



Holz
Pauleikhoff
Spaide
Bird

Altersabhängige Makula- degeneration

3. Auflage

F.G. Holz

D. Pauleikhoff

R.F. Spaide

A.C. Bird

Altersabhängige Makuladegeneration

F.G. Holz
D. Pauleikhoff
R.F. Spaide
A.C. Bird

Altersabhängige Makula- degeneration

3. Auflage

Mit 250 Abbildungen und 21 Tabellen

Professor Dr. Frank G. Holz

Klinik für Augenheilkunde, Universitätsklinikum Bonn
Ernst-Abbe-Strasse 2
53127 Bonn

Professor Dr. Daniel Pauleikhoff

Augenabteilung, St.-Franziskus Hospital
Hohenzollernring 74
48145 Münster

Professor Dr. Richard F. Spaide

Vitreous-Retina-Macula Consultants of New York
519 E. 72nd St.
New York, NY 10021
USA

Professor Dr. Alan C. Bird

Institute of Ophthalmology, Moorfields Eye Hospital
City Road, London EC1 V 2PD
Großbritannien

ISBN-13 978-3-642-20869-0 Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie;
detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrags, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funksendung, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Eine Vervielfältigung dieses Werkes oder von Teilen dieses Werkes ist auch im Einzelfall nur in den Grenzen der gesetzlichen Bestimmungen des Urheberrechtsgesetzes der Bundesrepublik Deutschland vom 9. September 1965 in der jeweils geltenden Fassung zulässig. Sie ist grundsätzlich vergütungspflichtig. Zuwiderhandlungen unterliegen den Strafbestimmungen des Urheberrechtsgesetzes.

SpringerMedizin

Springer-Verlag GmbH
ein Unternehmen von Springer Science+Business Media
springer.de

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2011

Produkthaftung: Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutzgesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Planung: Dr. Sabine Ehlenbeck, Heidelberg
Projektmanagement: Cécile Schütze-Gaukel, Heidelberg
Übersetzungen: Dr. Tina Boll, Schriesheim
Lektorat: Ursula Illig, Stockdorf
Umschlaggestaltung: deblik Berlin
Satz: TypoStudio Tobias Schaedla, Heidelberg
SPIN: 12567218

Vorwort zur 3. Auflage

Die altersabhängige Makuladegeneration (AMD) ist in den Industrienationen zur häufigsten Ursache für erheblichen Sehverlust geworden. Aufgrund der demographischen Entwicklung und höheren Lebenserwartung ist von einer weiteren Zunahme der Betroffenen in Zukunft auszugehen.

Erfreulicherweise ist vor allem durch eine Intensivierung vielfältiger Forschungsbemühungen seit der Erstauflage dieses Buches ein erheblicher Wissenszuwachs zu verzeichnen. Dazu beigetragen haben nicht nur neue methodische Werkzeuge aus den Bereichen u. a. der Molekular- und Zellbiologie, Biochemie und Molekulargenetik, sondern auch Weiterentwicklungen im Bereich der Bildgebung und der Pharmakologie. Wir sind daher optimistisch, dass aus den jetzigen und zukünftigen Behandlungsansätzen Therapien für einen immer größer werdenden Anteil an AMD-Betroffenen hervorgehen.

Die Kapitel der 2. Auflage wurden gründlich überarbeitet und relevante Neuentwicklungen und Erkenntnisse berücksichtigt. Im Bereich der pathogenetischen Faktoren ist nun ein eigenes Kapitel der Rolle des Komplementsystems bei der multifaktoriellen, komplexen AMD gewidmet. Weiterhin wird näher auf die Rolle bildgebender Verfahren einschließlich der optischen Kohärenztomographie und der Fundusautofluoreszenz eingegangen. Neue Therapieansätze, die auf den tieferen Einsichten in die zugrunde liegenden molekularen Mechanismen basieren, werden sowohl für die neovaskuläre als auch für die fortgeschrittene trockene AMD (geographische Atrophie) erörtert.

Wesentliches Ziel des Buches ist es, den aktuellen Kenntnisstand zur Pathogenese, Diagnostik und Therapie der AMD klar und verständlich zusammenzufassen und hinsichtlich der therapeutischen Ansätze deren Möglichkeiten und Grenzen aufzuzeigen. Die Literaturhinweise stellen zwangsläufig eine Auswahl der Anzahl erheblich zugenommener Publikationen der letzten Jahre dar.

