, führten zu kontroversen Ergebnissen [Layana et al., 2017].

Zusammenhang zwischen Vitamin D und früher AMD

- Parekh et al. waren die ersten, die eine Rolle von Vitamin D bei AMD nahelegten. In einer Querschnittstudie, die Probanden aus dem National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III einschloss, zeigten sie eine signifikante Korrelation zwischen reduzierten Vitamin D-Serumspiegeln und prävalenter früher AMD [Parekh et al., 2007]. In Analysen mit mehr als 7.700 Teilnehmern (durchschnittliches Alter: 57 Jahre; 56% Frauen) betrug die OR für frühe AMD 0,64 (95% CI: 0,5-0,8; $P < 0,001$), nach Korrektur für Alter und Rauchen (Kotinin-Serumspiegel) bei den Teilnehmern mit den höchsten 25(OH)D-Serumspiegeln (über 34 ng/ml) im Vergleich zu den Teilnehmern mit den niedrigsten Spiegeln (unter 17 ng/ml). Die Verbindung mit weichen Drusen war ebenfalls statistisch signifikant (korrigierte OR=0,76; 95% CI: 0,60-0,96; $P=0,006$). Es gab jedoch keinen Zusammenhang zwischen den Vitamin D-Serumspiegeln und Pigmentveränderungen und fortgeschrittener AMD, wahrscheinlich aufgrund der kleinen Stichprobengröße (185 bzw. 54 Patienten).
- In einer anderen Querschnittstudie [Millen et al., 2011] berichteten Millen et al. über einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Vitamin D-Status und prävalenter früher AMD bei 1.313 postklimakterischen Frauen (50-79 Jahre alt; 823 frühe AMD und 54 späte AMD). Dieser Zusammenhang wurde jedoch durch das Alter stark beeinflusst ($P=0,0025$). In den multivariaten Modellen, die für Risikofaktoren korrigierten, hatten Frauen unter 75 Jahren (N=968) mit den höchsten Vitamin D-Konzentrationen (über 75 nmol/l) eine 48% gesunkene Wahrscheinlichkeit für frühe AMD. Ebenso war auch die Wahrscheinlichkeit für Pigmentveränderungen um 57% geringer (OR=0,43; 95% CI: 0,18-0,96; $P=0,02$; für Quintil 5 vs. 1). Die Ergebnisse dieser Studie legen einen protektiven Effekt von Vitamin D bei früher AMD bei postklimakterischen Frauen unter 75 Jahren nahe.

Zusammenhang zwischen Vitamin D und fortgeschrittener AMD

- Ein inverser Zusammenhang zwischen Vitamin D (25(OH)D)-Blutspiegeln und dem Risiko für prävalente AMD wurde in mehreren Beobachtungsstudien festgestellt.

- In einer retrospektiven Single-Center Fall-Kontroll-Studie verglichen Itty et al. den Vitamin D-Status von Patienten (durchschnittliches Alter: 79,5 Jahre; 78% Frauen) mit neovaskulärer AMD (NVAMD), nicht-neovaskulärer AMD (NNVAMD) und Kontrollpersonen [Itty et al., 2014]. Sie fanden ebenfalls heraus, dass das höchste Quintil (>40 ng/ml) im Vergleich zum niedrigsten Quintil (<18 ng/ml) der Vitamin D-Blutspiegel mit einer um 65% gesunkenen Wahrscheinlichkeit (OR=0,35; 95% CI: 0,18-0,68) von NVAMD assoziiert war.
- In einer nationalen koreanischen Querschnittstudie mit 17.045 Teilnehmern im Alter von 40 Jahren oder älter (durchschnittliches Alter: 61,6 Jahre; 48% Männer), zeigten Kim et al., dass hohe Vitamin D (25(OH)D)-Spiegel im Blut invers mit später AMD bei Männern, jedoch nicht bei Frauen, assoziiert waren [Kim et al., 2014]. Bei Männern war das Risiko für späte AMD im höchsten Quintil von Vitamin D (>24,3 ng/ml) im Vergleich zum niedrigsten Quintil (<13,1 ng/ml) mit einer OR von 0,32 (95% CI: 0,12-0,81; P für Trend=0,018) signifikant gesunken (nach Korrektur für potenzielle Verzerrungsfaktoren wie Alter, Raucherstatus, Bluthochdruck, Herzprobleme, Schlaganfall und Zeit der Sonnenlichtexposition). In dieser Studie war frühe AMD nur im nicht-korrigierten Modell mit den 25(OH)D-Blutspiegeln verbunden.
- Eine Metaanalyse von 11 Beobachtungsstudien, die 2016 durchgeführt wurde [Annweiler et al., 2016], ergab Hinweise, dass niedrige zirkulierende Spiegel von 25(OH)D (<50 nmol/l; 20ng/ml) signifikant mit später AMD verbunden waren, und zwar mit einer OR von 2,18 (95% CI: 1,34-3,56). Der Zusammenhang war jedoch für frühe AMD nicht signifikant. Diese Ergebnisse wurden durch eine andere Metaanalyse aus dem Jahr 2016 nicht bestätigt [Wu et al., 2016]. Es sind daher weitere Studien notwendig, um den Zusammenhang von Vitamin D-Status und AMD-Risiko zu bestätigen.
- Kürzlich wurde eine Wechselwirkung zwischen dem Vitamin D-Status und SNPs im CFH (Y402H) und Komplementfaktor I (CFI)-Genen vermutet [Millen et al., 2015]. Insgesamt gab es bei Personen mit Vitamin D-Mangel (d.h. <12 ng/ml) im Vergleich zu Personen mit adäquaten Vitamin D-Blutspiegeln (d.h. ≥30 ng/ml) eine 2,6-mal höhere Wahrscheinlichkeit (95% CI: 1,3-5,2) für AMD sowie eine 3,4-mal höhere Wahrscheinlichkeit (95% CI: 1,1-10,9) bei Personen, die ein Risikoallel für CFH Y402H trugen, und eine 6,7-mal höhere Wahrscheinlichkeit (95% CI: 1,6-28,2) bei Personen mit zwei Risikoallelen. Ähnliche Trends wurden mit einem CFI SNP gefunden.

5.6.4 Vitamin D-Supplementierung und AMD

Bis heute fehlen Interventionsstudien, die den Effekt einer Supplementierung mit Vitamin D auf die Prävention des Auftretens oder der Progression einer AMD beurteilen. Daher gibt es keine spezifischen Ernährungsempfehlungen bezüglich Vitamin D hinsichtlich Primär- oder Sekundärprävention von AMD, trotz der hohen Prävalenz von Vitamin D-Mangel oder -Insuffizienz in der Gesamtbevölkerung [Layana et al., 2017].

Die Beziehung zwischen diätetischem Vitamin D und AMD wurde jedoch in mehreren Studien untersucht.

- Parekh et al. fanden heraus, dass der Konsum von Milch (in den USA mit Vitamin D angereichert) invers mit früher AMD assoziiert war (OR=0,75; 95% CI: 0,6-0,9) und Fischverzehr invers mit fortgeschrittener AMD assoziiert war (OR=0,41; 95% CI: 0,2-0,9) [Parekh et al., 2007].
- Bei kaukasischen eineiigen Zwillingspaaren mit nicht-übereinstimmenden AMD-Phänotypen berichteten Seddon et al., dass es bei jenen Zwillingen mit weniger schwerer AMD (P=0,01) und kleinerer Drusengröße (P=0,05) im Verhältnis zu ihren Co-Zwillingen eine höhere diätetische Einnahme von Vitamin D (gemessen mit einem Lebensmittelhäufigkeitsfragebogen) gab, nachdem für Rauchen und Alter korrigiert worden war [Seddon et al., 2011]. Dies bietet Evidenz dafür, dass Vitamin D an der Ätiologie der AMD beteiligt sein könnte.
- Für eine rezente japanische Fall-Kontroll-Studie wurden Patienten mit neovaskulärer AMD und Kontrollpersonen zufällig aus der Bevölkerung über 65 Jahre ausgewählt. Sie wurden mittels eines kurzen, selbst ausgefüllten Fragebogens hinsichtlich ihrer Ernährungshistorie beurteilt. Die logistische Regressionsanalyse, korrigiert für Rauchen, Alter, Geschlecht, chronische Erkrankungen, Einnahme von Supplementationen und Alkoholkonsum, zeigte, dass eine niedrige Vitamin D-Einnahme zusammen mit anderen Nährstoffen wie n-3 Fettsäuren, alpha-Tocopherol, Zink, Vitamin C und β -Carotin signifikant ($p < 0,001$) mit neovaskulärer AMD verbunden war [Aoki et al., 2016].

Eine rezente prospektive Studie suchte bei 2.146 Teilnehmern mit früher oder intermediärer AMD nach einem Zusammenhang zwischen Vitamin D-Einnahme (Ernährung oder Supplementation) und der Progression zu neu aufgetretener fortgeschrittener AMD [Merle et al., 2017]. Nach einer durchschnittlichen Nachuntersuchungszeit von 9,4 Jahren (Bereich 1,0 bis 24,9 Jahre) gab es ein um 40% geringeres Risiko für Progression zu fortgeschrittener AMD im höchsten versus niedrigsten Quintil der Vitamin D-Einnahme über die Nahrung (aber nicht aus Supplementation) nach Korrektur für demografische, Verhaltens-, okuläre und Ernährungsfaktoren (HR=0,60; 95% CI: 0,43-0,83; P für Trend=0,0007). Ähnliche Ergebnisse wurden für die Progression zu neovaskulärer AMD gezeigt (HR=0,59; 95% CI: 0,39-0,89; P für Trend=0,005), aber nicht für geografische Atrophie. Dies lässt die Annahme zu, dass eine Vitamin D-reiche Ernährung die Progression zu fortgeschrittener AMD – vor allem neovaskulärer AMD – verhindern oder verzögern kann. In dieser Studie war die gesamte Vitamin D-Einnahme (diätetisch und supplementiert) nicht signifikant mit einem reduzierten Risiko für die Progression zu fortgeschrittener AMD assoziiert, obwohl die Schätzungen des Effekts in die protektive Richtung wiesen. Dieses Ergebnis könnte damit erklärt werden, dass sich Vitamin D aus der Nahrung von supplementiertem Vitamin D hinsichtlich seiner Bioverfügbarkeit unterscheidet, oder durch andere Korrelate von Vitamin D, was noch untersucht werden muss [Merle et al., 2017].

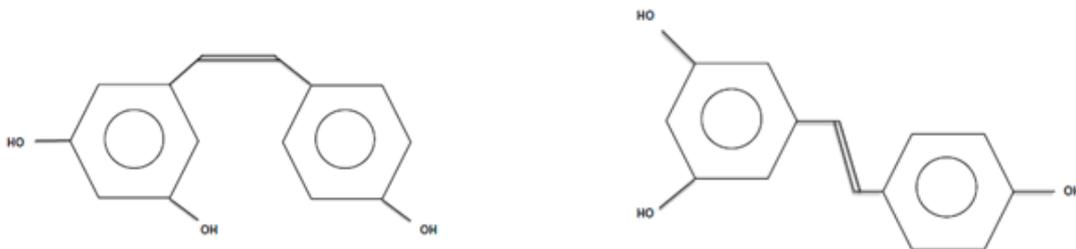
Kernaussagen

- Die protektiven Effekte von Vitamin D auf die Pathogenese-Schritte der AMD konzentrieren sich auf Oxidation, Inflammation und Angiogenese.
 - Vitamin D kann das Risiko, eine frühe und intermediäre AMD zu entwickeln, reduzieren, indem es oxidativen Stress, extrazelluläre Amyloid-Ablagerungen und Makrophagen-Aktivierung verhindert.
 - Vitamin D kann des Weiteren das Risiko für die Entwicklung einer neovaskulären AMD reduzieren oder deren Entwicklung verlangsamen, indem Angiogenese und Immunzell-Aktivierung verhindert werden.
 - Hohe Vitamin D-Serumspiegel werden mit einem geringeren Risiko für frühe und/oder späte AMD assoziiert.
 - In einigen Studien wurde gezeigt, dass Vitamin D-Supplementierung invers mit früher und später AMD verbunden war.
-

5.7 RESVERATROL

Resveratrol (3,5,4'-Trihydroxystilben) ist ein natürliches nicht-flavonoides Polyphenol mit einer Stilben-Struktur, das in der Natur von einigen Pflanzen als Reaktion auf Verletzung produziert wird, oder wenn die Pflanze von Pathogenen wie Bakterien oder Pilzen angegriffen wird [Bola et al., 2014; Abu-Amero et al., 2016]. Es kann als Cis- oder Trans-Konfiguration vorliegen (Abbildung 13). Das Trans-Isomer scheint die vorherrschendere und stabilere natürliche Form zu sein. Das Cis-Isomer kann auftreten, wenn die Trans-Isoform Sonnenlicht, künstlichem Licht oder UV-Strahlung ausgesetzt ist [Gambini et al., 2015].

Abbildung 13: Struktur von Resveratrol



Cis-Resveratrol

Trans-Resveratrol

Wie kürzlich in einem Review von Abu-Amero et al. präsentiert, wurde in einigen klinischen Studien nachgewiesen, dass Resveratrol aufgrund seiner potenten anti-oxidativen und anti-inflammatorischen Eigenschaften kardioprotektiv, chemotherapeutisch und neuroprotektiv wirkt und anti-Aging Effekte aufweist. Oxidativer Stress und Inflammation spielen eine kritische Rolle bei der Entstehung und bei der Progression von altersbedingten okulären Erkrankungen (Glaukom, Katarakt, diabetische Retinopathie und Makuladegeneration), die zu fortschreitendem Sehverlust und Erblindung führen.

Obwohl es immer noch keine Beobachtungsstudien (Querschnitt oder prospektiv) oder Interventionsstudien gibt, die den protektiven Effekt dieses Nährstoffs auf die Prävention oder Progression von AMD untersuchen, liegen kumulative Daten aus experimentellen *in vitro* und *in vivo* (Tier-) Studien vor, die Evidenz bieten für die biologischen Effekte von Resveratrol auf zahlreiche Signalwege, die an der Pathogenese von altersbedingten okulären Erkrankungen beteiligt sind. Hierzu zählen oxidativer Stress, Inflammation, mitochondriale Dysfunktion, Apoptose, überlebensfördernde Faktoren und Angiogenese [Abu-Amero et al., 2016].

5.7.1 Nahrungsmittel als Resveratrol-Quellen

Die reichhaltigste Resveratrol-Quelle ist das Kraut *Polygonum cuspidatum*, dessen Wurzelextrakt in der traditionellen japanischen und chinesischen Medizin eine sehr wichtige Rolle spielt. Resveratrol wird hauptsächlich in rotem Wein gefunden, ist jedoch auch in einigen Früchten (z.B. Heidelbeeren und Brombeeren) und Erdnüssen enthalten (Tabelle 17). Der Resveratrolgehalt in Rotwein kommt von den Trauben, und zwar vorwiegend aus der Haut. Rotwein ist reicher an Resveratrol als Weißwein, da während der Produktion von Rotwein jene Teile der Traube mazeriert werden, in denen das Resveratrol konzentriert ist. Dies ist bei Weißwein nicht der Fall. Die Bildung von Alkohol während der Traubenfermentation erleichtert seine Löslichkeit und somit seine Extraktion [Cambini et al., 2015].

Tabelle 17: Geschätzte Trans-Resveratrol-Konzentrationen in ausgewählten Quellen

Quelle	Trans-Resveratrol
Rotweine	0,1-14,3 µg/ml
Weißweine	<0,1-2,1 µg/ml
Preiselbeer-Rohsaft	~0,2 µg/ml
Trauben	0,16-3,54 µg/g
Heidelbeeren (gezüchtet)	bis zu ~0,032 µg/g
Heidelbeeren (Wald)	bis zu ~0,016 µg/g
Erdnüsse	0,02-1,92 µg/g
Gekochte Erdnüsse	5,1 µg/g
100% natürliche Erdnussbutter	0,65 µg/g (durchschnittlich)
<i>Polygonum cuspidatum</i> Heilkraut	524 µg/g

Ref.: Abu-Amero et al., 2016

Aufnahme, Metabolismus und Bioverfügbarkeit von Resveratrol wurden zuvor von Gambini et al. überprüft. Resveratrol ist schlecht wasserlöslich, zeigt aber lipophile Eigenschaften, welche zu seiner Resorption führen. Die intestinale Aufnahme von Resveratrol kann variieren, je nachdem welche Art von Nahrung aufgenommen wird. Die Bioverfügbarkeit von Resveratrol wird durch seine schnelle Elimination bestimmt und durch die Tatsache, dass die Resveratrol-Aufnahme sehr effektiv ist, der erste hepatische Schritt aber wenig freies Resveratrol übrig lässt (geringe Bioverfügbarkeit von Resveratrol ist ein Faktor, der seine Wirksamkeit reduzieren kann). Obwohl *in vitro* Studien eine hohe Effektivität hinsichtlich des biologischen Nutzens von Resveratrol auf Zellen zeigen, ist seine geringe Verteilung im Gewebe bekannt. Daher müssen *in vitro* Studien mit Vorsicht interpretiert werden, wenn man versucht, seine Effekte auf *in vivo* Studien zu extrapolieren [Gambini et al., 2015].

Die Konzentrationen, die *in vitro* verwendet werden, sind zu hoch, um sie im Organismus nach dem Konsum von Rotwein zu erreichen. Es ist aber möglich, solch hohe Plasmakonzentrationen von Resveratrol zu erreichen, indem man Resveratrol-Supplemente verabreicht. Auf diese Weise wurden manche *in vitro* Ergebnisse in Tierversuchen bestätigt. Obwohl es noch immer keine Empfehlung gibt, Resveratrol bei Erkrankungen des Menschen anzuwenden, werden viele Supplemente, die Resveratrol als einzigen Bestandteil oder in Kombination mit anderen Nährstoffen enthalten, als vorteilhaft für die langfristige Augengesundheit beworben [Bola et al., 2014].

5.7.2 Biologisches Rationale für Resveratrol-Supplementierung bei AMD

In vitro Studien und Tierstudien legen nahe, dass Resveratrol das Potenzial hat, bei einer Reihe von okulären Erkrankungen wie der AMD eingesetzt zu werden [Lançon et al., 2016]. Die wichtigsten Wirkungen von Resveratrol auf das Auge umfassen anti-oxidative, anti-apoptische, anti-tumorigene, anti-inflammatorische, anti-angiogenetische und vasorelaxierende Effekte [Bola et al., 2014].

Anti-oxidative Effekte

Es ist anerkannt, dass Resveratrol auf verschiedene Zelltypen des Auges Einfluss nehmen kann, indem es den Spiegel der natürlichen anti-oxidativen, enzymatischen und molekularen Abwehr hebt [Lançon et al., 2016].

Die anti-oxidativen Effekte von Resveratrol tragen substantiell zum gesundheitlichen Nutzen dieses Stoffes bei. Es wurde gezeigt, dass Resveratrol ein Fänger von zahlreichen freien Radikalen ist. Die direkten Fänger-Aktivitäten von Resveratrol sind jedoch relativ gering. Die anti-oxidativen Eigenschaften von Resveratrol bestehen *in vivo* wahrscheinlich eher darin, dass es als Gen-Regulator wirkt. Resveratrol unterbindet die NADPH Oxidase-vermittelte Produktion von ROS, indem es die Expression und Aktivität der Oxidase herunter reguliert. Es reduziert die Entstehung von mitochondrialem Hyperoxid durch die Stimulation der Mitochondrien-Biogenese. Zusätzlich erhöht Resveratrol die Expression von verschiedenen anti-oxidativen Enzymen [Xia et al., 2017], wie an RPE Zellen gezeigt wurde.

- An menschlichen retinalen D407 RPE-Zellen konnte gezeigt werden, dass Resveratrol einen dosis-abhängigen schützenden Effekt vor H₂O₂-induzierter Zytotoxizität aufweist, indem es Hyperoxid-Dismutase, Glutathionperoxidase und Katalase-Aktivitäten erhöht, die die Spiegel von intrazellulären ROS hemmen. Darüber hinaus erhöhte Resveratrol signifikant den Spiegel von reduziertem Glutathion sowohl unter basalen Bedingungen als auch unter oxidativem Stress. Die signifikante Hemmung der intrazellulären ROS unterstützt die Hypothese, dass Resveratrol auch zur anti-oxidativen Abwehr beitragen kann, indem es ROS in RPE-Zellen direkt ausschaltet [Pintea et al., 2011].
- In einer experimentellen Studie berichteten King et al., dass eine Behandlung mit 50 bzw. 100 µMol/l Resveratrol die Proliferation von RPE-Zellen signifikant um 10% bzw. 25% senkte (P<0,05). Diese Reduktion der Proliferation war nicht mit Resveratrol-induzierter Zytotoxizität verbunden. Resveratrol (100 µMol/l) verhinderte die basale und die H₂O₂-induzierte intrazelluläre Oxidation und schützte die RPE-Zellen vor H₂O₂-induziertem Zelltod. Die beobachtete Reduktion der Zellproliferation war bereits bei Resveratrolkonzentrationen von 5 µMol/l mit dem Unterbinden von Mitogen-aktivierten Proteinkinase/ERK (MEK)- und extrazellulären Signal-regulierten Kinase-Aktivitäten assoziiert. Diese Ergebnisse legen nahe, dass Resveratrol oxidativen Stress und die Hyperproliferation des RPE reduzieren kann [King et al., 2005].
- In einer anderen Studie wurde gezeigt, dass Resveratrol die mitochondriale Biogenese positiv beeinflusst, die den Schutz der RPE-Zellen gegen Acrolein (einen toxischen Stoff in Zigarettenrauch)-induzierte oxidative Zytotoxizität vermittelt. Der positive Einfluss entsteht durch das Erhöhen der mitochondrialen Bioenergetik. In kultivierten ARPE-19 Zellen schützte Resveratrol vor Acrolein-induziertem Zelltod und kehrte die Acrolein-induzierte SOD-Expression um. Resveratrol erhöhte die mitochondriale Bioenergetik inklusive der Grundatmungsfrequenz, der Adenosin-Triphosphat-Synthese über oxidative Phosphorylierung und der maximalen mitochondrialen Kapazität. In Tierversuchen an Ratten wurden choroidale Neovaskularisationsläsionen mittels Laser-induzierter Fotokoagulation hervorgerufen, und die Auswirkung von Zigarettenrauch allein oder mit zusätzlicher Resveratrolbehandlung auf die chorio-neovaskulären Läsionen wurde mittels Fluoreszein-Angiografie des Fundus quantifiziert. Zigarettenrauch verursachte einen signifikanten Anstieg der CNV in Folge der Laser-Verletzung, und dies wurde durch das periphere Einbringen von Resveratrol verhindert [Sheu et al., 2013].
- In Experimenten mit Mäusen zeigten Kubota et al., dass Resveratrol einen schützenden Effekt gegen Licht-induzierte retinale Degeneration aufwies. Man fand heraus, dass Lichtexposition eine Aktivierung des retinalen aktivierenden Proteins-1 (AP-1) und ein Unterbinden der Aktivierung von Sirtuin 1 (SIRT 1) verursachte, und dass beides durch Resveratrol umgekehrt wurde. (SIRT 1 ist ein bekannter Regulator der Alterung, für den in anderen Studien gezeigt wurde, dass er durch Resveratrol aktiviert wird [Howitz et al., 2003]).