Wir danken den herausragenden Wissenschaftlern und Klinikern, die ihre Expertise in die jeweiligen Kapitel eingebracht haben. Ebenso danken wir unseren Mentoren, Kollegen, Patienten und Studenten für ihre vielfältigen wissenschaftlichen und klinischen Anregungen. Den Mitarbeitern des Springer-Verlages danken wir für ihre professionelle und zeitnahe Realisierung des Buches in dem rasch voranschreitenden und expandierenden Feld der AMD.

Frank G. Holz, Daniel Pauleikhoff, Richard F. Spaide, Alan C. Bird
Bonn, Münster, London, New York, 2011

Inhaltsverzeichnis

I Pathophysiologie

1 Epidemiologie der AMD3

*L. Ho, R. van Leeuwen, P.T.V.M. de Jong,
J.R. Vingerling, C.C.W. Klaver
Übersetzt von T. Boll*

1.1	Klassifikation	4
1.2	Häufigkeit	4
1.2.1	Prävalenz	4
1.2.2	Inzidenz	7
1.3	Natürlicher Verlauf	7
1.4	Genetische Faktoren	8
1.4.1	Gene des Komplementsystems	8
1.4.2	ARMS2-Lokus (10q26)	12
1.4.3	Gene des Lipidmetabolismus	14
1.4.4	Assoziationsstudien mit Kandidatengenen	18
1.5	Umweltfaktoren	18
1.5.1	Rauchen	18
1.5.2	Antioxidanzien	19
1.5.3	Body-Mass-Index	19
1.5.4	Hypertonie	19
1.5.5	Kataraktchirurgie	20
1.6	Interaktion zwischen Risikofaktoren	20
1.6.1	Kombinierte Effekte von CFH-Y402H und genetischen sowie umweltbedingten Faktoren	20
1.6.2	Kombinierte Effekte von 10q26-SNP und anderen genetischen sowie umweltbedingten Faktoren	21
1.6.3	Kombinierte Effekte von CFH und ARMS2/ HTRA1-SNP	21
1.6.4	Kombinierte Effekte des ApoE-Gens und anderen genetischen sowie umweltbedingten Faktoren	22
	Literatur	22

2 Genetik33

U. Friedrich, L.G. Fritsche, B.H.F. Weber

2.1	Einleitung	34
2.2	Identifizierung von Risikofaktoren bei komplexen Erkrankungen	34
2.3	Frühe Erkenntnisse	35
2.3.1	ABCA4-Gen	35
2.3.2	APOE-Gen	36
2.4	CFH – das erste hauptverantwortliche AMD-Suszeptibilitätsgen	38
2.4.1	Funktionelle Implikationen	38

2.4.2	Weitere AMD-assoziierte Gene der Komplementkaskade	39
2.5	ARMS2/HTRA1 – ein zweites hauptverant- wortliches AMD-Suszeptibilitätsgen	39
2.5.1	Funktionelle Auswirkungen	40
2.6	Neueste Erkenntnisse aus genomweiten Assoziationsstudien (GWAS)	41
2.7	Zur Rolle der Genetik in Prävention und Therapie der AMD	41
	Literatur	42

3 Alterung der Netzhaut und des retinalen Pigmentepithels45

M.E. Boulton

Übersetzt von T. Boll

3.1	Einleitung	46
3.2	Ursache und Folgen des Alterns	46
3.3	Klinische Veränderungen bei retinaler Alterung	47
3.4	Alterung der Neuroretina	48
3.5	Alterung des retinalen Pigmentepithels	50
3.5.1	Änderungen der Zelldichte des retinalen Pigmentepithels	50
3.5.2	Subzelluläre Veränderungen des retinalen Pigmentepithels	52
3.5.3	Akkumulation von Lipofuszin	52
3.5.4	Melanosomen und Pigmentkomplex- verbindungen	53
3.5.5	Mitochondriale Veränderungen im alternden retinalen Pigmentepithel	53
3.5.6	Der lysosomale Autophagieweg	54
3.5.7	Antioxidative Kapazität des retinalen Pigmentepithels	56
3.6	Alterung der Bruch-Membran	57
3.7	Zusammenhang zwischen Alter und AMD	57
	Literatur	59

4 Das Komplementsystem bei der AMD65

P. Charbel Issa, N.V. Chong, H.P.N. Scholl

4.1	Einleitung	66
4.2	Das Komplementsystem	66
4.3	Das Komplementsystems in der AMD- Pathogenese	67
4.4	Klinische Relevanz der Komplementgen- varianten	68
4.4.1	Systemische Komplementaktivierung bei AMD-Patienten	68
4.4.2	Komplementgenvarianten und AMD- Subtypen	70

4.4.3	Komplementgenvarianten und Progression der AMD	70	7.2.1	Minderung der Sehschärfe	116
4.4.4	Gen-Umwelt-Interaktion: Ernährung, Nahrungsergänzungsmittel und Rauchen	71	7.2.2	Metamorphopsie	116
4.4.5	Polymorphismen in Komplementgenen und Ansprechen auf Therapie: Pharmakogenetik	72	7.2.3	Gesichtsfeldausfälle	117
4.5	Neue pharmakologische Interventionen zur Modifikation der Komplementaktivierung	72	7.2.4	Weitere Symptome	118
4.6	Schlussfolgerung	73	7.3	Befunde bei choroidaler Neovaskularisation	118
	Literatur	73	7.3.1	Blutung	118
5	Histopathologie	79	7.3.2	Makulaödem und subretinale Flüssigkeit	119
	<i>A. Lommatzsch, S. Wasmuth, D. Pauleikhoff, F.G. Holz, A.C. Bird</i>		7.3.3	Abhebung des retinalen Pigmentepithels	119
5.1	Retinales Pigmentepithel	80	7.3.4	Weitere Befunde	120
5.1.1	Aufbau und Funktion des retinalen Pigmentepithels	80	7.4	Diagnostik der choroidalen Neovaskularisation	121
5.1.2	Ablagerungen im retinalen Pigmentepithel	80	7.4.1	Fluoreszein-Angiographie	121
5.1.3	Altersveränderungen des retinalen Pigmentepithels	81	7.4.2	Indozyanin grün-Angiographie	121
5.2	Bruch-Membran	81	7.4.3	Autofluoreszenz	122
5.2.1	Aufbau der Bruch-Membran	81	7.4.4	Optische Kohärenztomographie	122
5.2.2	Altersveränderungen der Bruch-Membran	82		Literatur	122
5.2.3	Ablagerungen in der Bruch-Membran, Drusen	85	8	Geographische Atrophie	125
5.3	Choroidale Neovaskularisation	90		<i>M. Fleckenstein, S. Schmitz-Valckenberg, J.S. Sunness, F.G. Holz</i>	
5.4	Abhebung des retinalen Pigmentepithels	94	8.1	Einführung	126
5.5	Geographische Atrophie des retinalen Pigmentepithels	97	8.2	Klinische Merkmale	127
	Literatur	98	8.3	Histologie und Pathogenese	127
			8.4	Fundusautofluoreszenz-Bildgebung	128
			8.5	Spectral-Domain-optische Kohärenz- tomographie	129
			8.6	Quantifizierung der Atrophieprogression	130
			8.7	Risikofaktoren	132
			8.7.1	Genetische Faktoren	132
			8.7.2	Systemische Risikofaktoren	132
			8.7.3	Okuläre Risikofaktoren	133
			8.8	CNV-Entwicklung in Augen mit geographischer Atrophie	134
			8.9	Sehfunktion bei Patienten mit geographischer Atrophie	134
			8.9.1	Messung der Sehschärfe	134
			8.9.2	Kontrastsensitivität	135
			8.9.3	Lesegeschwindigkeit	135
			8.9.4	Fundusperimetrie	135
			8.10	Therapeutische Ansätze	135
			8.10.1	Verminderung von retinalen Toxinen	136
			8.10.2	Antiinflammatorische Substanzen	136
			8.10.3	Komplementinhibition	137
			8.10.4	Neuroprotektion	137
			8.10.5	Verminderung von oxidativem Stress	137
			8.10.6	Serotonin-1A-Agonist	137
				Literatur	138

II Klinische Manifestationen

6	Frühe AMD	105
	<i>M. Dietzel, D. Pauleikhoff, F.G. Holz, A.C. Bird</i>	
6.1	Einleitung	106
6.2	Drusen	106
6.3	Fokale Hypo- und Hyperpigmentationen des retinalen Pigmentepithels	111
6.4	Störungen der Aderhautperfusion	111
	Literatur	112
7	Klinische Manifestationen der choroidalen Neovaskularisation bei AMD	115
	<i>R.F. Spaide</i>	
	<i>Übersetzt von T. Boll</i>	
7.1	Einleitung	116
7.2	Symptome bei choroidaler Neovaskularisation	116