- Zusätzlich wurde nach Lichtexposition bei Anwesenheit von Resveratrol eine signifikante Reduktion der apoptotischen Zellen in der äußeren Kernschicht (ONL) der Retina festgestellt. Dies unterstützt den potenziellen Einsatz von Resveratrol als therapeutisches Mittel, um die retinale Degeneration in Verbindung mit Lichtschäden zu verhindern [Kubota et al., 2010].

Anti-inflammatorische und anti-angiogenetische Effekte

Die anti-inflammatorischen Effekte von Resveratrol beruhen auf seiner Fähigkeit, die Expression von pro-inflammatorischen Faktoren wie Interleukinen und Prostaglandinen zu beschränken, und die Chemoattraktion und das Rekrutieren von Immunzellen zum Entzündungsort zu reduzieren [Lançon et al., 2016].

Es wurde gezeigt, dass Resveratrol Entzündungen moduliert oder zumindest die Spiegel mehrerer Marker der Entzündungsantwort beeinflusst. Wie in einem Review von Tomé-Carneiro et al. gezeigt, wurden signifikante Veränderungen in den Spiegeln dieser Marker in verschiedenen Studien mit Nagetieren berichtet, wenn Resveratrol in Dosierungen von 1 mg/kg bis zu mehr als 1 g/kg Körpergewicht pro Tag verabreicht wurde (Äquivalenzdosis von 11 mg bis >5 g für einen 70 kg schweren Menschen); die Expositionszeiten variierten von einigen Tagen bis zu 30 Wochen. Resveratrol kehrte den Anstieg der Spiegel wichtiger pro-inflammatorischer Zytokine und anderer entzündungsbedingter Marker in mehreren Krankheits-induzierten Tiermodellen wie Fettleibigkeit, Bluthochdruck, Diabetes, Dickdarm-Colitis und Karzinogen-Exposition um. Es wurde generell beobachtet, dass eine Behandlung mit Resveratrol TNF- α , IL-1 β , IL-6, MCP-1, COX-2 und iNOS reduziert. Zusätzlich senkte eine Resveratrol-Exposition die Aktivität von T- und B-Zellen und Makrophagen aufgrund einer signifikanten Inhibition ihrer Proliferation, Antikörper-Produktion und Lymphokin-Sekretion. Darüber hinaus unterband Resveratrol NF- κ B, NF- κ B-bezogene Entzündungen und Autoimmunmarker [Tomé-Carneiro et al., 2013]. Nichtsdestotrotz führten Studien, die den anti-inflammatorischen Effekt von Resveratrol am Menschen untersuchten, zu inkonsistenten Ergebnissen [Poulsen et al., 2015]. Es wurde angenommen, dass diese Diskrepanzen aufgrund von Unterschieden in den Studienpopulationen hinsichtlich Geschlecht, Alter, Dosierung von Resveratrol, Studiendauer und Gesundheitsstatus der Teilnehmer zustande kamen. Ein besonders großer Unterschied zwischen den einzelnen klinischen Studien wurde in der Konzentration und Dosierung von Resveratrol gefunden. Es gibt keinen Konsens darüber, welche Konzentration von Resveratrol in Bezug auf anti-inflammatorische Effekte ideal ist [Poulsen et al., 2015].

- Es ist bekannt, dass RPE Zellen, die bei AMD an Drusenablagerungen angrenzen, CXCL11 enthalten. CXCL11 ist ein Chemokin, das an der Rekrutierung von Entzündungszellen beteiligt ist. Kutty et al. untersuchten die CXCL11-Produktion durch menschliche RPE (ARPE-19)-Zellen unter inflammatorischen Bedingungen und prüften seine Reaktion auf Resveratrol. Sie fanden heraus, dass eine pro-inflammatorische Zytokin-Mischung aus INF- γ , IL-1 β und TNF- α die Expression von CXCL11-mRNA und die Sekretion von CXCL11-Protein durch ARPE-19-Zellen stark erhöhte. Resveratrol unterband die CXCL11-Produktion, die durch die pro-inflammatorischen Zytokine induziert wurde, erheblich,

während es zugleich zum Teil die NF- κ B Aktivierung blockierte. Diese hemmende Funktion von Resveratrol wurde auch für die Zytokin-induzierte Expression der Chemokine CXCL9, CCL2 und CCL5 beobachtet. Dies deutet darauf hin, dass Resveratrol potenziell die inflammatorische Reaktion des RPE, die an der Pathogenese der AMD beteiligt ist, abschwächen kann [Kutty et al., 2015].

- In einer anderen Studie zeigten Losso et al. die Fähigkeit von Resveratrol, die Entzündung der RPE-Zellen zu inhibieren, die *in vitro* durch Hyperglykämie verursacht wurde [Losso et al., 2010]. Sie fanden heraus, dass Hyperglykämie die Expression und die nachfolgende Hochregulierung von mehreren Entzündungsmolekülen auslöst. Die Behandlung von ARPE-19-Zellen mit Resveratrol unterband auf dosisabhängige Weise die Akkumulation dieser Moleküle inklusive VEGF, TGF- β 1, COX-2, IL-6 und IL-8 signifikant. Die Aktivität der Proteinkinase C β (einem Enzym, das unter hypoxischen Bedingungen VEGF hochreguliert, was in weiterer Folge zu einem Abbau der Blut-Retina-Schranke führt) wurde bei Anwesenheit von Resveratrol reduziert. Es wurde auch herausgefunden, dass Resveratrol die hyperglykämische Herunterregulierung des Connexin 43 (Cx43) Proteins in RPE-Zellen verhindert [Bola et al., 2014]. Cx43 ist in retinalen vaskulären Zellen reichlich vorhanden, wo es die interzelluläre Kommunikation aufrechterhält und sehr wahrscheinlich hilft, die Integrität der Blut-Retina-Schranke aufrecht zu erhalten [Losso et al., 2010]. Dies lässt die Annahme zu, dass Resveratrol die interzelluläre Gap-Junction-Kommunikation verbessern kann, die wesentlich für die Integrität der Blut-Retina-Schranke ist.
- Nagineni et al. zeigten unter Verwendung einer primären Kultur von RPE-Zellen, die aus menschlichen Spenderaugen bereitet wurde, dass Resveratrol auf dosisabhängige Weise (10-50 μ M) signifikant die VEGF-Sekretion unterdrückte, die durch inflammatorische Zytokine induziert wurde. In dieser experimentellen Studie regulierten TGF- β und Kobaltchlorid (Hypoxie imitierend) die VEGF-Produktion der RPE-Zellen hoch, was von Resveratrol unterbunden wurde. Im Gegensatz dazu hatte Resveratrol keinen Effekt auf anti-angiogenetische Moleküle, Endostatin und die Sekretion des Pigmentepithel-assoziierten Faktors. Daraus wurde geschlossen, dass Resveratrol ein nützliches Nutraceutical zur Kontrolle der choroidalen Neovaskularisationsprozesse bei AMD sein kann [Nagineni et al., 2014].
- In Tierstudien schien eine modifizierte AREDS2-Nahrungsergänzung, die Resveratrol (15 mg), Omega-3 Fettsäuren (190 mg EPA, 95 mg DHA), Lutein (5 mg), Zeaxanthin (1 mg), Kupfer (0,5 mg), Zink (7,5 mg), Selen sowie Vitamin C (300 mg) und Vitamin E (15 mg) beinhaltete, das Fortschreiten von früher CNV bei Mäusen mit Laser-induzierten Läsionen zu verringern. Dieser Effekt wurde durch eine Senkung der Expression von VEGF und MMP-9 Genen und des Protein-Aktivitätsniveaus begleitet. Die orale Dosis wurde an das Körpergewicht jedes Tieres angepasst, begann 10 Tage vor der Laser-Anwendung und dauerte bis 4 Wochen nach der Laser-Anwendung. Die Behandlungen wurden alleine oder in Kombination mit intravitrealem anti-VEGF (48 Stunden nach dem Laser) verabreicht [Ivanescu et al., 2015].

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass Resveratrol anti-VEGF Effekte aufweist, und die Proliferation und Migration vaskulärer Endothelzellen verhindert [Lançon et al., 2016].

Effekt auf retinale Ischämie/Reperfusion (I/R)

Kürzlich berichteten Kiseleva et al. anhand eines Rattenmodells, in dem retinale Ischämie/Reperfusion (I/R) durch eine Endothelin-1-Injektion oder durch einen erhöhten IOD (indem Luft in die Vorderkammer gepumpt wurde) hervorgerufen wurde, dass Tiere, die mit Resveratrol supplementiert wurden (20 mg/kg oral ein Monat vor und nach der I/R), 30 Tage nach der Ischämie Zonen normaler Retina und signifikant ($p < 0,05$) geringere Spiegel von Apoptose- und Inflammationsmarkern im Vergleich zu Tieren ohne Supplementation hatten. Dies legt nahe, dass Resveratrol nach retinaler I/R-Verletzung neuroprotektive und anti-inflammatorische Eigenschaften haben kann, und zwar unabhängig vom Mechanismus der Ischämie [Kiseleva et al., 2018].

5.7.3 Resveratrol-Supplementierung und AMD

Ein Bericht zu Resveratrol-basierter Nahrungsergänzung bei drei Achtzigjährigen mit AMD beobachtete einen kurzfristigen Effekt ähnlich jenem bei anti-VEGF Behandlung, inklusive anatomischer Wiederherstellung der retinalen Struktur, verbesserter RPE-Funktion und Hinweisen auf einen verbesserten choroidalen Blutfluss [Richer et al., 2014]. In einer anderen rezenten Studie berichteten Richer et al. über einen Langzeit-Nachuntersuchungszeitraum von zwei bis drei Jahren breite bilaterale Verbesserungen der okulären Struktur und Funktion bei drei Patienten mit AMD, was seine Wirksamkeit bei AMD nahelegt [Richer et al., 2013].

Kernaussagen

- Resveratrol besitzt potente anti-oxidative und anti-inflammatorische Eigenschaften, und es wurde gezeigt, dass es anti-Aging Effekte aufweist.
 - Es wurde nachgewiesen, dass Resveratrol anti-VEGF-Effekte aufweist und die Proliferation und Migration von vaskulären Endothelzellen hemmt.
 - Bei Tieren schützte eine orale Supplementation mit Resveratrol zusammen mit anderen Antioxidantien, Mineralstoffen und Makulapigmenten gegen frühe choroidale Neovaskularisation bei Mäusen mit Laser-induzierten Läsionen.
-

5.8 SAFRAN

Safran ist ein Gewürz, das aus den getrockneten Blütenstigmata des *Crocus sativus* L. gewonnen wird. Safran wird hauptsächlich zum Kochen verwendet. Seit jeher wird er auch als Heilpflanze mit therapeutischen Eigenschaften betrachtet [Bagur et al., 2017]. In den letzten Jahren gab es zunehmend Beweise für die Bioaktivität von Safran, die seinen Hauptbestandteilen Crocetin und den Glykosid-Estern Crocin und Safranal zugeschrieben wird. Diese Bestandteile zählen zur Familie der Carotinoide und weisen strukturelle Ähnlichkeiten mit natürlichen anti-oxidativen Substanzen wie Zeaxanthin auf. Safran enthält auch andere Carotinoide, Anthocyane, Flavonoide, Vitamine (Riboflavin und Thiamin), Mineralstoffe und viele andere Bestandteile mit vorteilhaften Eigenschaften in Bezug auf die Ernährung [Bagur et al., 2017, Heitmar et al., 2019].

Orale Supplemente mit Safran sind derzeit in einigen Ländern erhältlich. Trotzdem müssen seine Effekte wegen möglicher Wechselwirkungen erst noch bestimmt werden, wenn er zusammen mit anderen Carotinoiden, vor allem Lutein und Zeaxanthin, angewendet wird.

Pharmakologische Eigenschaften

Die vorteilhaften Effekte von Safran wurden in experimentellen Modellen gezeigt. Safran verbessert die Endothelfunktion, erhöht die Diffusion von Sauerstoff ins Gewebe und zeigt anti-inflammatorische Eigenschaften, indem er die Serumspiegel pro-inflammatorischer Faktoren (TNF- α) senkt und anti-inflammatorischer Faktoren (wie IL-10) erhöht. Safran hat auch protektive anti-apoptotische und anti-oxidative Effekte. Er verbessert die endogene anti-oxidative Aktivität (Hyperoxid-Dismutase) und senkt die Lipid-Peroxidationsaktivität [Bagur et al., 2017].

Tiermodelle

In einem Tiermodell mit Licht-induzierter retinaler Degeneration [Maccarone et al., 2008] konnte eine Vorbehandlung mit Safran den Tod von Photorezeptoren verringern und sowohl ihre Morphologie als auch Funktion erhalten, was mehrere Wirkmechanismen nahelegt. Diese Idee wurde in nachfolgenden Microarray-Experimenten bestätigt [Natoli et al., 2010; Marco et al., 2013]. Safran, der Albinoratten verabreicht wurde, bevor sie schädlichem Licht ausgesetzt wurden, regulierte eine bedeutende Anzahl an Genen und nicht-codierenden RNAs hinauf oder herunter. Als Folge dieser Ergebnisse wurden mehrere Aktionsmechanismen untersucht, und die komplexe Beschaffenheit der neuroprotektiven Aktivitäten von Safran und seiner chemischen Bestandteile wurde bestätigt [Di Marco et al., 2019]. Auch das Verhältnis der Crocin-Bestandteile erwies sich als wichtig für die neuroprotektive Effektivität. Die beste Zusammensetzung wurde patentiert.

Nachfolgende Experimente bestätigten in vielfältigen experimentellen Modellen die neuroprotektive Wirkung von Safran und seinen Bestandteilen.

In einem experimentellen Modell von Ischämie/Reperfusion mittels Arterienligation bei anästhesierten Ratten verhinderte eine Vorbehandlung mit Crocetin den retinalen Zelltod und die Apoptose, reduzierte die Expression von 8OHdG (einem Marker für oxidativen Stress) in retinalen Zellen und verhinderte die Reduktion der Amplitude von ERG-a- und -b-Wellen [Ishizuka et al., 2013].

In einem anderen experimentellen Modell von Ischämie/Reperfusion, die durch eine Erhöhung des Augendrucks bei anästhesierten Ratten erzielt wurde, steigerte die Vorbehandlung mit Crocin das Überleben von retinalen Ganglienzellen (RGC) um 36% und senkte die Apoptose der RGC um 44% [Qi et al., 2013].

In einem experimentellen Modell von autosomal dominanter Retinitis pigmentosa (P23H Ratte), bewahrte die Vorbehandlung mit Safranal die Morphologie und Dichte der Photorezeptoren, die Amplituden der ERG-a- und -b-Wellen und das Kapillarnetzwerk [Fernandez-Sanchez et al., 2012].

In einem experimentellen Mausmodell von oxidativem Stress in der Retina verbesserte die Behandlung mit Crocin die räumliche Sehschärfe und die visuelle Kontrastsensitivität. Crocin schützte auch die retinale Integrität und die Muller-Zellen und beeinflusste die Zapfenzellfunktion [Liou et al., 2018].

In einem experimentellen Modell für die Anfälligkeit für oxidativen Stress (apoE -/- Mäuse, gefüttert mit sehr fetter Diät) verbesserte die Behandlung mit Safran (20 mg/kg/Tag für 20 Wochen) die glykämische Kontrolle und erhielt die Retinadicke [Doumouchtis et al., 2018].

Klinische Studien

In einer randomisierten Querschnittstudie an 25 AMD-Patienten verbesserte die orale Supplementation mit Safran (20 mg/Tag für 3 Monate) die Amplitude des fokalen Elektretinogramms (fERGs) (durchschnittliche Veränderung: 0,25 log μ V vs. -0,003 log μ V; $p < 0,01$) und senkte die fERG Schwelle (-0,26 log Einheiten vs. 0,0003 log Einheiten) [Falsini et al., 2010].

In einer longitudinalen Open-Label Interventionsstudie an 29 Patienten mit früher AMD verbesserte die orale Supplementation von Safran (20 mg/Tag) das durchschnittliche fERG in der Sensitivität der fokalen Region (18°) um 0,3 log Einheiten im Vergleich zu den Werten zu Studienbeginn ($p < 0,01$) und die durchschnittliche Sehschärfe um 2 Snellen-Linien im Vergleich zu den Werten bei Studienbeginn (0,75 zu 0,9; $p < 0,01$). Diese Veränderungen blieben über den Nachbeobachtungszeitraum stabil. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass bei früher AMD eine Safran-Supplementation Verbesserungen der Makulafunktionen ab Studienbeginn auslöst, die sich über eine langfristige Nachbeobachtung erstrecken [Piccardi et al., 2012].

In einer longitudinalen Studie mit 33 aufeinander folgenden Patienten mit einer Diagnose für bilaterale frühe AMD, die für CFH (rs1061170) und ARMS2 (rs10490924)-Polymorphismen gescreent wurden, verbesserte sich die fERG-abgeleitete (18°) Makula-Flacker-Amplitude und Sensitivität nach 3 Monaten oraler Safran-Supplementation (20 mg/Tag) signifikant. Diese Veränderungen blieben über den Nachbeobachtungszeitraum (6-12 Monate) stabil. Dies legt nahe, dass der Genotyp keinen Einfluss auf den therapeutischen Effekt von Safran hatte [Marangoni et al., 2013].

In einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie wurden 60 Patienten mit feuchter oder trockener AMD einer oralen Supplementation mit Safran (30 mg/Tag) oder mit Placebo zugewiesen. Nach 6 Monaten wurde keine statistisch signifikante Reduktion der

OCT-Ergebnisse zwischen den Gruppen mit trockener AMD beobachtet ($p=0,282$). Es gab jedoch eine statistisch signifikante Zunahme der ERG-Ergebnisse zwischen den Gruppen nach 3 Monaten Behandlung ($p=0,027$). Zusätzlich zeigte sich eine signifikante Senkung der OCT-Ergebnisse zwischen den Gruppen mit feuchter AMD beim Kontrollbesuch ($p=0,05$). Letztlich gab es eine signifikante Zunahme in den ERG-Befunden zwischen den Gruppen mit feuchter AMD 3 Monate nach Behandlung ($p=0,01$), aber diese Veränderung nahm 6 Monate nach der Behandlung ab ($p=0,213$). Es wurde daraus geschlossen, dass eine tägliche Supplementation mit 30 mg Safran für 6 Monate zu einer mittelfristigen signifikanten Verbesserung der Retinafunktion bei Patienten mit AMD führen kann [Lashay et al., 2016].

In einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Querschnittstudie mit milder/moderater AMD und einem Sehvermögen $>20/70$ Snellen-Äquivalent in mindestens einem Auge, wurde 100 Patienten eine orale Safran-Supplementation (20 mg/Tag) für 3 Monate oder Placebo für 3 Monate verabreicht, gefolgt von einem Cross-over für weitere 3 Monate. Die durchschnittliche BCVA verbesserte sich um 0,69 Buchstaben ($p=0,001$) und die durchschnittlich-gepoolte mfERG Latenz reduzierte sich mit Safran im Vergleich zu Placebo um 0,17 ms ($p=0,04$). Unter den Teilnehmern mit AREDS-Supplementation verbesserte sich die BCVA um 0,73 Buchstaben ($p=0,006$) und die durchschnittlich-gepoolte mfERG Response Dichte verbessert sich um 2,8% ($p=0,038$). Es gab keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Auftretens von Nebenwirkungen. In dieser Studie verbesserte die Safran-Supplementation die Sehfunktion bei Patienten mit AMD moderat, inklusive jenen, die AREDS-Supplementation einnahmen. Es wurde daraus geschlossen, dass aufgrund der chronischen Natur der AMD eine Langzeit-Supplementation besseren Nutzen erzielen könnte [Broadhead et al., 2019]. Alle Studien zeigten einen positiven Trend, die Unterschiede hinsichtlich der Wirksamkeit in den verschiedenen Studien können auf den chemischen Charakteristika des verwendeten Safrans beruhen: ein falsches Verhältnis zwischen den Crocinen reduziert ihre protektive Wirkung und hebt sie im Extremfall auf.

Sicherheit

Tägliche Dosen von 30 bis 400 mg, die in klinischen Studien verwendet wurden, zeigten keine Unterschiede hinsichtlich der Verträglichkeit im Vergleich zu Placebo. Nebenwirkungen inklusive Übelkeit, Erbrechen, Blutungen und Kopfschmerzen wurden bei Dosen ≥ 5 g berichtet.

Safran zeigte einige Effekte auf die Blut-Koagulation und Plättchen-Aggregation bei *in vitro* und *in vivo* Studien. In einer doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie erhielten 60 Studienteilnehmer 200 mg oder 400 mg Safran (1 Tablette pro Tag) für eine Woche oder Placebo. Die Safran-Supplementation hatte keinen Effekt auf den Fibrinogen-Plasmaspiegel, Faktor VII (als Koagulans), C- und S-Protein (als Antikoagulans), PT und PTT [Ayatollahi et al., 2014].

All diese Studien zeigten die Wichtigkeit von Safran-Supplementation sowohl im Tiermodell als auch bei AMD-Patienten und strichen das Potenzial und die Sicherheit für die diätetische Anwendung von Safran in der Behandlung der retinalen Degeneration und AMD [Bisti et al., 2014] oder hereditären Makuladystrophie hervor [Piccardi et al., 2019].

Kernaussagen

- Es besteht zunehmende Evidenz für kurz- und mittelfristig vorteilhafte funktionale Effekte von Safran bei AMD.
 - Diese Effekte sind vorwiegend auf fERG und BCVA zurückzuführen.
 - Die Effekte auf „harte“ Zeichen der AMD-Progression (Neovaskularisation, Drusen, Atrophie) wurden noch nicht evaluiert.
-

5.9 ANDERE NÄHRSTOFFE VON BEDEUTUNG UND AMD

5.9.1 Vitamin B

Vitamin B12 und Folsäure (Vitamin B9) fungieren während des Homozystein-Metabolismus als essenzielle Koenzyme. Es wurde nahegelegt, dass erhöhtes Serum-Homozystein sowie Folsäure- und Vitamin B12-Mangel ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer AMD vorher-sagen könnten [Gopinath et al., 2013]. Es wurde gezeigt, dass eine Behandlung mit Folsäure, Vita-min B6 (Pyridoxinhydrochlorid) und Vitamin B12 (Cyanocobalamin) die Homozystein-Spiegel senken konnten [Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration, 2005]. In der Women's Antioxidant and Folic Acid Cardiovascular Study (WAFACS) erhielten die Teilnehmerinnen randomisiert ent-weder eine Kombination von Folsäure (2,5 mg/Tag), Vitamin B6 (50 mg/Tag) und Vitamin B12 (1 mg/Tag) oder Placebo [Christen et al., 2009]. Nach einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 7,3 Jahren mit dieser Behandlung deutet die Studie darauf hin, dass jene, die der aktiven Behandlung zugewiesen waren, ein statistisch signifikant um 35% bis 40% geringeres Risiko hatten, eine AMD zu entwickeln. Die Autoren legen jedoch nahe, dass diese Ergebnisse mit Vor-sicht interpretiert werden sollten, da die AMD-Diagnose auf Eigenangaben beruhte, und dass Befunde in dieser Gruppe von Frauen mit erhöhtem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen nicht auf die Allgemeinbevölkerung umgelegt werden können. Weitere Untersuchungen sind gerechtfertigt, um den Einfluss der B-Vitamine auf das AMD-Risiko zu bestimmen [Krishnadev et al., 2010].

5.9.2 Hydroxytyrosol

In einer prospektiven, bevölkerungsbasierten Studie mit 6.734 Teilnehmern zwischen 58 und 69 Jahren (Melbourne Collaborative Cohort-Studie) war die Einnahme von Olivenöl (≥ 100 ml/Woche versus < 1 ml/Woche) zu Studienbeginn – nach Korrektur für Alter, Rauchen, Energie, Vitamin C und E, β -Carotin, Zink, Lutein, Zeaxanthin und Supplemente – mit einer reduzierten Prävalenz von später AMD über 13 Jahre assoziiert (OR=0,48; 95% CI: 0,22-1,04; P=0,03). Es gab keinen Zusammenhang mit der Prävalenz von früher oder intermediärer AMD [Chong et al., 2009]. In einer anderen prospektiven Studie mit 654 Teilnehmern aus der ALIENOR-Studie war regelmäßige Einnahme von Olivenöl signifikant mit einem reduzierten Risiko für späte AMD assoziiert (OR=0,44; 95% CI: 0,21-0,91), jedoch nicht mit früher AMD [Cougnaud-Grégoire et al., 2016].

Obwohl Olivenöl ca. 85% Ölsäure enthält, war in der ersten Studie weder die Einnahme einfach ungesättigter Fettsäuren noch von Ölsäure mit später AMD assoziiert. Daher wurde angenommen, dass andere nicht-Fett-Komponenten des Olivenöls zu diesem offensichtlich schützenden Effekt beitragen.

Hydroxytyrosol (3,4-Dihydroxyphenyl Ethanol) (HT) ist ein wesentliches Polyphenol des Olivenöls und hat bekannte zytoprotektive, nützliche Effekte [Echeverria et al., 2017]. Die anti-oxidativen Eigenschaften von HT sind mit seinem hohen Grad an Absorption und

Bioverfügbarkeit verknüpft. Der Effekt von HT auf RPE-Zellen, die oxidativem Stress durch Acrolein ausgesetzt waren, deutete darauf hin, dass Hydroxytyrosol die Translokation von Nrf2 zum Nukleus erhöhen konnte. Dies führte zu einer erhöhten Proteinexpression und zu anti-oxidativen Enzymen (inklusive Hämoxigenase-1, GSH-Reduktase, GSH-Peroxidase und Katalase). Diese Ergebnisse zeigen, dass HT zusätzlich zu seinen bereits bekannten direkten anti-oxidativen Eigenschaften zusätzlichen indirekten anti-oxidativen Schutz verleiht.

HT wird als eines der Polyphenole von Olivenöl Extra Vergine mit den stärksten anti-inflammatorischen Eigenschaften beschrieben. Zu diesen gehören das Unterbinden der Produktion von Stickoxid (NO) und PGE2, reduzierte Sekretion von pro-inflammatorischen Zytokinen und Chemokinen sowie eine geringere Genexpression der induzierbaren NO Synthase, IL-1, CXCL10/IP-10, Makrophagen Inflammationsprotein-1 (MIP-1), MMP-9 und PGE-2 Synthase.

Olivenblätter sind die reichhaltigste Quelle von Phenolkomponenten der Olive, und Olivenblattextrakt ist heute ein beliebtes Nahrungsergänzungsmittel, das entweder als Flüssigkeit oder in Kapselform eingenommen wird [De Bock et al., 2013]. Eine Studie zeigte, dass die regelmäßige Einnahme von 15 mg HT pro Tag die Parameter der Körperzusammensetzung veränderte. Weiters modulierte sie das anti-oxidative Profil und die Expression von Genen, die mit Inflammation und oxidativem Stress zusammenhängen [Colica et al., 2017]. Obwohl eine Studie zeigte, dass HT die Degeneration von retinalen Pigmentepithelzellen (ARPE-19), induziert durch oxidativen Stress, verhindern konnte [Zhu et al., 2010], gibt es derzeit keine veröffentlichte Information zum Effekt einer HT-Supplementation und AMD-Risiko.

Kernaussagen

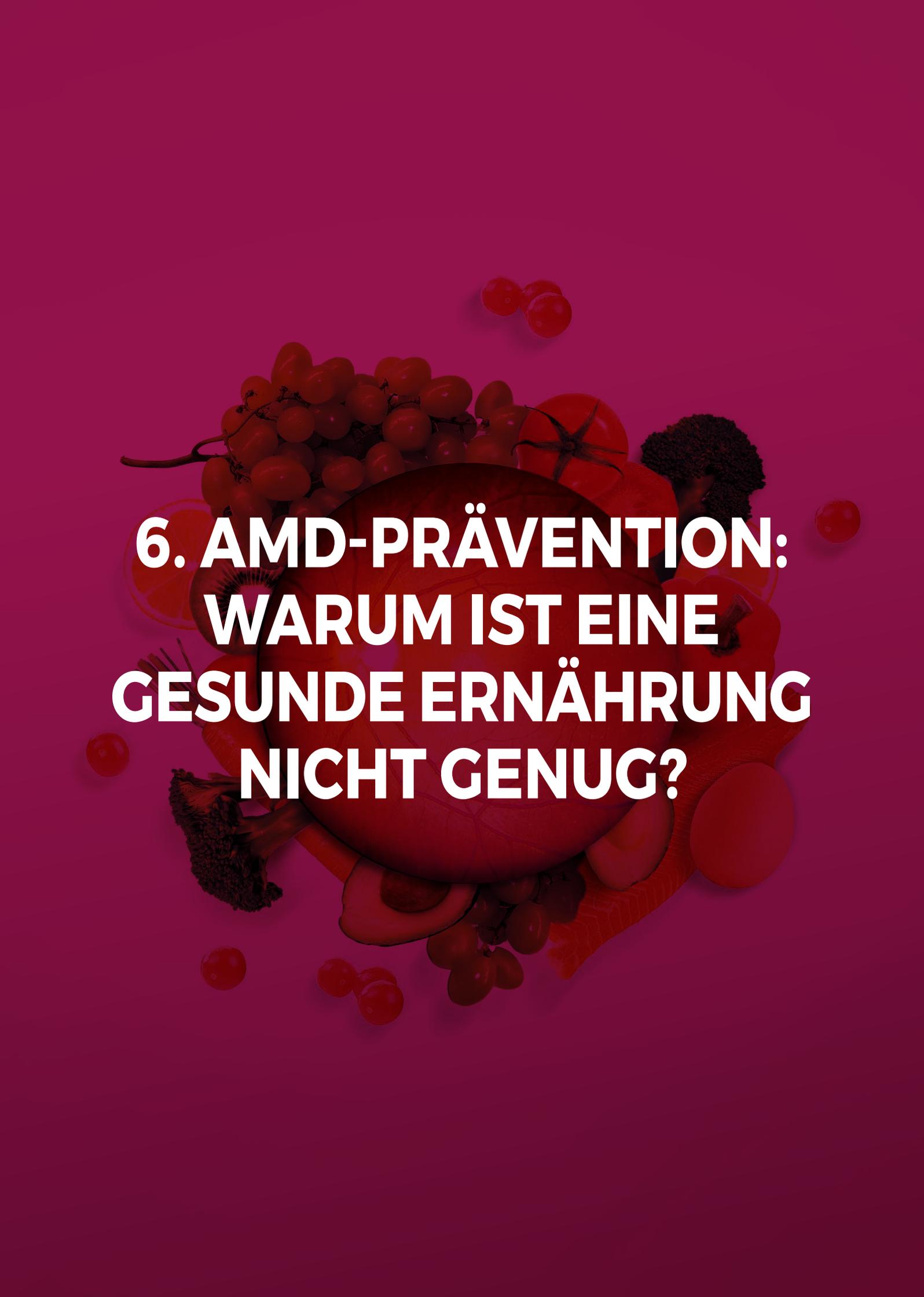
- Andere Nährstoffe inklusive Vitamin B und Hydroxytyrosol haben potenzielle Bedeutung in der Supplementation, um frühe AMD oder die Progression zu später AMD zu verhindern.

5.10 KOSTENEFFEKTIVITÄT VON AUGENSPEZIFISCHER ERNÄHRUNG BEI AMD

Die Kosten sind einer der wichtigsten Faktoren für Patienten, wenn sie ein Nahrungsergänzungsmittel in Betracht ziehen, da diese nicht von der Krankenkasse erstattet werden. Dies wurde in einer europäischen Umfrage bestätigt, die 10 Jahre nach der Publikation der ersten AREDS-Studie durchgeführt wurde, um die Meinung von Ophthalmologen zur Anwendung von Mikronährstoff-Nahrungsergänzung zu evaluieren. Nahrungsergänzung (besonders die AREDS- und AREDS-2-Dosierungen) wurde von vielen Ophthalmologen als Teil des Routine-Managements von AMD betrachtet. Patienten lehnten Nahrungsergänzungsmittel selten ab (im Durchschnitt 14% im frühen/intermediären Stadium, 13% im Stadium der geografischen Atrophie, 11% im neovaskulären Stadium), aber die Kosten wurden als ein Faktor identifiziert, der die Compliance verschlechterte [Aslam et al., 2014].

Eine rezente Kosteneffizienzanalyse in Großbritannien zeigte, dass die Intervention mit AREDS-Supplementen vermutlich eine dominierende kosteneffektive Strategie bei Kategorie 4a-Patienten mit Neovaskularisation in einem Auge ist. Für AREDS-Kategorie 4 mit Neovaskularisation ist im Vergleich zu keiner Intervention die AREDS-Supplementation effektiver (10,59 vs. 10,43 qualitätsbereinigte Lebensjahre [QALYs]) und über die Lebenszeit des Patienten weniger teuer (£52.074 vs. 54.900). Über die Lebenszeit des Patienten bedeutet dies eine kostennegative aber dennoch nutzenbringende Intervention, die sich durch durchschnittlich 7,67 (niedrigere Kosten) weniger anti-VEGF-Injektionen in der behandelten Gruppe im Vergleich zu jenen, die keine Supplementationen einnahmen, ergibt. Bei Patienten mit bilateral intermediärer AMD (AREDS-Kategorie 3), betrug das inkrementelle Kosteneffektivitätsverhältnis (ICER) £30.197 versus gängige Behandlungspraxis, d.h. gerade über der Schwelle (£20.000 - 30.000) pro QALY, was oft als Betrag betrachtet wird, den das National Health Service in Großbritannien bereit ist zu bezahlen [Lee et al., 2018].

Daher hängt die Empfehlung, AREDS-Supplementierung für Kategorie 3-Patienten öffentlich zu finanzieren, vom Zahlungswillen des Gesundheitssystems ab. Im Gegensatz dazu ist Einführung von AREDS-Supplementation für AREDS-Kategorie 4-Patienten sowohl kostensparend als auch effektiver als nicht zu supplementieren und sollte daher in der öffentlichen Gesundheitspolitik in Betracht gezogen werden [Lee et al., 2018].

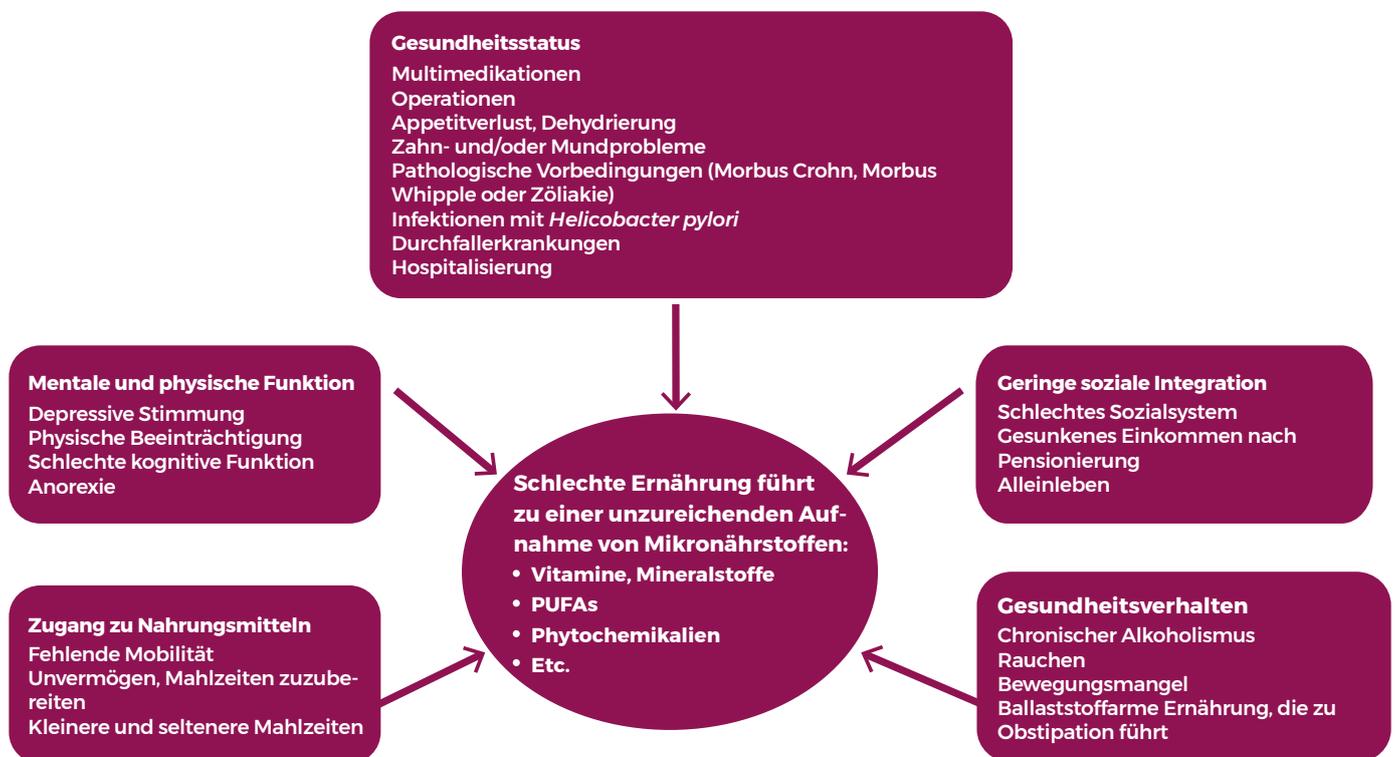


**6. AMD-PRÄVENTION:
WARUM IST EINE
GESUNDE ERNÄHRUNG
NICHT GENUG?**

Eine Ernährungsweise mit verschiedensten gesunden Nahrungsmitteln kann optimal sein, um das AMD-Risiko zu reduzieren [Chiu et al., 2017]. Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass eine gesunde Ernährung, die reich an grünem Blattgemüse und Fisch ist, das AMD-Risiko senken kann. Wenn ein Patient nicht genug dieser Nahrungsmittel in seinen Speiseplan einbauen kann, können Supplemente, welche die Schlüsselbestandteile dieser Lebensmittel beinhalten (Antioxidantien, Carotinoide und Omega-3 Fettsäuren), hilfreich sein. Wenn bei einem Patienten eine intermediäre AMD in einem oder beiden Augen diagnostiziert wurde, können AREDS-typische Supplemente mit Lutein und Zeaxanthin gemeinsam mit einem gesunden Lebensstil verordnet werden [Sobrin & Seddon, 2014].

Eine Studie, die darauf abzielte, die Anwendung von Nahrungsergänzung über 10 Jahre bei Teilnehmern mit und ohne AMD zu vergleichen, zeigte, dass Patienten mit AMD ihren Fisch-, Obst- und Gemüsekonsum und die Gesamtqualität ihrer Ernährung über einen Beobachtungszeitraum von 10 Jahren nicht nennenswert erhöhten. Die Adhärenz zu Ernährungsempfehlungen unter älteren Erwachsenen mit AMD war gering. Die Einnahme von anti-oxidativen Supplementen erhöhte sich jedoch signifikant bei jenen mit später AMD [Gopinath et al., 2015]. Wie in **Abbildung 14** zusammengefasst gibt es viele verschiedene Gründe, warum Ernährung alleine nicht ausreicht, um das AMD-Risiko zu senken.

Abbildung 14: Verschiedene Faktoren für eine geringe Versorgung mit essenziellen Nährstoffen und für mögliche Mangelernährung bei Erwachsenen

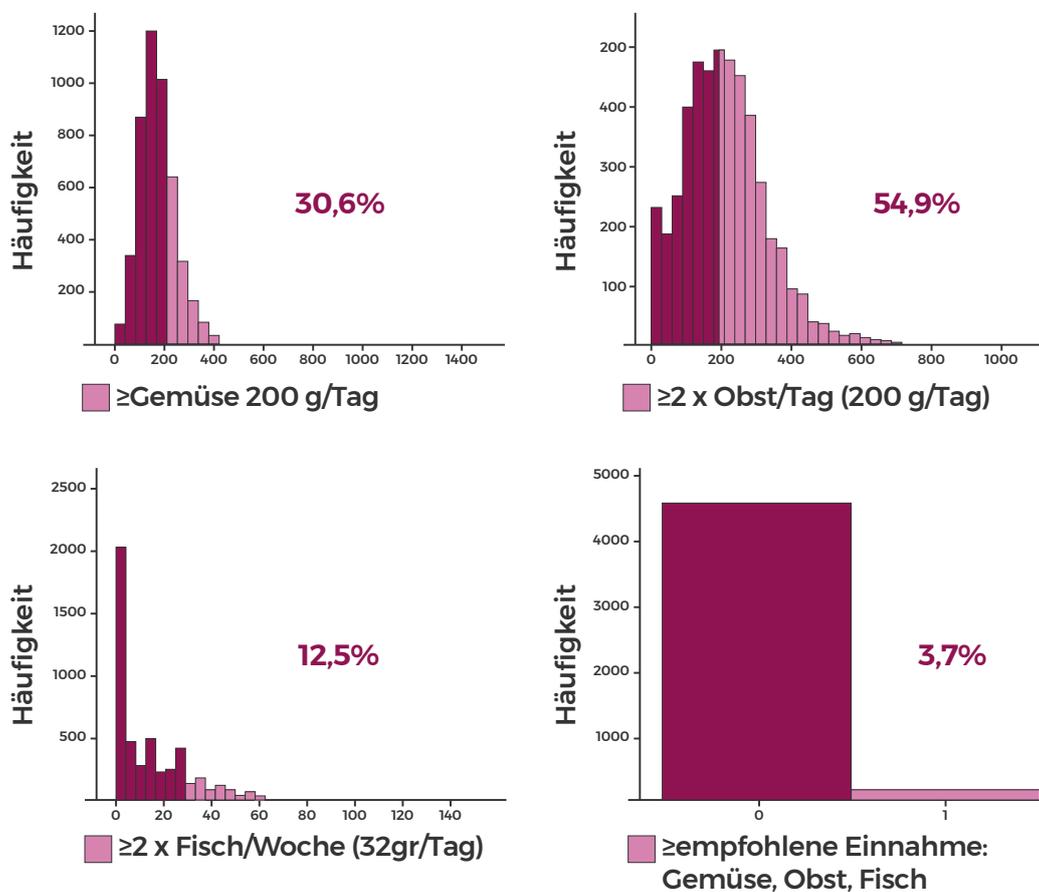


adaptiert nach Mohajeri et al., 2015

Unter jenen 4.202 Teilnehmern der Rotterdam-Studie im Alter von ≥ 55 Jahren und ohne AMD zu Studienbeginn entwickelten 754 Patienten nach einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 9,1 Jahren eine AMD. Die Einnahme der empfohlenen Mengen von Gemüse (≥ 200 g/Tag), Obst (2 x/Tag) und Fisch (2 x/Woche) betrug 30,6%, 54,9% beziehungsweise 12,5% (Abbildung 15). Die Einnahme der empfohlenen Menge aller 3 Lebensmittelgruppen betrug jedoch nur 3,7% und die Adhärenz zu diesem Schema zeigte eine Risikoreduktion für die Entwicklung einer AMD mit einem Risikoquotienten von 0,58 (95% CI: 0,36-0,93) [de Koning-Backus et al., 2019].

Abbildung 15: Mangelnde Adhärenz zur empfohlenen Ernährung (Rotterdam-Studie)

Ernährung - wer befolgt die Leitlinien?



Ein Großteil der Gesamtbevölkerung ist unzureichend mit verschiedenen Vitaminen versorgt, selbst in industrialisierten Ländern (Tabelle 18). Vor allem ältere Populationen, besonders jene, die in institutionalisiertem Wohnraum leben, weisen ein höheres Risiko auf, unzureichende Mengen an essenziellen Mikronährstoffen zu erhalten [Mohajeri et al., 2015]. Wie von Mohajeri et al. überprüft, zeigen die NHANES Daten von 2003 bis 2008, dass die Einnahme von Vitamin A, C, E und K sowie Folsäure in einem bedeutenden Teil der älteren US-Bevölkerung niedrig ist. In Deutschland scheinen Vitamin D und Folsäure die kritischsten Vitamine bei Menschen zwischen 65 und 80 Jahren zu sein, gefolgt von den Vitaminen E und C, und zwar bei

älteren Menschen sowohl in institutionalisiertem als auch in Gemeinschaftswohnraum. Der European Nutrition and Health Survey berichtete auch, dass die durchschnittliche Einnahme von Vitamin D und Folsäure in den meisten Ländern unter den empfohlenen Mengen liegt, während rund die Hälfte der Länder eine durchschnittliche Einnahme von Vitamin E und C unterhalb der Empfehlungen aufweist [Elmadfa et al., 2009]. Die Situation in den USA und in Europa ist recht unterschiedlich, da in den USA die nährstoffarme Ernährung zum Teil durch Nahrungsmittelanreicherung und den Einsatz von Nahrungsergänzungsmitteln kompensiert wird. Dies ist in den meisten europäischen Ländern nicht der Fall. Die NHANES 1999-2000 berichtete, dass mehr als 35% der Menschen im Alter von ≥ 60 Jahren in den USA regelmäßig Mikronährstoffsupplementationen einnehmen. Im Vergleich dazu nahmen ca. 3% der älteren Bevölkerung in Deutschland Supplemente ein. Das Risiko für eine Nährstoffaufnahme unter dem geschätzten durchschnittlichen Bedarf (EAR) ist bei älteren Personen, die regelmäßig Supplemente eines oder mehrerer Mikronährstoffe einnahmen, vier Mal geringer [Sebastian et al., 2007]. Bei älteren Männern (Alter ≥ 70 Jahre) sank die Prävalenz der geringer als empfohlenen Aufnahme von Vitamin A, E und Folsäure mit der Einnahme von Supplementen von 53% auf 4%, von 93% auf 14% beziehungsweise von 75% auf 7% [Sebastian et al., 2007]. Daher kann man erwarten, dass ein signifikanter Anteil der Senioren ein Risiko für mehrfache Unterversorgung mit Mikronährstoffen aufweist.

Tabelle 18: Nährstoffeinnahme durch Nahrungsmittel bei nicht-institutionalisierten US-Individuen (nicht supplementiert)

	EAR	% unter EAR	
		Alter 51-70 Jahre	Alter ≥ 70 Jahre
Männer			
Vitamin A	601 (RAE)	53%	53%
Vitamin B6	1,4 mg	17%	34%
Vitamin B12	2,0 μ g	4%	10%
Vitamin C	75 mg	43%	48%
Vitamin E	12 mg (α -Tocopherol)	90%	93%
Zink	9,4 mg	26%	43%
Frauen			
Vitamin A	500 (RAE)	51%	47%
Vitamin B6	1,3 mg	48%	49%
Vitamin B12	2,0 μ g	10%	25%
Vitamin C	60 mg	39%	37%
Vitamin E	12 mg (α -Tocopherol)	>97%	>97%
Zink	6,8 mg	25%	45%

Daten aus dem US Department of Agriculture (1994-1996) (Sebastian et al., 2007)
 EAR: Estimated Average Requirement (geschätzter durchschnittlicher Bedarf); RAE: Retinolaktivitätsäquivalent

Es gibt weitere Gründe, warum die Ernährung alleine nicht ausreicht, um AMD vorzubeugen. Die ältere Bevölkerung über einem Alter von 60-65 Jahren zeigt ein höheres Risiko dafür, Ernährungsstörungen zu entwickeln, die durch den Alterungsprozess zusammen mit einer Reihe physiologischer, biochemischer und psychologischer Veränderung verursacht werden. Diese wiederum verändern die individuelle physische Aktivität sowie das generelle Verhalten, Ernährungsgewohnheiten und soziale Interaktionen [Mocchegiani et al., 2013]. Ältere Personen tendieren dazu, weniger in der Lage zu sein, ihre Mahlzeiten selbst zuzubereiten, was in einer geringeren Lebensmittelaufnahme resultiert. Daher könnten ältere Erwachsene ein erhöhtes Risiko für Nährstoffunterversorgung und Mangelernährung haben, die auf niedrigerer Energiezufuhr, fehlender Vielfalt bei den konsumierten Lebensmitteln, Schwierigkeiten beim Kauen und Schlucken, sensorischen Verlusten und relevanten Komorbiditäten beruhen. Zum Beispiel ist Vitamin B12-Mangel unter älteren Erwachsenen (≥ 65 Jahre) hochprävalent. Dies ist nicht nur ein Resultat von schlechter Ernährung, sondern auch von verringerter Absorption bedingt durch das Alter [Rautiainen et al., 2016].

Chronische schlechte Auswahl von Nahrungsmitteln kann unabhängig vom Alter und demographischen Charakteristika zu einer Unterversorgung mit und einem Mangel an Mikronährstoffen führen [Rautiainen et al., 2016]. Wenn man ein besonderes Lebensmittel als Quelle für einen bestimmten Nährstoff betrachtet, spielt die Bioverfügbarkeit eine wichtige Rolle. Sie ist jedoch schwer einzuschätzen, wenn Informationen über Faktoren, die sie erhöhen oder vermindern, sowie über die chemische und bindende Form des Nährstoffs nicht verfügbar sind. Die orale Bioverfügbarkeit einer gesundheitsfördernden diätetischen Komponente (Nutrazeutikum) kann durch verschiedene physiochemische und physiologische Phänomene limitiert werden: Herauslösen aus Lebensmittelmatrizen, Löslichkeit in den gastrointestinalen Flüssigkeiten, Interaktion mit gastrointestinalen Komponenten, chemischer Abbau oder Metabolismus und die Epithelzellpermeabilität [McClements et al., 2015]. Die Aufnahme eines Lebensmittels mit seinen vielen Bestandteilen kann die Bioverfügbarkeit und den Nährwert eines anderen Lebensmittels oder Nährstoffes beeinflussen, und die Vorteile einer Nährstoffaufnahme kann auch mit dem Gesundheitsstatus variieren [Chiu et al., 2017].

Daher kann es für manche Personen schwierig sein, die adäquaten Spiegel von Antioxidantien und anderen essenziellen Nährstoffen durch die Ernährung alleine zu erzielen. In solchen Fällen könnte es von Vorteil sein, bestimmte Nährstoffe durch Supplementation zu ergänzen. Evidenz, die den Einsatz von Supplementation bei der AMD unterstützt, kommt primär aus der ARED-Studie, die zeigte, dass eine Supplementation mit hoher Dosierung von Vitamin C, Vitamin E, β -Carotin und Zink die Progression zu fortgeschrittener AMD in Populationen mit intermediärer oder fortgeschrittener AMD in einem Auge um 25% senken konnte [Lawrenson & Evans, 2013]. Die AREDS-Formulierung enthält wesentlich höhere Konzentrationen von Vitaminen und Mineralstoffen, als die empfohlene tägliche Aufnahmemenge. Die Dosis von Vitamin C (500 mg) in der Formulierung ist etwa das Fünffache dessen, was die Allgemeinbevölkerung durch die Nahrung alleine aufnimmt. Die Dosierung von 400 IU von Vitamin E ist etwa das 13-fache der RDA und die Dosierung von Zink als Zinkoxid beträgt etwa das Fünffache der RDA. Diese Mengen an Zink und Vitamin C und E können generell nur durch Supplementation erreicht werden. Die Menge an Lebensmitteln, die man essen müsste, um die AREDS-Mengen an Nährstoffen zu erreichen, ist in **Abbildung 16** dargestellt.

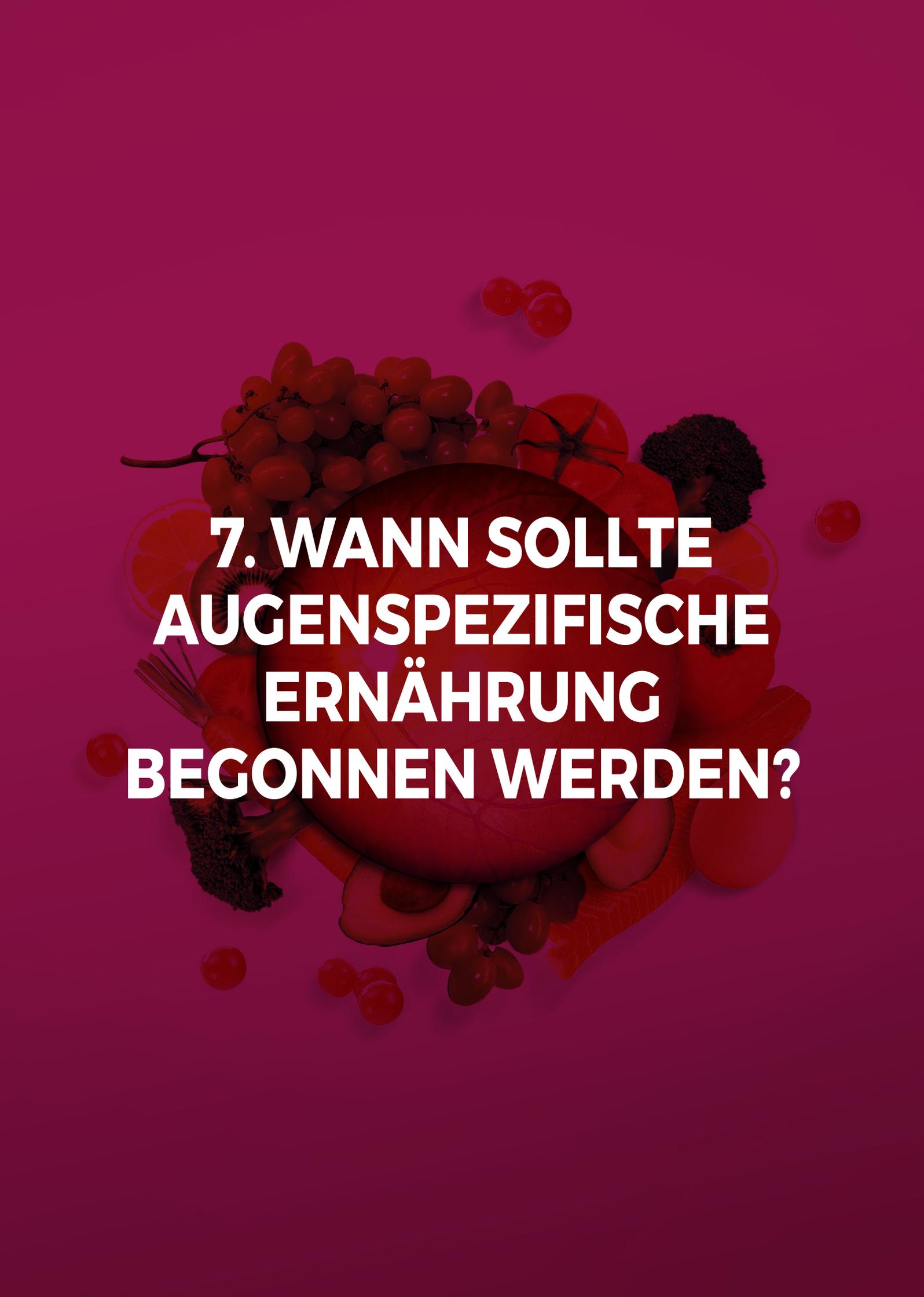
Abbildung 16: Menge der Nahrungsmittel, um die AREDS-Nährstoffmengen zu erreichen

AREDS2-Formel-Supplementierung vs. Lebensmittel

Nährstoffe	UK Kennzeichnung Nährstoff-Referenz-Wert (NRV)	AREDS2-Formulierung (mg/Tag)	Unterschied zur Empfehlung	Diätetisches Äquivalent der AREDS2-Formulierung
Vitamin C	80 mg	500 mg	420 mg	8 Orangen 
Vitamin E	12 mg	400 IU (äquivalent zu 268 mg)	256 mg	45 Esslöffel Sonnenblumenkerne 
Zink	10 mg	80 mg	70 mg	14 Rumpsteaks 
Kupfer	1 mg	2 mg	1 mg	200 Muscheln 
Lutein	Kein NRV	10 mg	10 mg	1 Portion Spinat 
Zeaxanthin	Kein NRV	2 mg	2 mg	1 oranger Paprika 

Kernaussagen

- Eine Ernährung mit verschiedenen gesunden Lebensmitteln kann für die Reduktion des AMD-Risikos optimal sein.
- Die Adhärenz zu Ernährungsempfehlungen ist bei älteren Erwachsenen mit AMD gering, sie liegt bei ca. 4%.
- Adäquate Spiegel von Antioxidantien und anderen essenziellen Nährstoffen nur durch die Ernährung allein zu erzielen kann für manche Personen schwierig sein.
- Es kann von Vorteil sein, bei manchen Menschen bestimmte Nährstoffe mittels Supplementation zu ergänzen.
- Die empfohlene Formulierung (AREDS) enthält wesentlich höhere Konzentrationen von Vitaminen und Mineralstoffen, als die empfohlene Tagesdosis.



**7. WANN SOLLTE
AUGENSPEZIFISCHE
ERNÄHRUNG
BEGONNEN WERDEN?**

Heutzutage werden Nahrungsergänzungsmittel breit als Strategie zur AMD-Prävention und Behandlung vermarktet und es ist sehr wenig verlässliche Information verfügbar, um die Öffentlichkeit in ihrer Entscheidung anzuleiten, ob sie diese Supplementation einnehmen sollte oder nicht [Lawrenson & Evans, 2013].

Bressler et al. schätzten, dass 300.000 oder mehr Fälle von fortgeschrittener AMD über einen Zeitraum von 5 Jahren in den USA vermieden werden könnten, wenn alle geeigneten Patienten Vitaminsupplemente mit Antioxidantien und Zink einnehmen würden [Bressler et al., 2003, Lee et al., 2018].

Es gibt zwei Kernfragen: Sollte die Allgemeinbevölkerung anti-oxidative Supplemente einnehmen, um das Risiko zu reduzieren, später im Leben eine AMD zu entwickeln (Primärprävention), oder sollten Personen mit AMD eine Supplementation mit Antioxidantien einnehmen, um die Progression der Erkrankung zu verlangsamen (Sekundärprävention)? [Evans & Lawrenson, 2014].

Für die Mehrheit stimmte – basierend auf den Ergebnissen der AREDS – die Art der empfohlenen Supplementation nicht mit der gegenwärtig besten Evidenz überein [Lawrenson & Evans, 2013]. Evidenz, die den Einsatz von Supplementation bei AMD unterstützt, kommt primär aus der AREDS-Untersuchung [AREDS, 2001]. Sie zeigte, dass eine Supplementation mit hohen Dosierungen von Vitamin C, Vitamin E, β -Carotin und Zink die Progression zu fortgeschrittener AMD in Populationen mit intermediärer oder fortgeschrittener AMD in einem Auge um 25% senken konnte.

Laut einem Review von Evans et al., können Menschen mit AMD von einer Supplementation mit anti-oxidativen Vitaminen profitieren. Es gibt jedoch derzeit keine Evidenz aus randomisierten Interventionsstudien, die den Einsatz von Nährstoffsupplementationen zur Primärprävention oder zur Verlangsamung der Progression bei Patienten mit früher AMD unterstützen [Evans & Lawrenson, 2014; Lawrenson & Evans, 2013]. Bei Populationen mit höherem Risiko für eine Progression zur fortgeschrittenen Erkrankung wurde aber gezeigt, dass der Einsatz von Supplementationen mit hochdosierten anti-oxidativen Vitaminen und Zink einen protektiven Effekt hat [Evans & Lawrenson, 2014].

In einer Querschnittstudie der gängigen Praxis bei Spezialisten für Augenheilkunde in Großbritannien (hauptsächlich Optiker) im Jahr 2012, wurden die Teilnehmer gefragt, welchen Rat sie ihren Patienten hinsichtlich des AMD-Risikos gaben [Lawrenson & Evans, 2013]. Die Ergebnisse wiesen darauf hin, dass die Wahrscheinlichkeit dafür, einem Patienten zur Einnahme eines Nahrungsergänzungsmittels zu raten, von seinem Progressionsrisiko zu fortgeschrittener AMD abhängt.

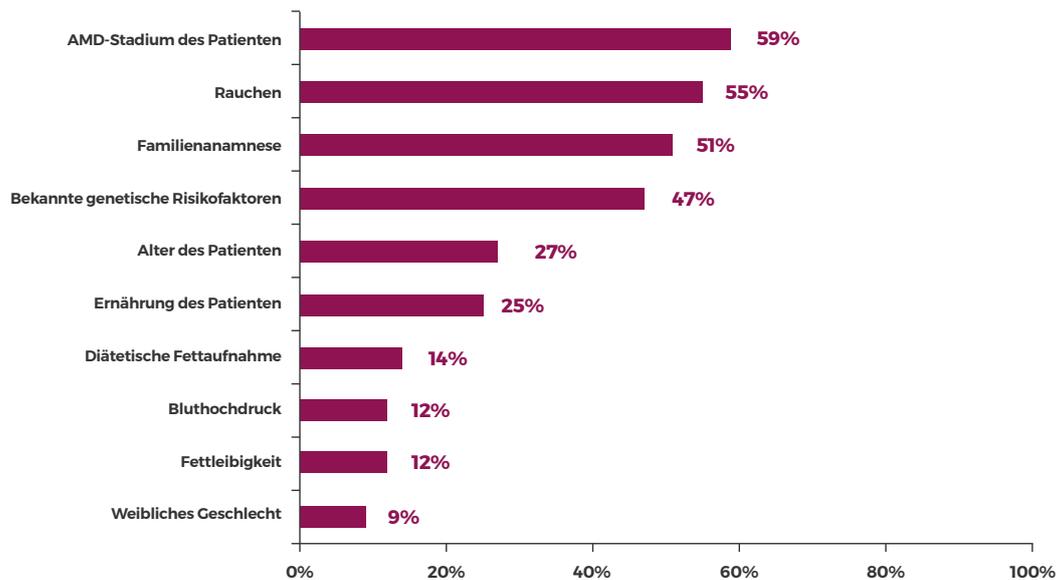
- 93% empfahlen eine Supplementation bei 65 Jahre alten Patienten mit fortgeschrittener AMD in einem Auge und früher AMD im anderen,
- 45% empfahlen eine Supplementation bei 75 Jahre alten Patienten mit fortgeschrittener AMD in beiden Augen,
- 34% der praktischen Ärzte empfahlen die Einnahme bei 55 Jahre alten Patienten ohne Hinweis auf AMD aber mit einem oder mehreren von AMD betroffenen Elternteilen und/oder Geschwistern.

Supplemente mit Makula-Carotinoiden oder Makula-Carotinoiden+Vitaminen waren die am häufigsten empfohlenen Formulierungen (ca. 60%, egal welches Risiko). Omega-3 Fettsäuren wurden bei 20-25% der Patienten dem jeweiligen Risiko entsprechend empfohlen und die AREDS-Formulierung bei 15-25%. Dennoch scheint es, dass Ophthalmologen im Vergleich zu den Optikern weniger wahrscheinlich eine Supplementation zur Primärprävention empfahlen (nur 9,6% der Teilnehmer, die eine Supplementation für Patienten mit Risiko aufgrund der Familienanamnese, eine AMD zu entwickeln, empfahlen versus 34,6% der Optiker, $P=0,0061$). Die AREDS-Formulierung war die meistempfohlene Supplementation der Ophthalmologen.

In einer anderen Studie wurde vorgeschlagen, dass der Zeitpunkt der verschiedenen Supplementationen wichtig sein könnte. Eine Ernährung, die reich an Omega-3 Fettsäuren ist, oder eine Omega-3 Fettsäuren-Supplementation ohne AREDS-Supplementation könnte protektiver gegen die Progression der frühen AMD sein, wenn sie in den frühesten Stadien der AMD begonnen wird. Hingegen ist eine Kombination mit der AREDS-Formulierung protektiv hinsichtlich der Progression zu fortgeschrittener AMD [Chiu et al., 2009].

Eine europäische Umfrage (Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien, Großbritannien, Belgien und Portugal) wurde 2014 unter Allgemeinophthalmologen und Retinaspezialisten durchgeführt, um den Einsatz von Supplementation mit Mikronährstoffen zu ermitteln. Diese Ärzte wurden ausgewählt, da sie zumindest 40 AMD-Patienten im Monat betreuten, und zumindest 4 Mal im Monat Nahrungsergänzungsmittel verschrieben. Sie sind daher nicht repräsentativ für Ophthalmologen im Allgemeinen. Mit einem Nahrungsergänzungsmittel wurde am häufigsten begonnen, wenn eine Diagnose früher oder intermediärer AMD bestätigt wurde (46% der Patienten), gefolgt von neovaskulärer AMD (18% der Patienten) und geografischer AMD (13%). Bei nur 3% der Patienten wurde eine Nährstoffsupplementation initiiert, wenn eine anti-VEGF-Behandlung begonnen wurde. Die häufigsten Risikofaktoren für den Beginn einer Behandlung mit Nahrungsergänzungsmitteln waren das AMD-Stadium, Rauchen, Familienanamnese und bekannte genetische Risikofaktoren (Abbildung 17). Das Alter der Patienten und die Ernährung waren ebenfalls wichtige Faktoren [Aslam et al., 2014].

Abbildung 17: Bedeutende Risikofaktoren für den Beginn einer Nährstoffsupplementation



adaptiert nach Aslam et al., 2014

Die medizinische Bedeutung der Nahrungsergänzungsmittel war in allen Stadien der Erkrankung wichtig, sie war aber bei früher/intermediärer Erkrankung am größten, mit 78% (relative große und sehr große medizinische Bedeutung) versus 58% bei neovaskulärer AMD und 59% bei geografischer Atrophie. In den verschiedenen Ländern wurden relativ ähnliche Meinungen beobachtet [Aslam et al., 2014].

Ophthalmologen waren generell der Meinung, dass Nahrungsergänzungsmittel wirksam beim Verlangsamen der Progression im frühen/intermediären AMD-Stadium sind. Die Erwartungen hinsichtlich der Unterbrechung der Erkrankungsprogression und der Reduktion von Läsionen oder Schäden waren geringer, vor allem im geografischen und neovaskulären Stadium.

Nahrungsergänzungsmittel wurden als vorteilhaft hinsichtlich symptomatischer Effekte vor allem auf die Sehschärfe (62% der Patienten), das Kontrastsehen (58%) und die Blendung (31%) erachtet. Es wurde erwartet, dass sie einen positiven Effekt auf beide Augen haben, besonders im frühen/intermediären Stadium der Erkrankung.

In dieser Studie gab es ein breites Spektrum von Meinungen bezüglich der wichtigsten Bestandteile von Nahrungsergänzungsmitteln. Die wichtigsten Komponenten waren Lutein (77%), Omega-3 (72%) und Zeaxanthin (68%). Aus der Liste aller Inhaltsstoffe wurden Lutein, Omega-3, Zeaxanthin, Zink und Vitamin E von mehr als 50% der Ophthalmologen als sehr wichtig eingestuft. Resveratrol wurde von 26% der Ophthalmologen als sehr wichtige Komponente erachtet. In Italien sehen Ophthalmologen Supplementation mit Anthocyanen (Heidelbeeren) (54% versus 13-25% in anderen Ländern), Resveratrol (56,7% versus 15-28%), Vitamin E (83,3% versus 33-53%), Vitamin C (73% versus 27-59%) und β -Carotin (70% versus 31-47%) als sehr wichtig an. In Frankreich erachteten 34,4% der Ophthalmologen Vitamin D als sehr wichtig (versus 3 bis 15% in anderen Ländern [Aslam et al., 2014]).

Obwohl die meisten okulären Nahrungsergänzungen noch nicht für den Einsatz bei AMD validiert sind, zeigte diese Studie, dass Mikronährstoffe für einen beachtlichen Anteil der Ophthalmologen bereits Teil des täglichen AMD-Managements sind. Ophthalmologen scheinen in ihren Erwartungen an die Effekte der Nahrungsergänzungsmittel pragmatisch zu sein. Dabei ist das Verlangsamen der Progression in frühen Erkrankungsstadien die stärkste Erwartung, obwohl mehr als die Hälfte erwartete, eine Verlangsamung der Progression im Stadium der geografischen Atrophie zu sehen.

Kernaussagen

- Eine signifikante Anzahl an Fällen von fortgeschrittener AMD könnte vermieden werden, wenn alle geeigneten Patienten Vitaminsupplemente mit Antioxidantien plus Zink einnehmen.
- Mikronährstoffe sind für die meisten Ophthalmologen Teil des täglichen AMD-Managements.
- Supplemente, die Makula-Carotinoide oder Makula-Carotinoide+Vitamine enthalten, sind in der Beratung durch Ophthalmologen vermutlich die am häufigsten empfohlenen Formulierungen, gefolgt von Omega-3 Fettsäuren.
- Der Rat, ein Nahrungsergänzungsmittel zu nehmen, hängt vom Risiko einer Progression zu fortgeschrittener AMD und den Ernährungsgewohnheiten der Patienten ab.
- Die medizinische Bedeutung von Nahrungsergänzungsmitteln scheint für Ophthalmologen bei einer frühen/intermediären Erkrankung größer zu sein als bei später AMD.



**8. EUROPÄISCHE
EMPFEHLUNGEN
UND BESTIMMUNGEN
FÜR NAHRUNGS-
ERGÄNZUNGSMITTEL:
SICHERHEITSASPEKTE**

8.1 EUROPÄISCHE BESTIMMUNGEN FÜR NAHRUNG- ERGÄNZUNGSMITTEL

Nahrungsergänzungsmittel sind konzentrierte Quellen von Vitaminen, Mineralstoffen und/oder anderen Substanzen (wie Aminosäuren, essenziellen Fettsäuren, Ballaststoffen und verschiedenen Pflanzen- und Kräuterextrakten), die als Pillen, Tabletten oder in anderen Dosierungsformen verkauft werden [EFSA, 2017].

Die Europäische Kommission hat harmonisierte Regeln erstellt, die helfen sollen, zu gewährleisten, dass Nahrungsergänzungsmittel sicher und richtig gekennzeichnet sind. In der EU werden Nahrungsergänzungsmittel als Lebensmittel reglementiert, und die Gesetzgebung fokussiert auf Vitamine und Mineralstoffe, die als Inhaltsstoffe für Nahrungsergänzungsmittel eingesetzt werden. Die wichtigste EU-Rechtsvorschrift ist die Richtlinie 2002/46/EC, die für Nahrungsergänzungsmittel mit Vitaminen und Mineralstoffen gilt. Die Richtlinie legt Kennzeichnungsanforderungen fest und verlangt, dass EU-weit Maximal- und Minimalmengen für jedes Vitamin und jeden Mineralstoff, die einem Nahrungsergänzungsmittel beigefügt werden, festgelegt werden. Da die exzessive Einnahme von Vitaminen und Mineralstoffen zu Nebenwirkungen führen kann, sorgt die Richtlinie dafür, dass maximale Mengen von Vitaminen und Mineralstoffen festgelegt werden, die Nahrungsergänzungsmitteln beigefügt werden.

Referenzmengen von Vitaminen und Mineralstoffen

Diätetische Aufnahmemengen (DRIs) sind dazu vorgesehen, Personen zu helfen, ihre Gesundheit zu verbessern, Krankheiten vorzubeugen und zu vermeiden, zu viel von einem Nährstoff einzunehmen. Die DRIs beinhalten 4 Nährstoff-basierte Referenzwerte: geschätzter durchschnittlicher Bedarf (estimated average requirement, EAR), empfohlene Tagesdosis (recommended dietary allowance, RDA), ausreichende Zufuhr (adequate intake, AI) und die zulässige Höchstdosis (tolerable upper intake level, UL). Der EAR ist definiert als die durchschnittliche tägliche Nährstoffaufnahme, die geschätzt den Bedarf der Hälfte der gesunden Personen in einem bestimmten Lebensstadium und einer Geschlechtsgruppe deckt. Die RDA repräsentiert die durchschnittliche tägliche Nährstoffaufnahme, die ausreicht, um den Nährstoffbedarf von fast allen (97-98%) gesunden Personen in einem bestimmten Lebensstadium und einer Geschlechtsgruppe zu decken. Wenn eine RDA nicht bestimmt werden kann, wird eine AI geschätzt, die die empfohlene Tagesdosis basierend auf beobachteten oder experimentell festgelegten Nahrungen oder Schätzungen der Nährstoffaufnahme einer Gruppe (oder von Gruppen) offensichtlich gesunder Menschen festlegt, die als adäquat angenommen wird [Aranceta & Perez-Rodrigo, 2012].

Essenzielle Fettsäuren

Gemäß der Europäischen Behörde für Nahrungsmittelsicherheit (European Food Safety Authority, EFSA) 2010, scheint eine EPA+DHA-Aufnahme von 250 mg/Tag ausreichend zur Primärprävention bei gesunden Menschen zu sein. Deshalb und unter Berücksichtigung, dass verfügbare Daten nicht ausreichen, um einen EAR festzulegen, wurde eine ausreichende Zufuhr von 250 mg für EPA+DHA für Erwachsene basierend auf kardiovaskulären Überlegungen vorgeschlagen [EFSA, 2010].

Gemäß der Ernährungs- und Landwirtschaftsorganisation (Food and Agriculture Organization, FAO) 2008, kann die Gesamtaufnahmemenge von n-3 Fettsäuren (ALA, EPA und DHA) zwischen 0,5 und 2% der gesamten Energie (% E) liegen, während der diätetische Mindestbedarf an ALA (>0,5% E) Mangelsymptomen bei Erwachsenen vorbeugt. Der höhere Wert von 2% E beinhaltet die Empfehlung für ALA. Langkettige n-3 PUFAs (AMDR für EPA und DHA 250 mg-2000 mg) können Teil einer gesunden Ernährung sein. Während ALA spezielle Eigenschaften haben kann, gibt es Evidenz, dass die langkettigen n-3 PUFAs zu einer Prävention von CHD und möglicherweise anderen degenerativen Erkrankungen im Zusammenhang mit der Alterung beitragen können. Für erwachsene Männer und nicht-schwangere/nicht-stillende erwachsene Frauen werden 250 mg/Tag EPA+DHA empfohlen. Da es weder ausreichende Evidenz für eine bestimmte Mindestaufnahme von EPA noch von DHA gibt, sollten beide konsumiert werden.

Der obere Wert des verträglichen Makronährstoffverteilungsbereichs (upper value of acceptable macronutrient distribution range, U-AMDR) für die EPA+DHA Konsumation ist mit 2 g/Tag festgelegt. Dies basiert auf experimenteller Evidenz, die darauf hindeutet, dass eine hohe Einnahme von Supplementen mit langkettigen n-3 PUFAs die Lipid-Peroxidation erhöhen und die Zytokin-Produktion reduzieren kann [FAO, 2008].

Basierend auf der Evidenz und konzeptuellen Limitation, gibt es keine Begründung für eine bestimmte Empfehlung für ein Verhältnis von n-6 zu n-3 oder LA zu ALA, wenn die Aufnahmen der n-6 und n-3 Fettsäuren innerhalb der festgelegten Empfehlung liegen.

8.2 SICHERHEITSFragen

Vitaminsupplemente, die breit vermarktet und von der Allgemeinbevölkerung konsumiert werden, können schädliche Effekte haben [Evans & Lawrenson, 2014]. Die Vorteile und Sicherheit einer hohen Dosis von Antioxidantien über lange Zeiträume, wie sie für die AMD-Prävention oder zur Verlangsamung der Progression in frühen Stadien benötigt werden könnte, wurden noch nicht nachgewiesen [Meyers et al., 2015]. Es besteht jedoch eine gewisse Evidenz, dass hohe Aufnahmen von Antioxidantien in supplementierter Form schädlich sind, und es sind Studien notwendig, um die geeignete Dosis, Form und den Zeitpunkt der Konsumation von Antioxidantien zu bestimmen [Raman et al., 2017]. Zu den möglichen Nebenwirkungen zählen: bei Vitamin C: Nierensteine; bei Vitamin E: Müdigkeit, Muskelschwäche, eingeschränkte Schilddrüsenfunktion und hämorrhagischer Schlaganfall; bei β -Carotin: Gelbfärbung der Haut; bei Zink: Anämie, reduziertes High-Density Lipoprotein (HDL)-Cholesterin und Magenbeschwerden [Sin et al., 2013].

Vitamin E

Eine frühere Meta-Analyse von 19 klinischen Studien inklusive AREDS zeigte, dass eine hoch dosierte (>400 IU/Tag) Vitamin E-Supplementation die Gesamtmortalität erhöhen kann [Miller et al., 2005]. In dieser Meta-Analyse, erhöhte sich die Gesamtmortalität progressiv für Dosen von mehr als ca. 150 IU/Tag. Diese Dosierung ist substanziiell niedriger als die zulässige Höchstdosis

von Vitamin E, die 1.000 mg in jeder Form von supplementiertem Alpha-Tocopherol pro Tag beträgt (das entspricht 1.100 IU synthetischem Vitamin E pro Tag oder 1.500 IU natürlichem Vitamin E pro Tag) [Miller et al., 2005]. Die Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE)-Studie fand heraus, dass eine Vitamin E-Supplementation bei Menschen mit vaskulären Erkrankungen oder Diabetes mit einem höheren Risiko von Herzversagen assoziiert war [Lonn et al., 2005, Evans 2012b]. Obwohl Vitamin E im Vergleich zu anderen fettlöslichen Vitaminen als relativ sicher erachtet wird, führten nachvollziehbare Hoch-Dosis-Nebenwirkungen zu pro-oxidativen Effekten, Störungen der natürlichen Balance der anti-oxidativen Systeme und steigender Vulnerabilität durch oxidative Schädigung und anti-Koagulationsaktivität [Miller et al., 2005].

β-Carotin

Studien legten potenziell schädliche Effekte von β-Carotin bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern nahe, mit erhöhtem Risiko (vier- bis fünffach) für Lungenkrebs und kardiovaskuläre Erkrankungen [The ATBC Cancer Prevention Study Group, 1994; Omenn et al., 1996]. Daher ist die AREDS-Formulierung bei Rauchern kontraindiziert.

Zink

Einige Studien haben beobachtet, dass hohe Mengen an Zink-Supplementation zu Urogenitalkomplikationen (Harnwegsinfekten, Stressinkontinenz und Prostatahyperplasie) und Eigenberichten von Anämie führten, welche die Hospitalisierungen erhöhten [Gorusupudi et al., 2017; Broadhead et al., 2015].

Hohe Zinkaufnahme (>50 mg/Tag) kann Kupfermangel auslösen. Tatsächlich haben Metallothioneine, die an Zink binden, eine starke Affinität zu Kupfer. Daher können hohe Spiegel von Metallothioneinen, induziert durch exzessives Zink, die intestinale Kupferabsorption reduzieren. Ähnlich kann die Kupferaufnahme Auswirkungen auf den Zinkstatus haben, und Zink-Supplementation könnte sogar die Cystein-Spiegel beeinflussen [Zampatti et al., 2014]. Kupfermangel wurde bei einem erwachsenen Patienten festgestellt, der 10 Monate lang täglich exzessive orale Zinkmengen erhielt [Hoffman et al., 1988]. Der Mangel ist charakterisiert durch hypochrome mikrozytäre Anämie, Leukopenie und Neutropenie. Obwohl man ursprünglich annahm, dass sie durch Eisenmangel ausgelöst war, sprach die Anämie nicht auf orale oder intravenöse Eisengabe an. Das Absetzen der Zinktabletten und die Einnahme einer oralen Kupferzubereitung für 2 Monate kurierte die Anämie oder Leukopenie nicht. Erst kurz nach einer intravenösen Gabe einer Kupferchloridlösung über einen Zeitraum von 5 Tagen, insgesamt eine Dosis von 10 mg, erhöhten sich die Serum-Kupfer- und -Coeruloplasmin-Spiegel, und die Anämie, Leukopenie und Neutropenie bildeten sich zurück. Dies legt nahe, dass eine Eliminierung von exzessivem Zink langsam von statten geht und dass, bis die Eliminierung eintritt, die intestinale Absorption von Kupfer blockiert ist [Hoffman et al., 1988].

Zusammenfassend können schädliche Effekte in Zusammenhang mit einer Langzeit-Vitaminsupplementierung, vor allem bei Rauchern und Personen mit vaskulären Erkrankungen, nicht ausgeschlossen werden.

Kernaussagen

- Eine hohe Dosis von Vitaminen, Mineralstoffen oder anderen Nährstoffen scheint notwendig, um das AMD-Risiko zu reduzieren.
 - Nahrungsergänzung ist in Europa gesetzlich geregelt.
 - Eine exzessive Aufnahme von Vitaminen und Mineralstoffen kann zu Nebenwirkungen führen. Daher sollten Nahrungsergänzungsmittel durch Angehörige der Gesundheitsberufe empfohlen werden.
-



**9. PATIENTEN-
MANAGEMENT:
INFORMATION ÜBER
AMD**

Mikronährstoffe sind heutzutage für viele Ophthalmologen Teil des AMD-Routinemanagements, und Patienten mit AMD brauchen verlässliche Information, um zu entscheiden, ob sie eine Vitaminsupplementierung einnehmen oder nicht [Evans & Lawrenson, 2012a]. Ophthalmologen, die entscheiden, ein Nahrungsergänzungsmittel einzusetzen, sind im Allgemeinen gut informiert, was aktuelle wissenschaftliche Studien betrifft [Aslam et al., 2014]. Sie sind in einer Position, in der sie den Patienten mit diagnostizierter AMD oder mit Risiko, die Erkrankung zu entwickeln, Information und Rat über den Nutzen spezieller Ernährungsmaßnahmen oder Änderungen des Lebensstils zur Verfügung stellen sollten [Lawrenson & Evans, 2013].

Die aktuelle Evidenz deutet darauf hin, dass allen Patienten, unabhängig von der Schwere ihrer Erkrankung, Ernährungsberatung zukommen sollte, um die Konsumation von grünem Blattgemüse zu erhöhen, Diäten mit niedrigem glykämischen Index zu konsumieren und zumindest zweimal pro Woche Fisch zu essen [Broadhead et al., 2015]. Die allgemeine Öffentlichkeit ist oft empfänglich für Empfehlungen von Ärzten, was Ernährung und Supplementation betrifft, da es eine Möglichkeit ist, selbst etwas zu unternehmen, um häufige und besorgniserregende Krankheiten wie AMD zu verhindern [Gorusupudi et al., 2017].

Nahrungsergänzungsmittel sind nicht dafür gemacht, eine gesunde, ausgewogene Ernährung zu ersetzen. Daher sollten Patienten zuerst mit ihrem Ophthalmologen, Hausarzt oder Apotheker sprechen, wenn sie unsicher sind, ein Nahrungsergänzungsmittel neben ihren verschriebenen Medikamenten einzunehmen.

Einhaltung von Empfehlungen

- Eine Kohortenstudie, die den Einsatz von Mikronährstoffen und anderen Verhaltensweisen des Lebensstils über 10 Jahre untersuchte, zeigte 2007, dass die Einhaltung von Empfehlungen hinsichtlich Rauchen und Ernährungsempfehlungen bei älteren Erwachsenen mit AMD schlecht war. Nur einer von vier aktiven Rauchern mit jeglicher Form von AMD zu Studienbeginn hatte nach 5 Jahren zu rauchen aufgehört und rauchte nach 10 Jahren immer noch nicht. Die übrigen 50% rauchten nach 10 Jahren immer noch [Copinath et al., 2015]. Die Studie zeigte auch, dass Teilnehmer mit AMD im Vergleich zu jenen ohne AMD ihren Fisch-, Obst- und Gemüsekonsum und die Gesamtqualität der Ernährung im 10-Jahres-Beobachtungszeitraum nicht nennenswert erhöhten. Die Studie berichtete weiters über eine niedrige Adhärenz hinsichtlich des Einsatzes von AREDS-typischen Supplementationen bei Patienten mit AMD [Copinath et al., 2015]. Die Einnahme von anti-oxidativen Supplementen war bei jenen niedriger, die eine frühe AMD entwickelten. Dies kann Anlass zur Sorge sein, wenn man bedenkt, dass es diese Untergruppe ist, die das größte Risiko für eine Progression zu fortgeschrittener AMD und damit zu irreversiblen Sehverlust hat. Die Studie betont das Bestehen einer substanziellen Kluft zwischen den Empfehlungen, die von den Augenspezialisten gegeben werden, und den Empfehlungen, die die AMD-Patienten tatsächlich umsetzten [Copinath et al., 2015]. Dies legt nahe, dass es einen Bedarf an Aufklärungsstrategien gibt, die auf jene Patienten mit Läsionen der frühen AMD abzielen, um die Compliance hinsichtlich der Empfehlungen für den Einsatz von Antioxidantien-Supplementation zu verbessern.

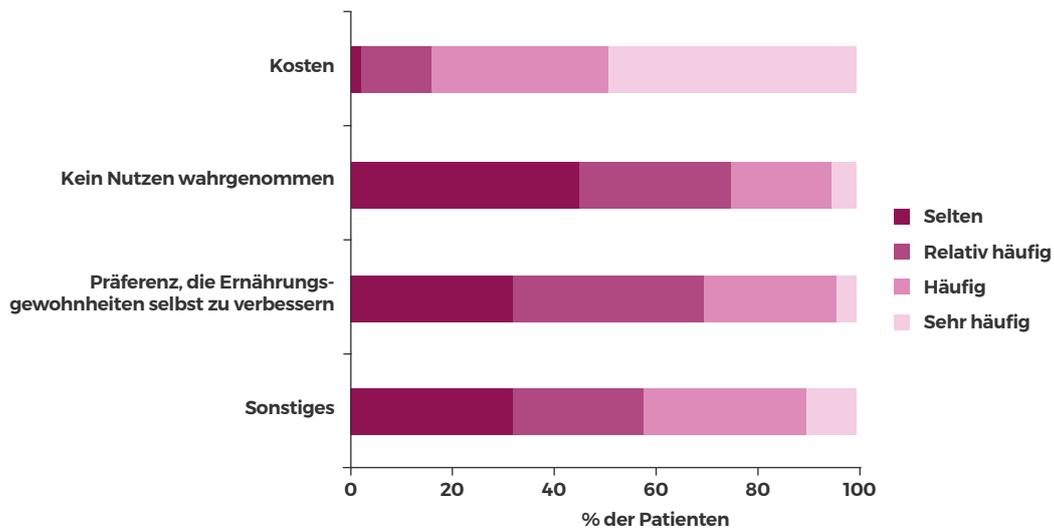
- Eine andere prospektive kontrollierte Umfrage wurde durchgeführt, um die Übereinstimmung mit den AREDS-Empfehlungen in zwei Retinakliniken mit unterschiedlicher Aufklärungspolitik zu bewerten. In Klinik 1 gab es eine formelle Politik, dem Patienten sowohl mündliche als auch schriftliche Instruktionen zu geben, und diese Instruktionen sollte jeder Angestellte bei jedem Patientenbesuch wiederholen. In Klinik 2 gab es keine besondere Aufklärungspolitik. Übereinstimmung war so definiert, dass die volle AREDS-Dosis von 2 Tabletten pro Tag eingenommen wurde, und Nicht-Übereinstimmung war so definiert, dass keine oder eine Tablette pro Tag eingenommen wurde. Klinik 1 hatte eine Übereinstimmungsrate mit den AREDS-Empfehlungen von 81,6% und Klinik 2 von 44,1%. Somit kann eine hohe Übereinstimmungsrate in der klinischen Praxis mittels gründlicher Patientenaufklärung erzielt werden, die eine Politik der kontinuierlichen Wiederholung der Instruktionen beinhaltet. Es scheint sehr wichtig, die Anweisungen für ältere Patienten immer und immer wieder zu wiederholen [Weaver & Beaumont, 2015]. In dieser Studie war der Hauptgrund (in 43% der Fälle), die AREDS-Supplementierung nicht zu nehmen, dass den Patienten nicht bewusst war, dass es die Supplementierung gibt.

Somit könnte eine mangelnde Adhärenz darauf beruhen, dass Patienten die Wichtigkeit der AMD-bezogenen Empfehlungen nicht verstehen. Außerdem können unzureichende Erklärung und Wiederholung durch die Ophthalmologen, und das Fehlen einer Überweisung zu und Unterstützung durch einen Ernährungsexperten zu mangelnder Adhärenz beitragen [Gopinath et al., 2015].

- Eine europäische Umfrage untersuchte im Jahr 2014 die Einstellung von Ophthalmologen, die Nahrungsergänzungsmittel für AMD-Patienten verschrieben. Die Ophthalmologen berichteten, dass 58% der Patienten, die Nahrungsergänzungsmittel einnahmen, diese vor ihrer ersten Beratung oder Verschreibung nicht kannten. Informationen über die nützlichen Effekte der Nahrungsergänzungsmittel wurde von 67% der Ophthalmologen regelmäßig gegeben. Patienten verweigerten die Supplementationen nur sehr selten (14% im frühen/intermediären Stadium, 13% im Stadium der geografischen Atrophie, 11% im neovaskulären Stadium). Die Kosten waren die Hauptursache für die Ablehnung (Abbildung 18) [Aslam et al., 2014].

Es wurde geschätzt, dass mangelnde Compliance bei 40% der Patienten verbreitet war, und in den meisten Fällen wurde dies als Resultat der Kosten beurteilt. Die Compliance war bei Patienten im frühen Stadium der Erkrankung (40-46%) geringer als bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung (29%). Eine Ablehnung des Nahrungsergänzungsmittels war relativ selten (10-15% der Teilnehmer) und war seltener bei Patienten mit weiter fortgeschrittener Erkrankung [Aslam et al., 2014].

Abbildung 18: Gründe für Patienten, eine Nährstoffsupplementation abzulehnen



adaptiert nach Aslam et al., 2014

Kernaussagen

- Alle Patienten sollten unabhängig vom Schweregrad ihrer Erkrankung eine Ernährungsberatung erhalten, um ihre Konsumation von grünem Blattgemüse zu erhöhen, eine Ernährung mit niedrigem glykämischen Index zu sich zu nehmen, und mindestens zweimal pro Woche Fisch zu essen.
- Ältere Erwachsene mit AMD halten die Empfehlungen in Bezug auf Rauchen und Ernährung allgemein schlecht ein.
- Eine wiederholte Patientenaufklärung mit Instruktionen zum Nutzen von Ernährungsinterventionen oder Änderungen des Lebensstils ist bei älteren Patienten notwendig.
- Die Kosten der anti-oxidativen Nährstoffe sind ein Hauptgrund für mangelnde Compliance, besonders bei Patienten in einem frühen Stadium der Erkrankung.



10. SCHLUSS- FOLGERUNGEN

AMD ist eine häufige Erkrankung mit steigender Prävalenz und ohne Behandlungsmöglichkeit, abgesehen von anti-VEGF bei feuchter AMD. Es besteht Evidenz, dass die Rolle, die oxidativer Stress und Entzündung bei der Entwicklung der AMD spielen, und schlechte Ernährungsgewohnheiten einschließlich fehlender Aufnahme von Antioxidantien und Mineralstoffen, wichtige Risikofaktoren für die Entwicklung einer frühen AMD und/oder der Progression zu den späten Stadien sind.

Es wurde gezeigt, dass Vitamine, Mineralstoffe, Makulapigmente (Lutein/Zeaxanthin), Omega-3 Fettsäuren (EPA/DHA) und Resveratrol den Krankheitsprozess beeinflussen. Eine Supplementation mit diesen Nährstoffen ist für die Prävention und die Reduktion des Progressionsrisikos der AMD von Bedeutung. Da eine Supplementation mit einem einzelnen Nährstoff nicht eingesetzt oder empfohlen wird, sind Formulierungen mit mehreren Nährstoffen notwendig. Gleichwohl liegen die pharmakologischen Dosierungen, die in antioxidativen Supplementen eingesetzt werden, weit über den empfohlenen Tagesdosen. Die exzessive Einnahme nicht nur von fettlöslichen Vitaminen und Mikronährstoffen, sondern auch von Mineralstoffen und wasserlöslichen Vitaminen, kann mit Toxizität inklusive unerwünschten Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten und Vitaminen assoziiert sein. Jedenfalls kann eine Nährstoffsupplementation eine ausgewogene und vielfältige Ernährung nicht ersetzen. Dennoch ist die Einhaltung von Ernährungsempfehlungen vor allem bei älteren Erwachsenen mit AMD mangelhaft [de Koning-Backus et al., 2019]. Deshalb können Nahrungsergänzungsmittel älteren Patienten helfen, die empfohlene tägliche Nährstoffzufuhr zu erreichen.

Die AREDS-Dosierung mit Vitamin C, Vitamin E, Lutein, Zeaxanthin, Zink und Kupfer wird in klinischen Leitlinien für Patienten mit intermediärer oder fortgeschrittener AMD empfohlen. Sie ist derzeit die meistverschriebene Supplementation bei Patienten mit AMD [de Koning-Backus et al., 2019]. Eine AREDS-Supplementation bei Patienten mit intermediärer oder später AMD zu beginnen ist wirksam und kostensparend.

Die Behandlungscompliance ist ein wichtiges Thema bei Patienten, die anti-oxidative Nahrungsergänzungsmittel einnehmen. Es ist daher wichtig für Ärzte, ihre Patienten über die Vorteile der Supplemente aufzuklären, und darüber, warum ein bestimmtes Supplement für den individuellen Einsatz empfohlen wird, sowie über mögliche Risiken bei übermäßigem Konsum.

EN

NUTROF® TOTAL

FOOD SUPPLEMENT FOR
THE MAINTENANCE OF VISION
Zinc contributes to the maintenance
of normal vision

30 soft gelatine capsules.
Food supplement.
Take orally.

NUTROF® TOTAL is a food supplement of vitamins and trace elements with antioxidative properties, lutein, zeaxanthin, Omega 3 essential fatty acids, *Vitis Vinifera* extract containing 5% resveratrol and vitamin D3.

DIETARY INFORMATION

	Daily dose (1 capsule)	% NRV*
Antioxidant** vitamins and trace elements		
Vitamin C	60 mg	75%
Vitamin E	10 mg	83%
Zinc	10 mg	100%
Copper	500 µg	50%
Selenium	25 µg	45%
Essential fatty acids		
Fish oil 4020 TG QUALITY SILVER class	330 mg	
Containing Omega 3:	231 mg	
- EPA	132 mg	
- DHA	66 mg	
- DPA	≤ 16.5 mg	
Lutein and zeaxanthin		
Lutein	10 mg	
Zeaxanthin	2 mg	
Vitis Vinifera extract containing resveratrol 5%	1 mg (resveratrol)	
Vitamin D3		
Vitamin D3	5 µg	100%

* Nutrient Reference Values
(Regulation (EU) 1169/2011)



**Zinc, copper, selenium, vitamin E and vitamin C contribute to the protection of cell constituents from oxidative damage.

Net weight (30 capsules): 24 g

INGREDIENTS

Fish oil (Omega 3 essential fatty acids); bovine gelatine; purified water; humectant: glycerol; lutein, safflower oil; vitamin C (calcium ascorbate); emulsifier: glycerol monostearate; vitamin C (L-ascorbic acid); zinc (sulfate); *Vitis Vinifera* extract containing 5% resveratrol; vitamin E (alpha-tocopherol); selenium (as yeasts fortified with selenium); humectant: sorbitol; zeaxanthin, safflower oil; colourants: iron oxide black; iron oxide red; copper (sulfate); glutathione; vitamin D3 (Cholecalciferol).

ANTIOXIDANTS

Contribute to the protection of cell constituents from oxidative damage.

Vitamin E:

Vitamin E is found in vegetable oils.

Vitamin C:

Vitamin C is found in fruit and vegetables.

Zinc:

Zinc contributes to maintenance of normal vision. It is found in meat and fish.

Copper:

Copper is found in offal, molluscs and dried fruits.

Selenium:

It is found in fish, shellfish, eggs, garlic, mushrooms, meat and cereals.

LUTEIN AND ZEAXANTHIN

Lutein and zeaxanthin are two yellow pigments that are found in large quantities in some green vegetables, such as spinach, broccoli and lettuce.

OMEGA 3 ESSENTIAL FATTY ACIDS (DHA AND EPA)

Docosahexaenoic acid (DHA) and eicosapentaenoic acid (EPA) are two polyunsaturated fatty acids belonging to the family of Omega 3 fatty acids. Omega 3 acids are essential fatty acids: they must be provided by food or by dietary supplements in case of an unbalanced diet. Omega 3 acids are present in large quantities in fatty fish, such as tuna, salmon and herring.

**VITIS VINIFERA EXTRACT CONTAINING
5% RESVERATROL**

Grapes are rich in phenolic compounds including resveratrol.

Resveratrol is present in certain fruit, notably in grapes and in wine.

VITAMIN D3

Vitamin D3 is present in fatty fish, such as tuna, salmon and herring.

MODE OF ADMINISTRATION

One capsule once daily, preferably taken during meals with a small amount of water. Do not exceed the above recommended daily dosage without consulting your ophthalmologist or dietician.

NUTROF® TOTAL is a dietary supplement. It cannot replace a balanced and varied diet and a healthy lifestyle.

NUTROF® TOTAL can cause mild digestive disorders such as nausea, belching, diarrhoea. In this case, do not hesitate to consult your doctor.

PRECAUTIONS FOR USE

Do not take this food supplement if you are allergic to one of its components.

STORAGE INSTRUCTION

Store at temperatures below 25°C, protect from light and moisture.

Keep out of the sight and reach of children.

Do not use after expiration date marked on the container after best before end.

INFORMATION

Manufacturer:

Laboratoires Théa

12, rue Louis Blériot
63100 Clermont-Ferrand
FRANCE

Marketed in UK and Ireland by:

Théa Pharmaceuticals Ltd

MED IC5 Innovation Way
Keele University Science and
Innovation Park
Keele - Newcastle Under Lyme
Staffordshire - ST5 5NT
UK

www.thea-pharmaceuticals.co.uk

From UK 0345 521 1290

From outside UK +44 (0) 345 521 1290

This product is not intended for the French market.

LITERATUR

1. Abu-Amero KK, Kondkar AA, Chalam KV. Resveratrol and Ophthalmic Diseases. *Nutrients* 2016;8(4):200.
2. Age-Related Eye Disease Study Research Group. The Age-Related Eye Disease Study (AREDS): design implications. AREDS report no. 1. *Control Clin Trials* 1999;20(6):573-600.
3. Age-Related Eye Diseases Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, β -carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol*. 2001;119:1417-36.
4. Age-Related Eye Disease Study Research Group, SanGiovanni JP, Chew EY, Clemons TE, et al.. The relationship of dietary carotenoid and vitamin A, E, and C intake with age-related macular degeneration in a case-control study: AREDS Report No. 22. *Arch Ophthalmol* 2007;125(9):1225-32.
5. Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309:2005-15.
6. Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) Research Group, Chew EY, Clemons TE, Sangiovanni JP, et al. Secondary analyses of the effects of lutein/zeaxanthin on age-related macular degeneration progression: AREDS2 report No. 3. *JAMA Ophthalmol* 2014;132(2):142-9.
7. Akiyama H, Barger S, Barnum S, et al. Inflammation and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2000;21(3):383-421.
8. Albert DM, Scheef EA, Wang S, Mehraein F, Darjatmoko SR, Sorenson CM, Sheibani N. Calcitriol is a potent inhibitor of retinal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(5):2327-34.
9. Ambati J, Fowler BJ. Mechanisms of age-related macular degeneration. *Neuron* 2012;75(1):26-39.
10. American Academy of Ophthalmology Retina/Vitreous Panel. Preferred Practice Pattern Guidelines. Age-Related Macular Degeneration. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; January 2015.
11. Anderson DH, Mullins RF, Hageman GS, Johnson LV. A role for local inflammation in the formation of drusen in the aging eye. *Am J Ophthalmol* 2002;134(3):411-31.
12. Annweiler C, Drouet M, Duval GT, Paré PY, Leruez S, Dinomais M, Milea D. Circulating vitamin D concentration and age-related macular degeneration: Systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2016;88:101-12.
13. Aoki A, Inoue M, Nguyen E, Obata R, Kadonosono K, Shinkai S, Hashimoto H, Sasaki S, Yanagi Y. Dietary n-3 Fatty Acid, α -Tocopherol, Zinc, vitamin D, vitamin C, and β -carotene are Associated with Age-Related Macular Degeneration in Japan. *Sci Rep* 2016;6:20723.
14. Apellis Pharmaceuticals Announces 18-Month Results of Phase 2 Study (FILLY) of APL-2 in Geographic Atrophy. Apellis Pharmaceuticals. <http://investors.apellis.com/news-releases/news-release-details/apellis-pharmaceuticals-announces-18-month-results-phase-2-study>. Published on February 22, 2018. Accessed on April 03, 2019.
15. Aranceta J, Pérez-Rodrigo C. Recommended dietary reference intakes, nutritional goals and dietary guidelines for fat and fatty acids: a systematic review. *Br J Nutr* 2012;107 Suppl 2:S8-22.
16. Arjamaa O, Nikinmaa M, Salminen A, Kaarniranta K. Regulatory role of HIF-1 α in the pathogenesis of age-related macular degeneration (AMD). *Ageing Res Rev*. 2009 Oct;8(4):349-58.
17. Aslam T, Delcourt C, Holz F, García-Layana A, Leys A, Silva RM, Souied E. European survey on the opinion and use of micronutrition in age-related macular degeneration: 10 years on from the Age-Related Eye Disease Study. *Clin Ophthalmol* 2014;8:2045-53.
18. Augood C, Chakravarthy U, Young I, et al. Oily fish consumption, dietary docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid intakes, and associations with neovascular age-related macular degeneration. *Am J Clin Nutr* 2008;88(2):398-406.
19. Ayatollahi H, Javan AO, Khajedaluae M, Shahroodan M, Hosseinzadeh H. Effect of *Crocus sativus* L. (saffron) on coagulation and anticoagulation systems in healthy volunteers. *Phytother Res* 2014;28(4):539-43.
20. Bagur JM, Alonso Salinas GL, Jiménez-Monreal AM, Chaouqi S, Llorens S, Martínez-Tomé M, Alonso GL. Saffron: An Old Medicinal Plant and a Potential Novel Functional Food. *Molecules* 2017;23(1). pii: E30.
21. Bernstein PS, Delori FC, Richer S, van Kuijk FJ, Wenzel AJ. The value of measurement of macular carotenoid pigment optical densities and distributions in age-related macular degeneration and other retinal disorders. *Vision Res* 2010;50:716-28.
22. Bernstein PS, Li B, Vachali PP, Gorusupudi A, Shyam R, Henriksen BS, Nolan JM. Lutein, zeaxanthin, and meso-zeaxanthin: The basic and clinical science underlying carotenoid-based nutritional interventions against ocular disease. *Prog Retin Eye Res* 2016;50:34-66.
23. Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol*. 2014;21(3):319-29.
24. Bisti S, Maccarone R, Falsini B. Saffron and retina: neuroprotection and pharmacokinetics *Vis Neurosci* 2014; 31:355-61.
25. Bola C, Bartlett H, Eperjesi F. Resveratrol and the eye: activity and molecular mechanisms. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014;252(5):699-713.

26. Bowes Rickman C, Farsiu S, Toth CA, Klingeborn M. Dry age-related macular degeneration: mechanisms, therapeutic targets, and imaging. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(14):ORSF68-80.
27. Bressler NM, Bressler SB, Congdon NG, Ferris FL 3rd, Friedman DS, Klein R, Lindblad AS, Milton RC, Seddon JM; Age-Related Eye Disease Study Research Group. Potential public health impact of Age-Related Eye Disease Study results: AREDS report no. 11. *Arch Ophthalmol* 2003;121(11):1621-4.
28. Broadhead GK, Grigg JR, Chang AA, McCluskey P. Dietary modification and supplementation for the treatment of age-related macular degeneration. *Nutr. Rev* 2015; 73: 448-62.
29. Broadhead GK, Grigg JR, McCluskey P, Hong T, Schlub TE, Chang AA. Saffron therapy for the treatment of mild/moderate age-related macular degeneration: a randomised clinical trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2019;257(1):31-40.
30. Buettner GR. Molecular targets of photosensitization - Some biological chemistry of singlet oxygen. In *Photobiology Sciences on Line*, Smith KC. Ed., American Society for Photobiology. 2011, <http://www.photobiology.info/Buettner.html>. Accessed 16 April 2019.
31. Cano M, Thimmalappula R, Fujihara M, Nagai N, Sporn M, Wang AL, et al. Cigarette smoking, oxidative stress, the antioxidant response through Nrf2 signaling, and Age-related Macular Degeneration. *Vision Res* 2010;50(7):652-64.
32. Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z, et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr* 2016;103(4):1033-44.
33. Chen Y, Bedell M, Zhang K. Age-related macular degeneration: genetic and environmental factors of disease. *Mol Interv* 2010; 10: 271-81.
34. Chew EY, Clemons TE, Agron E, et al. Long-term effects of vitamins C and E, β -carotene, and zinc on age-related macular degeneration: AREDS report no. 35. *Ophthalmology* 2013;120:1604-11.
35. Chew EY. Nutrition, Genes, and Age-Related Macular Degeneration: What Have We Learned from the Trials? *Ophthalmologica* 2017;238(1-2):1-5.
36. Chiu CJ, Milton RC, Gensler G, Taylor A. Association between dietary glycemic index and age-related macular degeneration in nondiabetic participants in the Age-Related Eye Disease Study. *Am J Clin Nutr* 2007;86(1):180-8.
37. Chiu CJ, Klein R, Milton RC, et al. Does eating particular diets alter the risk of age-related macular degeneration in users of the Age-Related Eye Disease Study supplements? *Br J Ophthalmol* 2009;93:1241-46.
38. Chiu CJ, Chang ML, Li T, Gensler G, Taylor A. Visualization of Dietary Patterns and Their Associations With Age-Related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58(3):1404-10.
39. Cho E, Seddon JM, Rosner B, Willett WC, Hankinson SE. Prospective study of intake of fruits, vegetables, vitamins, and carotenoids and risk of age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol* 2004;122:883-92.
40. Chong EW, Robman LD, Simpson JA, Hodge AM, Aung KZ, Dolphin TK, English DR, Giles GG, Guymer RH. Fat consumption and its association with age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2009;127(5):674-80.
41. Christen WC, Glynn RJ, Chew EY, et al. Folic acid, pyridoxine, and cyanocobalamin combination treatment and age-related macular degeneration in women: the Women's Antioxidant and Folic Acid Cardiovascular Study. *Arch Intern Med* 2009; 169:335-41.
42. Christen WC, Schaumberg DA, Glynn RJ, Buring JE. Dietary omega-3 fatty acid and fish intake and incident age-related macular degeneration in women. *Archives of Ophthalmology* 2011;129(7):921-9.
43. Christen WC, Glynn RJ, Manson JE, MacFadyen J, Bubes V, Schvartz M, et al. Effects of multivitamin supplement on cataract and age-related macular degeneration in a randomized trial of male physicians. *Ophthalmology* 2014;121(2):525-34.
44. Chucair AJI, Rotstein NP, Sangiovanni JP, During A, Chew EY, Politi LE. Lutein and zeaxanthin protect photoreceptors from apoptosis induced by oxidative stress: relation with docosahexaenoic acid. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(11):5168-77.
45. Coleman HR. Modifiable risk factors of age-related macular degeneration. In Ho AC and Regillo CD (eds.), *Age-related Macular Degeneration Diagnosis and Treatment*. Springer. 2011. 15-22.
46. Colica C, Di Renzo L, Trombetta D, Smeriglio A, Bernardini S, Cioccoloni G, et al. Antioxidant Effects of a Hydroxytyrosol-Based Pharmaceutical Formulation on Body Composition, Metabolic State, and Gene Expression: A Randomized Double-Blinded, Placebo-Controlled Crossover Trial. *Oxid Med Cell Longev* 2017;2017:2473495.
47. Colijn JM, Buitendijk GHS, Prokofyeva E, Alves D, Cachulo ML, Khawaja AP, et al. Prevalence of Age-Related Macular Degeneration in Europe: The Past and the Future. *Ophthalmology* 2017; S0161-6420(16)32475-7.
48. Connell PP, Keane PA, O'Neill EC, Altaie RW, Loane E, Neelam K, Nolan JM, Beatty S. Risk factors for age-related maculopathy. *J Ophthalmol*. 2009;2009:360764.
49. Cougnard-Grégoire A, Merle BM, Korobelnik JF, Rougier MB, Delyfer MN, Le Goff M, Samieri C, Dartigues JF, Delcourt C. Olive Oil Consumption and Age-Related Macular Degeneration: The Alienor Study. *PLoS One* 2016;11(7):e0160240.
50. de Bock M, Thorstensen EB, Derraik JC, Henderson HV, Hofman PL, Cutfield WS. Human absorption and metabolism of oleuropein and hydroxytyrosol ingested as olive (*Olea europaea* L.) leaf extract. *Mol Nutr Food Res*. 2013;57(11):2079-85.
51. de Koning-Backus APM, Buitendijk GHS, Kieft-de Jong JC, Colijn JM, Hofman A, Vingerling JR, Haverkort EB, Franco OH, Klaver CCW. Intake of Vegetables, Fruit, and Fish is Beneficial for Age-Related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol* 2019;198:70-79.

52. Delcourt C, Carrière I, Delage M, Barberger-Gateau P, Schalch W; POLA Study Group. Plasma lutein and zeaxanthin and other carotenoids as modifiable risk factors for age-related maculopathy and cataract: the POLA Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(6):2329-35.
53. Delcourt C, Souied E, Sanchez A, Bandello F; STARS Survey Group. Development and Validation of a Risk Score for Age-Related Macular Degeneration: The STARS Questionnaire. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58(14):6399-6407.
54. Diker-Cohen T, Koren R, Ravid A. Programmed cell death of stressed keratinocytes and its inhibition by vitamin D: the role of death and survival signaling pathways. *Apoptosis* 2006;11(4):519-34.
55. Di Marco S, Carnicelli V, Franceschini N, Di Paolo M, Piccardi M, Bisti S, Falsini B. Saffron: A Multitask Neuroprotective Agent for Retinal Degenerative Diseases. *Antioxidants (Basel)* 2019; 8(7): 224.
56. Ding X, Patel M, Chan CC. Molecular pathology of age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res* 2009;28(1):1-18.
57. Doumouchtsis EK, Tzani A, Doulamis IP, Konstantopoulos P, Laskarina-Maria K, Agrogiannis G, Agapitos E, Moschos MM, Kostakis A, Perrea DN. Effect of Saffron on Metabolic Profile and Retina in Apolipoprotein E-Knockout Mice Fed a High-Fat Diet. *J Diet Suppl* 2018;15(4):471-81.
58. Duan Y, Mo J, Klein R, et al. Age-related macular degeneration is associated with incident myocardial infarction among elderly Americans. *Ophthalmology* 2007; 114:732-7.
59. Echeverría F, Ortiz M, Valenzuela R, Videla LA. Hydroxytyrosol and Cytoprotection: A Projection for Clinical Interventions. *Int J Mol Sci* 2017;18(5). pii: E930.
60. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA) (2010) Scientific Opinion on Dietary Reference Values for fats, including saturated fatty acids, polyunsaturated fatty acids, monounsaturated fatty acids, trans fatty acids, and cholesterol. *The EFSA Journal* 8, 1461.
61. EFSA. Discussion Paper on the setting of maximum and minimum amounts for vitamins and minerals in foodstuffs. https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/safety/docs/labelling_nutrition-vitamins_minerals-discus_paper_amount_vitamins_en.pdf. assessed 08 November 2017.
62. Elmadfa I, Meyer A, Nowak V, Hasenegger V et al. European Nutrition and Health Report 2009. *Ann Nutr Metab* 2009;55 Suppl 2:1-40.
63. Eng VA, Wood EH, Boddu S, Karth PA, Leng T. Preventing Progression in Nonexudative Age-Related Macular Degeneration With Subthreshold Laser Therapy: A Systematic Review. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2019;50(3):e61-e70.
64. Erie JC, Good JA, Butz JA, Pulido JS. Reduced zinc and copper in the retinal pigment epithelium and choroid in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2009;147:276-82.e1.
65. Evans JR, Lawrenson JG. Antioxidant vitamin and mineral supplements for preventing age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2012a;(6):CD000253.
66. Evans JR, Lawrenson JG. Antioxidant vitamin and mineral supplements for slowing the progression of age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2012b;14;11:CD000254.
67. Evans JR, Lawrenson JG. A review of the evidence for dietary interventions in preventing or slowing the progression of age-related macular degeneration. *Ophthalmic Physiol Opt* 2014;34(4):390-6.
68. Falavarjani KG, Sadda SR. Hot Topics in Pharmacotherapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Curr Pharm Des.* 2017;23(4):535-41.
69. Falsini B, Piccardi M, Minnella A, Savastano C, Capoluongo E, Fadda A, Balestrazzi E, Maccarone R, Bisti S. Influence of saffron supplementation on retinal flicker sensitivity in early age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(12):6118-24.
70. Fanjul-Moles ML, López-Riquelme GO. Relationship between Oxidative Stress, Circadian Rhythms, and AMD. *Oxid Med Cell Longev* 2016;2016:7420637.
71. FAO-WHO (2010) *Fats and Fatty Acids in Human Nutrition*. Rome: FAO Food and nutrition paper # 91. Report of an expert consultation. Geneva, November 10-14, 2008.
72. Fernández-Sánchez L, Lax P, Esquiva C, Martín-Nieto J, Pinilla I, Cuenca N. Safranal, a saffron constituent, attenuates retinal degeneration in P23H rats. *PLoS One* 2012;7(8):e43074.
73. Ferris FL, Davis MD, Clemons TE, Lee LY, Chew EY, Lindblad AS, Milton RC, Bressler SB, Klein R; Age-Related Eye Disease Study (AREDS) Research Group. A simplified severity scale for age-related macular degeneration: AREDS Report No. 18. *Arch Ophthalmol* 2005;123(11):1570-4.
74. Ferris FL 3rd, Wilkinson CP, Bird A, Chakravarthy U, Chew E, Csaky K et al. Clinical classification of age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2013; 120:844-51.
75. Findlay Q, Jobling AI, Vessey KA, Greferath U, Phipps JA, Guymer RH, Fletcher EL. Prophylactic laser in age-related macular degeneration: the past, the present and the future. *Eye (Lond)* 2018; 32(5):972-80.
76. Finkel T, Holbrook NJ. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature* 2000;408(6809):239-47.
77. Fischer T. Pharmacological therapy of age-related macular degeneration based on etiopathogenesis. *Orv Hetil* 2015;156(46):1847-58. [article in Hungarian].

78. Friedman DS, O'Colmain BJ, Muñoz B, Tomany SC, McCarty C, de Jong PT, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004;122(4):564-72. Erratum in: *Arch Ophthalmol* 2011;129(9):1188.
79. Gale CR, Hall NF, Phillips DI, Martyn CN. Lutein and zeaxanthin status and risk of age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44(6):2461-5.
80. Gambini J, Inglés M, Olaso C, Lopez-Grueso R, Bonet-Costa V, Gimeno-Mallench L, et al. Properties of Resveratrol: In Vitro and In Vivo Studies about Metabolism, Bioavailability, and Biological Effects in Animal Models and Humans. *Oxid Med Cell Longev* 2015;2015:837042.
81. Gehrts KM, Anderson DH, Johnson LV, Hageman GS. Age-related macular degeneration--emerging pathogenetic and therapeutic concepts. *Ann Med* 2006;38(7):450-71.
82. Geltzer A, Turalba A, Vedula SS. Surgical implantation of steroids with antiangiogenic characteristics for treating neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(1):CD005022.
83. Goodrow EF, Wilson TA, Houde SC, Vishwanathan R, Scollin PA, Handelman G, Nicolosi RJ. Consumption of one egg per day increases serum lutein and zeaxanthin concentrations in older adults without altering serum lipid and lipoprotein cholesterol concentrations. *J Nutr* 2006;136(10):2519-24.
84. Gopinath B, Flood VM, Rochtchina E, Wang JJ, Mitchell P. Homocysteine, folate, vitamin B-12, and 10-y incidence of age-related macular degeneration. *Am J Clin Nutr* 2013; 98:129-35.
85. Gopinath B, Flood VM, Kifley A, Liew G, Mitchell P. Smoking, antioxidant supplementation and dietary intakes among older adults with age-related macular degeneration over 10 years. *PLoS One* 2015;10(3):e0122548.
86. Gorusupudi A, Nelson K, Bernstein PS. The Age-Related Eye Disease 2 Study: Micronutrients in the Treatment of Macular Degeneration *Adv Nutr* 2017;8(1):40-53.
87. Haddad JJ. Antioxidant and prooxidant mechanisms in the regulation of redox(y)-sensitive transcription factors. *Cell Signal* 2002;14(11):879-97.
88. Hageman GS, Luthert PJ, Victor Chong NH, Johnson LV, Anderson DH, Mullins RF. An integrated hypothesis that considers drusen as biomarkers of immune-mediated processes at the RPE-Bruch's membrane interface in aging and age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res* 2001;20(6):705-32.
89. Hammond BR, Fletcher LM, Roos F, Wittwer J, Schalch W. A double-blind, placebo-controlled study on the effects of lutein and zeaxanthin on photostress recovery, glare disability, and chromatic contrast. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(12):8583-9.
90. Hanus J, Zhao F, Wang S. Current therapeutic developments in atrophic age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2016;100(1):122-7.
91. Haussler MR, Jurutka PW, Mizwicki M, Norman AW. Vitamin D receptor (VDR)-mediated actions of 1 α ,25(OH) $_2$ vitamin D $_3$: genomic and non-genomic mechanisms. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25(4):543-59.
92. Heitmar R, Brown J, Kyrou I. Saffron (*Crocus sativus* L.) in ocular diseases: a narrative review of the existing evidence from clinical studies. *Nutrients* 2019;11(3):649.
93. Helming L, Böse J, Ehrchen J, Schiebe S, Frahm T, Geffers R, et al. 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D $_3$ is a potent suppressor of interferon gamma-mediated macrophage activation. *Blood* 2005;106(13):4351-8.
94. Hewison M. Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010;39(2):365-79.
95. Ho L, van Leeuwen R, Witteman JC, van Duijn CM, Uitterlinden AG, Hofman A, et al. Reducing the genetic risk of age-related macular degeneration with dietary antioxidants, zinc, and omega-3 fatty acids: the Rotterdam study. *Arch Ophthalmol* 2011;129(6):758-66.
96. Hoffman HN 2nd, Phyllyk RL, Fleming CR. Zinc-induced copper deficiency. *Gastroenterology* 1988;94(2):508-12.
97. Hogg RE, Woodside JV, Gilchrist SE, et al. Cardiovascular disease and hypertension are strong risk factors for choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 2008; 115:1046-1052 e1042.
98. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357(3):266-81.
99. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(7):1911-30.
100. Holick MF. Sunlight, ultraviolet radiation, vitamin D and skin cancer: how much sunlight do we need? *Adv Exp Med Biol* 2014;810:1-16.
101. Holz FG, Sadda SR, Busbee B, Chew EY, Mitchell P, Tufail A, Brittain C, Ferrara D, Gray S, Honigberg L, Martin J, Tong B, Ehrlich JS, Bressler NM; Chroma and Spectri Study Investigators. Efficacy and Safety of Lampalizumab for Geographic Atrophy Due to Age-Related Macular Degeneration: Chroma and Spectri Phase 3 Randomized Clinical Trials. *JAMA Ophthalmol*. 2018 Jun 1;136(6):666-77.
102. Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. Dose-dependent effects of folic acid on blood concentrations of homocysteine: a meta-analysis of the randomized trials. *Am J Clin Nutr* 2005;82(4):806-12.
103. Hossein-nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin Proc* 2013a;88(7):720-55.

104. Hossein-nezhad A, Spira A, Holick MF. Influence of vitamin D status and vitamin D3 supplementation on genome wide expression of white blood cells: a randomized double-blind clinical trial. *PLoS One*. 2013b;8(3):e58725.
105. Howitz KT, Bitterman KJ, Cohen HY, Lamming DW, Lavu S, Wood JC, et al. Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan. *Nature* 2003; 425:191-6.
106. Huang YM, Dou HL, Huang FF, Xu XR, Zou ZY, Lu XR, Lin XM. Changes following supplementation with lutein and zeaxanthin in retinal function in eyes with early age-related macular degeneration: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Ophthalmol* 2015;99(3):371-5.
107. Humphries JM, Khachik F. Distribution of lutein, zeaxanthin, and related geometrical isomers in fruit, vegetables, wheat, and pasta products. *J Agric Food Chem* 2003;51(5):1322-7.
108. Ishizuka F, Shimazawa M, Umigai N, Ogishima H, Nakamura S, Tsuruma K, Hara H. Crocetin, a carotenoid derivative, inhibits retinal ischemic damage in mice. *Eur J Pharmacol* 2013;703(1-3):1-10.
109. Itty S, Day S, Lyles KW, Stinnett SS, Vajzovic LM, Mruthyunjaya P. Vitamin D deficiency in neovascular versus nonneovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2014;34(9):1779-86.
110. Ivanescu AA, Fernández-Robredo P, Heras-Mulero H, Sádaba-Echarri LM, García-García L, Fernández-García V, Moreno-Orduna M, Redondo-Exposito A, Recalde S, García-Layana A. Modifying Choroidal Neovascularization Development with a Nutritional Supplement in Mice. *Nutrients* 2015;7(7):5423-42.
111. Jarrett SG, Boulton ME. Consequences of oxidative stress in age-related macular degeneration. *Mol Aspects Med* 2012;33(4):399-417.
112. Jia Y, Bailey ST, Wilson DJ, Tan O, Klein ML, Flaxel CJ, Potsaid B, Liu JJ, Lu CD, Kraus MF, Fujimoto JG, Huang D. Quantitative optical coherence tomography angiography of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2014;121(7):1435-44.
113. Jonas JB, Cheung CMG, Panda-Jonas S. Updates on the Epidemiology of Age-Related Macular Degeneration. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2017;6(6):493-7.
114. Joshi S, Pantalena LC, Liu XK, Gaffen SL, Liu H, Rohowsky-Kochan C, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D(3) ameliorates Th17 autoimmunity via transcriptional modulation of interleukin-17A. *Mol Cell Biol* 2011;31(17):3653-69.
115. Kaushik S, Wang JJ, Flood V, Tan JS, Barclay AW, Wong TY, Brand-Miller J, Mitchell P. Dietary glycemic index and the risk of age-related macular degeneration. *Am J Clin Nutr*. 2008 Oct;88(4):1104-10
116. Khandhadia S, Cipriani V, Yates JR, Lotery AJ. Age-related macular degeneration and the complement system. *Immunobiology* 2012;217:127-46.
117. Kijlstra AI, Tian Y, Kelly ER, Berendschot TT. Lutein: more than just a filter for blue light. *Prog Retin Eye Res* 2012;31(4):303-15.
118. Kim YH, Kim YS, Roh GS, Choi WS, Cho GJ. Resveratrol blocks diabetes-induced early vascular lesions and vascular endothelial growth factor induction in mouse retinas. *Acta Ophthalmol* 2011. 89: e31-e37.
119. Kim EC, Han K, Jee D. Inverse relationship between high blood 25-hydroxyvitamin D and late stage of age-related macular degeneration in a representative Korean population. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(8):4823-31.
120. King RE, Kent KD, Bomser JA. Resveratrol reduces oxidation and proliferation of human retinal pigment epithelial cells via extracellular signal-regulated kinase inhibition. *Chem Biol Interact* 2005;151(2): 143-9.
121. Kinnunen K, Petrovski G, Moe MC, Berta A, Kaarniranta K. Molecular mechanisms of retinal pigment epithelium damage and development of age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol* 2012; 90: 299-309.
122. Kiseleva T, Neroev A, Chudin N, Balatskaya I, Khoroshilova A, Shchipanova A. Effect of resveratrol on two different experimental models of retinal ischemia / reperfusion in rats. 18th EURETINA Congress Vienna, Austria, 20-23 September 2018 (abstract)
123. Kishan AU, Modjtahedi BS, Martins EN, Modjtahedi SP, Morse LS. Lipids and age-related macular degeneration. *Survey of Ophthalmology* 2011;56(3):195-213.
124. Klaver CC, Wolfs RC, Assink JJ, van Duijn CM, Hofman A, de Jong PT. Genetic risk of age-related maculopathy. Population-based familial aggregation study. *Arch Ophthalmol* 1998;116(12):1646-51.
125. Klein R, Cruickshanks KJ, Nash SD, Krantz EM, Nieto FJ, Huang GH, Pankow JS, Klein BE. The prevalence of age-related macular degeneration and associated risk factors. *Arch Ophthalmol* 2010;128(6):750-8.
126. Klein R, Chou CF, Klein BE, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in the US population. *Arch Ophthalmol*. 2011a;129:75-80.
127. Klein ML, Francis PJ, Ferris FL 3rd, Hamon SC, Clemons TE. Risk assessment model for development of advanced age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2011b;129(12):1543-50.
128. Kolar P. Classification and clinical features of AMD. In *Age-Related Macular Degeneration - Etiology, Diagnosis and Management - A Glance at the Future*. Edited by Giuseppe Lo Giudice, Published: June 12, 2013.
129. Korobelnik JF, Rougier MB, Delyfer MN, Bron A, Merle BMJ, Savel H, Chêne G, Delcourt C, Creuzot-Garcher C. Effect of Dietary Supplementation With Lutein, Zeaxanthin, and omega-3 on Macular Pigment: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol* 2017;135(11):1259-66.

130. Kris-Etherton PM, Hecker KD, Bonanome A, et al. Bioactive compounds in foods: their role in the prevention of cardiovascular disease and cancer. *Am J Med* 2002;113(suppl 9B):71S-88S.
131. Krishnadev N, Meleth AD, Chew EY. Nutritional supplements for age-related macular degeneration. *Curr Opin Ophthalmol* 2010;21(3):184-9.
132. Kubota S, Kurihara T, Ebinuma M, Kubota M, Yuki K, Sasaki M, Noda K, Ozawa Y, Oike Y, Ishida S, Tsubota K. Resveratrol prevents light-induced retinal degeneration via suppressing activator protein-1 activation. *Am J Pathol* 2010;177(4):1725-31.
133. Kutty RK, Samuel W, Abay R, Cherukuri A, Nagineni CN, Duncan T, et al. Resveratrol attenuates CXCL11 expression induced by proinflammatory cytokines in retinal pigment epithelial cells. *Cytokine* 2015;74(2):335-8.
134. Lançon A, Frazzi R, Latruffe N. Antioxidant, Anti-Inflammatory and Anti-Angiogenic Properties of Resveratrol in Ocular Diseases. *Molecules* 2016;21(3):304.
135. Lashay A, Sadough C, Ashrafi E, Lashay M, Movassat M, Akhondzadeh S. Short-term Outcomes of Saffron Supplementation in Patients with Age-related Macular Degeneration: A Double-blind, Placebo-controlled, Randomized Trial. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol* 2016;5(1):32-8.
136. Lawrenson JC, Evans JR. Advice about diet and smoking for people with or at risk of age-related macular degeneration: a cross-sectional survey of eye care professionals in the UK. *BMC Public Health* 2013;13:564.
137. Lawrenson JC, Evans JR. Omega-3 fatty acids for preventing or slowing the progression of age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(4):CD010015.
138. Layana AC, Minnella AM, Garhöfer C, Aslam T, Holz FG, Leys A, et al. Vitamin D and Age-Related Macular Degeneration. *Nutrients* 2017;9(10). pii: E1120.
139. Lee V, Rekhi E, Hoh Kam J, Jeffery G. Vitamin D rejuvenates aging eyes by reducing inflammation, clearing amyloid beta and improving visual function. *Neurobiol Aging* 2012;33(10):2382-9.
140. Lee AY, Butt T, Chew E, Agron E, Clemons TE, Egan CA, Lee CS, Tufail A; UK EMR AMD Research Group. Cost-effectiveness of age-related macular degeneration study supplements in the UK: combined trial and real-world outcomes data. *Br J Ophthalmol* 2018;102(4):465-72.
141. Liou JC, Yang SL, Wang PH, Wu JL, Lee MC. Protective effect of crocin against the declining of high spatial frequency-based visual performance in mice *Journal of Functional Foods* 2018;49: 314-23.
142. Liu R, Wang T, Zhang B, Qin L, Wu C, Li Q, Ma L. Lutein and zeaxanthin supplementation and association with visual function in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;56(1):252-8.
143. Lonn E, Bosch J, Yusuf S, Sheridan P, Pogue J, Arnold JM. Effects of long term vitamin E supplementation on cardiovascular events and cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293(11):1338-47.
144. Losso JN, Truax RE, Richard G. Trans-resveratrol inhibits hyperglycemia induced inflammation and connexin downregulation in retinal pigment epithelial cells. *J Agric Food Chem* 2010;58:8246-52.
145. Ma L, Yan SF, Huang YM, Lu XR, Qian F, Pang HL, et al. Effect of lutein and zeaxanthin on macular pigment and visual function in patients with early age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012a;119:2290-7.
146. Ma L, Dou HL, Wu YQ, Huang YM, Huang YB, Xu XR, Zou ZY, Lin XM. Lutein and zeaxanthin intake and the risk of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr* 2012b;107:350-9.
147. Maccarone R, Di Marco S, Bisti S. Saffron supplement maintains morphology and function after exposure to damaging light in mammalian retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:1254-61.
148. Majewski S, Skopinska M, Marczak M, Szmurlo A, Bollag W, Jablonska S. Vitamin D₃ is a potent inhibitor of tumor cell-induced angiogenesis. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1996;1:97-101.
149. Mantell DJ, Owens PE, Bundred NJ, Mawer EB, Canfield AE. 1alpha,25-dihydroxyvitamin D(3) inhibits angiogenesis in vitro and in vivo. *Circ Res* 2000;87:214-20.
150. Marangoni D, Falsini B, Piccardi M, Ambrosio L, Minnella AM, Savastano MC, Bisti S, Maccarone R, Fadda A, Mello E, Concolino P, Capoluongo E. Functional effect of Saffron supplementation and risk genotypes in early age-related macular degeneration: a preliminary report. *J Transl Med* 2013;11:228.
151. Marco FD, Romeo S, Nandasena C, Purushothuman S, Adams C, Bisti S, Stone J. The time course of action of two neuroprotectants, dietary saffron and photobiomodulation, assessed in the rat retina. *Am J Neurodegener Dis* 2013;2:208-20.
152. Mares-Perlman JA, Klein R, Klein BE, et al. Association of zinc and antioxidant nutrients with age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1996;114:991-7.
153. Martin DF, Maguire MG, Fine SL, et al. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group. *Ophthalmology* 2012;119:1388-98.
154. McClements DJ, Li F, Xiao H. The Nutraceutical Bioavailability Classification Scheme: Classifying Nutraceuticals According to Factors Limiting their Oral Bioavailability. *Annu Rev Food Sci Technol* 2015;6:299-327.
155. McCusker MM, Durrani K, Payette MJ, Suchecki J. An eye on nutrition: The role of vitamins, essential fatty acids, and antioxidants in age-related macular degeneration, dry eye syndrome, and cataract. *Clin Dermatol* 2016;34:276-85.

156. McLeod DS, Grebe R, Bhutto I, Merges C, Baba T, Luty GA. Relationship between RPE and choriocapillaris in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:4982-91.
157. Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med* 2008;168:1629-37.
158. Merle B, Delyfer MN, Korobelnik JF, Rougier MB, Colin J, Malet F, Féart C, Le Goff M, Dartigues JF, Barberger-Gateau P, Delcourt C. Dietary omega-3 fatty acids and the risk for age-related maculopathy: the Alienor Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(8):6004-11.
159. Merle BM, Delyfer MN, Korobelnik JF, Rougier MB, Malet F, Féart C, Le Goff M, Peuchant E, Letenneur L, Dartigues JF, Colin J, Barberger-Gateau P, Delcourt C. High concentrations of plasma n3 fatty acids are associated with decreased risk for late age-related macular degeneration. *J Nutr* 2013;143(4):505-11.
160. Merle BMJ, Silver RE, Rosner B, Seddon JM. Associations Between Vitamin D Intake and Progression to Incident Advanced Age-Related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58(11):4569-78.
161. Meyers KJ, Liu Z, Millen AE, Iyengar SK, Blodi BA, Johnson E, Snodderly DM, Klein ML, Gehrs KM, Tinker L, Sarto GE, Robinson J, Wallace RB, Mares JA. Joint Associations of Diet, Lifestyle, and Genes with Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 2015;122(11):2286-94.
162. Millen AE, Volland R, Sondel SA, et al. Vitamin D status and early age-related macular degeneration in postmenopausal women. *Arch Ophthalmol* 2011;129(4):481-9.
163. Millen AE, Meyers KJ, Liu Z, Engelman CD, Wallace RB, LeBlanc ES, et al. Association between vitamin D status and age-related macular degeneration by genetic risk. *JAMA Ophthalmol* 2015;133(10):1171-9.
164. Miller ER 3rd, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med* 2005;142(1):37-46.
165. Miller JW. Age-related macular degeneration revisited--piecing the puzzle: the LXIX Edward Jackson memorial lecture. *Am J Ophthalmol* 2013;155(1):1-35.e13.
166. Mocchegiani E, Romeo J, Malavolta M, Costarelli L, Giacconi R, Diaz LE, Marcos A. Zinc: dietary intake and impact of supplementation on immune function in elderly. *Age (Dordr)* 2013;35(3):839-60.
167. Mohajeri MH, Troesch B, Weber P. Inadequate supply of vitamins and DHA in the elderly: implications for brain aging and Alzheimer-type dementia *Nutrition* 2015;31(2):261-75.
168. Morrison MA, Silveira AC, Huynh N, et al. Systems biology-based analysis implicates a novel role for vitamin D metabolism in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Hum Genomics* 2011;5(6):538-68.
169. Murray IJ, Makridaki M, van der Veen RL, Carden D, Parry NR, Berendschot TT. Lutein supplementation over a one-year period in early AMD might have a mild beneficial effect on visual acuity: the CLEAR study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(3):1781-8.
170. Nagineni CN, Raju R, Nagineni KK, Kommineni VK, Cherukuri A, Kutty RK, Hooks JJ, Detrick B. Resveratrol Suppresses Expression of VEGF by Human Retinal Pigment Epithelial Cells: Potential Nutraceutical for Age-related Macular Degeneration. *Aging Dis* 2014;5(2):88-100.
171. Nakagami Y. Nrf2 is an attractive therapeutic target for retinal diseases. *Oxid Med Cell Longev* 2016;2016:7469326.
172. Nan R, Tetchner S, Rodriguez E, Pao PJ, Gor J, Lengyel I, Perkins SJ. Zinc-induced self-association of complement C3b and Factor H: implications for inflammation and age-related macular degeneration. *J Biol Chem* 2013;288(26):19197-210.
173. National Institute for health and Care Excellence (NICE). Guidance Executive (GE) Review of TA68; The clinical and cost effectiveness of photodynamic therapy for age-related macular degeneration. 2014.
174. National Institutes of Health. Office of dietary supplements. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/> (assessed on 8 January 2019).
175. National Institutes of Health. Office of Dietary Supplements. <http://ods.od.nih.gov/factsheets/Zinc-HealthProfessional/> (assessed on 8 January 2019).
176. National Institutes of Health. Office of Dietary Supplements. Vitamin D fact Sheets. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/> (assessed 29 April 2019).
177. Natoli R, Zhu Y, Valter K, Bisti S, Eells J, Stone J. Gene and noncoding RNA regulation underlying photoreceptor protection: microarray study of dietary antioxidant saffron and photobiomodulation in rat retina. *Mol Vis* 2010;16:1801-22.
178. NCT02348359. X-82 to Treat Age-related Macular Degeneration <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02348359>. Updated on July 25, 2018. Accessed on April 3, 2019
179. NCT03038880. Study to Evaluate Faricimab (RO6867461; RG7716) for Extended Durability in the Treatment of Neovascular Age Related Macular Degeneration (nAMD) (STAIRWAY). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03038880>. Updated on January 15, 2019. Accessed on April 3, 2019.
180. Noguchi Y, Kawate H, Nomura M, Takayanagi R. Eldecalcitol for the treatment of osteoporosis. *Clin Interv Aging* 2013;8:1313-21.
181. Nunes S, Alves D, Barreto P, Raimundo M, da Luz Cachulo M, Farinha C, Lains I, Rodrigues J, Almeida C, Ribeiro L, Figueira J, Santos L, Silva R. Adherence to a Mediterranean diet and its association with age-related macular degeneration. The Coimbra Eye Study-Report 4. *Nutrition* 2018;51-52:6-12.

182. Nutro[®]total: Patient information leaflet
183. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A, et al. Effects of a combination of β -carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *NEJM* 1996;334:1150-5.
184. Parekh N, Chappell RJ, Millen AE, Albert DM, Mares JA. Association between vitamin D and age-related macular degeneration in the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988 through 1994. *Arch Ophthalmol* 2007;125(5):661-9.
185. Parmeggiani, F.; Romano, M.R.; Costagliola, C.; Semeraro, F.; Incorvaia, C.; D'Angelo, S.; Perri, P.; De Palma, P.; De Nadai, K.; Sebastiani, A. Mechanism of inflammation in age-related macular degeneration. *Mediators Inflamm* 2012; 2012:546786.
186. Peng X, Vaishnav A, Murillo G, Alimirah F, Torres KE, Mehta RC. Protection against cellular stress by 25-hydroxyvitamin D3 in breast epithelial cells. *J Cell Biochem* 2010;110(6):1324-33.
187. Piccardi M, Marangoni D, Minnella AM, Savastano MC, Valentini P, Ambrosio L, Capoluongo E, Maccarone R, Bisti S, Falsini B. A longitudinal follow-up study of saffron supplementation in early age-related macular degeneration: sustained benefits to central retinal function. *Evid Based Complement Alternat Med* 2012;2012:429124.
188. Piccardi M, Fadda A, Martelli F, Marangoni D, Magli A, Minnella AM, Bertelli M, Di Marco S, Bisti S, Falsini B. Antioxidant Saffron and Central Retinal Function in ABCA4-related Stargardt Macular Dystrophy. *Nutrients* 2019, in press
189. Pinazo-Durán MD, Gallego-Pinazo R, García-Medina JJ, Zanón-Moreno V, Nucci C, Dolz-Marco R, Martínez-Castillo S, Galbis-Estrada C, Marco-Ramírez C, López-Gálvez MI, Galarreta DJ, Díaz-Llópis M. Oxidative stress and its downstream signaling in aging eyes. *Clin Interv Aging* 2014;9:637-52.
190. Pinteá A, Ruginá D, Pop R, Bunea A, Socaciu C, Diehl HA. Antioxidant effect of trans-resveratrol in cultured human retinal pigment epithelial cells. *J Ocul Pharmacol Ther* 2011;27(4):315-21.
191. Poulsen MM, Fjeldborg K, Ornstrup MJ, Kjær TN, Nøhr MK, Pedersen SB. Resveratrol and inflammation: Challenges in translating pre-clinical findings to improved patient outcomes. *Biochim Biophys Acta* 2015;1852(6):1124-36.
192. Prietl B, Treiber G, Pieber TR, Amrein K. Vitamin D and immune function. *Nutrients* 2013;5(7):2502-21.
193. Puertollano MA, Puertollano E, de Cienfuegos GÁ, de Pablo MA. Dietary antioxidants: immunity and host defense. *Curr Top Med Chem* 2011;11(14):1752-66.
194. Qi Y, Chen L, Zhang L, Liu WB, Chen XY, Yang XG. Crocin prevents retinal ischaemia/reperfusion injury-induced apoptosis in retinal ganglion cells through the PI3K/AKT signalling pathway. *Exp Eye Res* 2013;107:44-51.
195. Querques G, Rosenfeld PJ, Cavallero E, Borrelli E, Corvi F, Querques L, Bandello FM, Zarbin MA. Treatment of dry age-related macular degeneration. *Ophthalmic Res.* 2014a;52(3):107-15.
196. Querques G, Souied EH. The role of omega-3 and micronutrients in age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 2014b;59(5):532-9.
197. Rabin DM, Rabin RL, Blenkinsop TA, Temple S, Stern JH. Chronic oxidative stress upregulates Drusen-related protein expression in adult human RPE stem cell-derived RPE cells: a novel culture model for dry AMD. *Aging (Albany NY)* 2013;5(1):51-66.
198. Raimundo M, Mira F, Cachulo MDL, Barreto P, Ribeiro L, Farinha C, Lains I, Nunes S, Alves D, Figueira J, Merle BM, Delcourt C, Santos L, Silva R. Adherence to a Mediterranean diet, lifestyle and age-related macular degeneration: the Coimbra Eye Study - report 3. *Acta Ophthalmol* 2018;96(8):e926-e932.
199. Raman R, Vaghefi E, Braakhuis AJ. Food components and ocular pathophysiology: a critical appraisal of the role of oxidative mechanisms. *Asia Pac J Clin Nutr* 2017;26(4):572-85.
200. Rautiainen S, Manson JE, Lichtenstein AH, Sesso HD. Dietary supplements and disease prevention - a global overview. *Nat Rev Endocrinol* 2016;12(7):407-20.
201. Recalde S, Hernandez M, bezunarte J, Moreno M, Belza I, Garcia-Layana A, Fernandez P. Recovery of inflammatory and oxidative stress damage in retinal epithelial and endothelial cells: synergistic action of antioxidants and vitamin D. Poster presentation #2478, Association for Research in Vision and Ophthalmology, ARVO, 2018.
202. Reynolds R, Rosner B, Seddon JM: Dietary omega-3 fatty acids, other fat intake, genetic susceptibility, and progression to incident geographic atrophy. *Ophthalmology* 2013; 120: 1020-8.
203. Richer S, Stiles W, Statkute L, Pulido J, Frankowski J, Rudy D, Pei K, Tsipursky M, Nyland J. Double-masked, placebo-controlled, randomized trial of lutein and antioxidant supplementation in the intervention of atrophic age-related macular degeneration: the Veterans LAST study (Lutein Antioxidant Supplementation Trial). *Optometry* 2004;75(4):216-30.
204. Richer S, Devenport J, Lang JC. LAST II: Differential temporal responses of macular pigment optical density in patients with atrophic age-related macular degeneration to dietary supplementation with xanthophylls. *Optometry* 2007;78(5):213-9.
205. Richer S, Stiles W, Ulanski L, Carroll D, Podella C. Observation of human retinal remodeling in octogenarians with a resveratrol based nutritional supplement. *Nutrients* 2013;5(6):1989-2005.
206. Richer S, Patel S, Sockanathan S, Ulanski LJ 2nd, Miller L, Podella C. Resveratrol based oral nutritional supplement produces long-term beneficial effects on structure and visual function in human patients. *Nutrients* 2014;6(10):4404-20.
207. Rofagha S, Bhisitkul RB, Boyer DS, Sadda SR, Zhang K; SEVEN-UP Study Group. Seven-year outcomes in ranibizumab-treated patients in ANCHOR, MARINA, and HORIZON: a multicenter cohort study (SEVEN-UP). *Ophthalmology* 2013;120(11):2292-9.

208. Rosenthal JM, Kim J, de Monasterio F, Thompson DJ, Bone RA, Landrum JT, de Moura FF, Khachik F, Chen H, Schleicher RL, et al. Dose-ranging study of lutein supplementation in persons aged 60 years or older. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:5227-33. Erratum in: *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:14.
209. San Giovanni JP, Chew EY. The role of omega-3 longchain polyunsaturated fatty acids in health and disease of the retina. *Progress in Retinal and Eye Research* 2005;24(1): 87-138.
210. San Giovanni JP, Chew EY, Clemons TE, Davis MD, Ferris FL 3rd, Gensler GR, Kurinij N, Lindblad AS, Milton RC, Seddon JM, Sperduto RD; Age-Related Eye Disease Study Research Group. The relationship of dietary lipid intake and age-related macular degeneration in a case-control study: AREDS Report No. 20. *Arch Ophthalmol* 2007;125(5):671-9.
211. San Giovanni JP, Agrón E, Meleth AD, Reed GF, Sperduto RD, Clemons TE, Chew EY; Age-Related Eye Disease Study Research Group. Omega-3 Long-chain polyunsaturated fatty acid intake and 12-y incidence of neovascular age-related macular degeneration and central geographic atrophy: AREDS report 30, a prospective cohort study from the Age-Related Eye Disease Study. *Am J Clin Nutr* 2009a;90(6):1601-7.
212. San Giovanni JP, Agron E, Clemons TE, Chew EY. Omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acid intake inversely associated with 12-year progression to advanced age-related macular degeneration. *Archives of Ophthalmology* 2009b; 127: 110-2.
213. Sarwar S, Clearfield E, Soliman MK, Sadiq MA, Baldwin AJ, Hanout M, Agarwal A, Sepah YJ, Do DV, Nguyen QD. Aflibercept for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2:CD011346.
214. Schieber M, Chandel NS. ROS function in redox signaling and oxidative stress. *Curr Biol* 2014;24(10):R453-62.
215. Schleicher M, Weikel K, Garber C, Taylor A. Diminishing risk for age-related macular degeneration with nutrition: a current view. *Nutrients* 2013;5(7):2405-56.
216. Schlottmann PG, Alezzandrini AA, Zas M, Rodriguez FJ, Luna JD, Wu L. New Treatment Modalities for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2017 Nov-Dec;6(6):514-9.
217. Schmidt-Erfurth U, Chong V, Loewenstein A, Larsen M, Souied E, Schlingemann R, Eldem B, Monés J, Richard G, Bandello F; European Society of Retina Specialists. Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Br J Ophthalmol*. 2014;98(9):1144-67.
218. Sripsema NK, Hu DN, Rosen RB. Lutein, Zeaxanthin, and meso-Zeaxanthin in the Clinical Management of Eye Disease. *J Ophthalmol*. 2015;2015:865179.
219. Sebastian RS, Cleveland LE, Goldman JD, Moshfegh AJ. Older adults who use vitamin/mineral supplements differ from nonusers in nutrient intake adequacy and dietary attitudes. *J Am Diet Assoc* 2007;107(8):1322-32.
220. Seddon JM, Ajani UA, Sperduto RD, Hiller R, Blair N, Burton TC et al. Dietary carotenoids, vitamins A, C, and E, and advanced age-related macular degeneration. *Eye Disease Case-Control Study Group*. *JAMA* 1994;272:1413-20.
221. Seddon JM, Ajani UA, Mitchell BD. Familial aggregation of age-related maculopathy. *Am J Ophthalmol* 1997;123(2):199-206.
222. Seddon JM, Rosner B, Sperduto RD, Yannuzzi L, Haller JA, Blair NP, Willett W. Dietary fat and risk for advanced age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2001;119(8):1191-9.
223. Seddon JM, Cote J, Rosner B. Progression of age-related macular degeneration: association with dietary fat, transunsaturated fat, nuts, and fish intake. *Arch Ophthalmol* 2003;121(12):1728-37.
224. Seddon JM, Cote J, Page WF, Aggen SH, Neale MC. The US twin study of age-related macular degeneration: relative roles of genetic and environmental influences. *Arch Ophthalmol* 2005;123(3):321-7.
225. Seddon JM, Sharma S, Adelman RA. Evaluation of the clinical age-related maculopathy staging system. *Ophthalmology* 2006a;113(2):260-6.
226. Seddon JM, George S, Rosner B. Cigarette smoking, fish consumption, omega-3 fatty acid intake, and associations with age-related macular degeneration: the US Twin Study of Age-Related Macular Degeneration. *Arch Ophthalmol* 2006b;124(7):995-1001.
227. Seddon JM, Silver RE, Kwong M, Rosner B. Risk Prediction for Progression of Macular Degeneration: 10 Common and Rare Genetic Variants, Demographic, Environmental, and Macular Covariates. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(4):2192-202.
228. Seddon JM, Reynolds R, Shah HR, Rosner B. Smoking, dietary betaine, methionine, and vitamin D in monozygotic twins with discordant macular degeneration: epigenetic implications. *Ophthalmology* 2011;118(7):1386-94.
229. Seddon JM. Macular Degeneration Epidemiology: Nature-Nurture, Lifestyle Factors, Genetic Risk, and Gene-Environment Interactions - The Weisenfeld Award Lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58(14):6513-28.
230. Senra H, Balaskas K, Mahmoodi N, Aslam T. Experience of Anti-VEGF Treatment and Clinical Levels of Depression and Anxiety in Patients With Wet Age-Related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol* 2017;177:213-24.
231. Shaikh SR, Jolly CA, Chapkin RS. n-3 Polyunsaturated fatty acids exert immunomodulatory effects on lymphocytes by targeting plasma membrane molecular organization. *Mol Aspects Med* 2012;33(1):46-54.
232. Sheu SJ, Liu NC, Ou CC, Bee YS, Chen SC, Lin HC, Chan JY. Resveratrol stimulates mitochondrial bioenergetics to protect retinal pigment epithelial cells from oxidative damage. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(9):6426-38.
233. Sin HP, Liu DT, Lam DS. Lifestyle modification, nutritional and vitamins supplements for age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol* 2013;91(1):6-11.

234. Snow KK, Seddon JM. Do age-related macular degeneration and cardiovascular disease share common antecedents? *Ophthalmic Epidemiol* 1999;6(2):125-43.
235. Sobrin L, Seddon JM. Nature and nurture- genes and environment- predict onset and progression of macular degeneration. *Prog Retin Eye Res* 2014;40:1-15.
236. Solomon SD, Lindsley K, Vedula SS, Krzystolik MC, Hawkins BS. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(8):CD005139.
237. Souied EH, Delcourt C, Querques G, Bassols A, Merle B, Zourdani A, et al. Oral docosahexaenoic acid in the prevention of exudative age-related macular degeneration: the Nutritional AMD Treatment 2 study. *Ophthalmology* 2013;120(8):1619-31.
238. Souied EH, Devin F, Mauget-Faÿsse M, Kolář P, Wolf-Schnurrbusch U, Framme C, Gaucher D, Querques G, Stumpp MT, Wolf S; MP0112 Study Group. Treatment of exudative age-related macular degeneration with a designed ankyrin repeat protein that binds vascular endothelial growth factor: a phase I/II study. *Am J Ophthalmol*. 2014 Oct;158(4):724-732.e2.
239. Souied EH, Aslam T, Garcia-Layana A, Holz FG, Leys A, Silva R, Delcourt C. Omega-3 Fatty Acids and Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmic Res* 2015;55(2):62-9.
240. Sparrow JR, Hicks D, Hamel CP. The retinal pigment epithelium in health and disease. *Curr Mol Med* 2010;10(9):802-23.
241. Strauss O. The retinal pigment epithelium in visual function. *Physiol Rev* 2005;85(3):845-81.
242. Tan JS, Wang JJ, Flood V, Rochtchina E, Smith W, Mitchell P. Dietary antioxidants and the long-term incidence of age-related macular degeneration: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 2008;115:334-41.
243. Tan JS, Wang JJ, Flood V, Mitchell P. Dietary fatty acids and the 10-year incidence of age-related macular degeneration: the Blue Mountains Eye Study. *Archives of Ophthalmology* 2009;127(5):656-65.
244. The Alpha-Tocopherol, β -Carotene Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin E and β -carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *New Engl J Med* 1994;330(15): 1029-35.
245. Thurman JM, Renner B, Kunchithapautham K, Ferreira VP, Pangburn MK, Ablonczy Z, Tomlinson S, Holers VM, Rohrer B. Oxidative stress renders retinal pigment epithelial cells susceptible to complement-mediated injury. *J Biol Chem* 2009;284(25):16939-47.
246. Tohari AM, Zhou X, Shu X. Protection against oxidative stress by vitamin D in cone cells. *Cell Biochem Funct* 2016;34(2):82-94.
247. Tomé-Carneiro J, Larrosa M, González-Sarrías A, Tomás-Barberán FA, García-Conesa MT, Espín JC. Resveratrol and clinical trials: the crossroad from in vitro studies to human evidence. *Curr Pharm Des* 2013;19(34):6064-93.
248. Tsoumakidou M, Demedts IK, Brusselle GC, Jeffery PK. Dendritic cells in chronic obstructive pulmonary disease: new players in an old game. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177(11):1180-6.
249. van Leeuwen R, Ikram MK, Vingerling JR, Witteman JC, Hofman A, de Jong PT. Blood pressure, atherosclerosis, and the incidence of age-related maculopathy: the Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44(9):3771-7.
250. van Leeuwen R, Boekhoorn S, Vingerling JR, Witteman JC, Klaver CC, Hofmann A, de Jong PT. Dietary intake of antioxidants and risk of age-related macular degeneration. *JAMA*. 2005;294:3101-7.
251. Velilla S, García-Medina JJ, García-Layana A, Dolz-Marco R, Pons-Vázquez S, Pinazo-Durán MD, Gómez-Ulla F, Arévalo JF, Díaz-Llopis M, Gallego-Pinazo R. Smoking and age-related macular degeneration: review and update. *J Ophthalmol* 2013;2013:895147.
252. Virgili C, Bini A. Laser photocoagulation for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007; (3)10.1002/14651858.CD004763.pub2.
253. Virgili C, Michelessi M, Parodi MB, Bacherini D, Evans JR. Laser treatment of drusen to prevent progression to advanced age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(10):CD006537.
254. Wang JJ, Buitendijk GH, Rochtchina E, Lee KE, Klein BE, van Duijn CM, Flood VM, Meuer SM, Attia J, Myers C, Holliday EG, Tan AC, Smith WT, Iyengar SK, de Jong PT, Hofman A, Vingerling JR, Mitchell P, Klein R, Klaver CC. Genetic susceptibility, dietary antioxidants, and long-term incidence of age-related macular degeneration in two populations. *Ophthalmology* 2014;121(3):667-75.
255. Wang H, Hartnett ME. Regulation of signaling events involved in the pathophysiology of neovascular AMD. *Mol Vis* 2016;22:189-202.
256. Weaver TR, Beaumont PE. The effect of intensive education on concordance with the Age-Related Eye Disease Study (AREDS) recommendations in a tertiary referral practice. *Ophthalmologica* 2015;233(2):61-5.
257. Willett WC, Sacks F, Trichopoulos A, Drescher G, Ferro-Luzzi A, Helsing E, Trichopoulos D. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr*. 1995 Jun;61(6 Suppl):1402S-1406S.
258. Winkler BS, Boulton ME, Gottsch JD, Sternberg P. Oxidative damage and age-related macular degeneration *Mol Vis* 1999;5:32.
259. World Health Organization. Priority Eye Diseases. <https://www.who.int/blindness/causes/priority/en/index7.html>. Accessed April 15, 2019.
260. Wormald R, Evans J, Smeeth L, Henshaw K. Photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007; (3)10.1002/14651858.CD002030.pub2

261. Wu W, Weng Y, Guo X, Feng L, Xia H, Jiang Z, Lou J. The Association Between Serum Vitamin D Levels and Age-Related Macular Degeneration: A Systematic Meta-Analytic Review. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57(4):2168-77.
262. Wykoff CC, Hariprasad SM, Zhou B. Innovation in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Consideration of Brolucizumab, Abicipar, and the Port Delivery System. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2018 Dec 1;49(12):913-91.
263. Xia N, Daiber A, Förstermann U, Li H. Antioxidant effects of resveratrol in the cardiovascular system. *Br J Pharmacol*. 2017;174(12):1633-46.
264. Yehoshua Z, Rosenfeld PJ, Albin TA. Current clinical trials in dry AMD and the definition of appropriate clinical outcome measures. *Semin Ophthalmol*. 2011;26:167-80.
265. Young RW. Solar radiation and age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 1988;32:252-69.
266. Zampatti S, Ricci F, Cusumano A, Marsella LT, Novelli G, Giardina E. Review of nutrient actions on age-related macular degeneration. *Nutr Res* 2014;34(2):95-105.
267. Zeitz O, Jousseaume AM. [Eye Drops Instead of Intravitreal Injections? The Dream of Treating Macular Diseases by Topically Administered Drugs]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2017 Sep;234(9):1088-93 (Article in German).
268. Zerbib J, Delcourt C, Puche N, Querques G, Cohen SY, Sahel J, Korobelnik JF, Le Goff M, Souied EH. Risk factors for exudative age-related macular degeneration in a large French case-control study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014;252(6):899-907.
269. Zhang, K.; Zhang, L.; Weinreb, R.N. Ophthalmic drug discovery: novel targets and mechanisms for retinal diseases and glaucoma. *Nat Rev Drug Discov* 2012;11:541-59.
270. Zhang H, Davies KJA, Forman HJ. Oxidative stress response and Nrf2 signaling in aging. *Free Radic Biol Med* 2015;88(Pt B):314-36.
271. Zhou J, Kim SR, Westlund BS, Sparrow JR. Complement activation by bisretinoid constituents of RPE lipofuscin. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50(3):1392-9.
272. Zhu L, Liu Z, Feng Z et al. Hydroxytyrosol protects against oxidative damage by simultaneous activation of mitochondrial biogenesis and phase II detoxifying enzyme systems in retinal pigment epithelial cells. *J Nutr Biochem* 2010; 21(11):1089-98.
273. Zweifel SA, Imamura Y, Spaide TC, Fujiwara T, Spaide RF. Prevalence and significance of subretinal drusenoid deposits (reticular pseudodrusen) in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2010;117(9):1775-81.



Laboratoire Théa

12 Rue Louis Blériot - ZI du Brézet

63017 Clermont-Ferrand cedex 2 - France

Tel. +33 (0)4 73 98 14 36 - Fax +33 (0)4 73 98 14 38

www.laboratoires-thea.com

Collection Librairie Médicale Théa