III Diagnostik

9	Imaging bei AMD	145
	<i>R.F. Spaide</i>	
	<i>Übersetzt von T. Boll</i>	
9.1	Einleitung	146
9.2	Farbphotographie	146
9.3	Monochrome Photographie	146
9.4	Autofluoreszenz	147
9.5	Optische Kohärenztomographie	148
9.5.1	Welleneigenschaften des Lichts	148
9.5.2	Kohärenzlänge	149
9.5.3	Time-Domain-optische Kohärenztomographie ..	149
9.5.4	Frequency-Domain-optische Kohärenz- tomographie	149
9.5.5	Verbesserte Tiefenauflösung der optischen Kohärenztomographie	150
9.5.6	Allgemeine Eigenschaften der Makularegion bei der optischen Kohärenztomographie	150
9.6	Angiographie	150
9.6.1	Eigenschaften des Farbstoffes Fluoreszein	150
9.6.2	Eigenschaften des Farbstoffes Indozyaningrün ..	151
9.6.3	Kameras in der Fluoreszenz-Angiographie	151
9.6.4	Patienteneinwilligung und -aufklärung	152
9.6.5	Fluoreszein-Injektion	152
9.6.6	Fluoreszein-Angiographie	153
9.6.7	Indozyaningrün-Angiographie	153
9.6.8	Interpretation der Fluoreszein-Angiographie	153
9.6.9	Interpretation der Indozyaningrün-Angiographie .	155
9.7	Nicht-neovaskuläre AMD	155
9.7.1	Drusen	155
9.7.2	Pigmentveränderungen einschließlich geographische Atrophie	156
9.8	Neovaskuläre AMD	156
9.9	Abhebungen des retinalen Pigmentepithels	159
9.9.1	Beteiligung der Retinagefäße am exsudativen Prozess	160
9.10	Follow-up	161
9.10.1	Thermischer Laserkoagulation	161
9.10.2	Photodynamische Therapie	161
9.11	Anti-VEGF-Therapie	163
	Literatur	164
10	Optische Kohärenztomographie	167
	<i>S. Wolf</i>	
10.1	Einleitung	168
10.2	Technik der SD-OCT	168
10.3	SD-OCT bei altersabhängiger Makulopathie	169
10.4	OCT bei geographischer Atrophie	171
10.5	OCT bei exsudativer AMD	171

10.6	SD-OCT für Nachuntersuchungen und Therapiekontrolle bei der exsudative AMD	172
	Literatur	174

11	Mikroperimetrie	177
	<i>E. Midena, E. Pilotto</i>	
	<i>Übersetzt von T. Boll</i>	
11.1	Einleitung	178
11.2	Technische Entwicklung	178
11.2.1	Von der manuellen zur automatischen Mikroperimetrie	179
11.2.2	Automatische Mikroperimetrie	179
11.2.3	Mikroperimetrie: Durchführung der Untersuchung	180
11.2.4	Mikroperimetrie: Auswertung	181
11.2.5	Weitere Mikroperimeter	183
11.3	Mikroperimetrie bei AMD	183
11.3.1	Frühe AMD	183
11.3.2	Geographische Atrophie	185
11.3.3	Neovaskuläre AMD	186
11.3.4	Therapie der neovaskulären AMD	188
	Literatur	191

IV Prophylaxe und Therapie

12	Nahrungsergänzung	195
	<i>A.D. Meleth, V.R. Raiji, N. Krishnadev, E.Y. Chew</i>	
	<i>Übersetzt von T. Boll</i>	
12.1	Einleitung	196
12.2	Antioxidanzien und Zink	196
12.3	β -Carotin	198
12.4	Makuläre Xantophylle	198
12.5	Langkettige mehrfach ungesättigte Omega-3- Fettsäuren	200
12.6	Vitamin E	201
12.7	Vitamin C	201
12.8	Zink	202
12.9	Folsäure und B-Vitamine	202
12.10	AREDS2	203
	Literatur	204
13	Laserphotokoagulation und photodynamische Therapie	209
	<i>G. Soubrane</i>	
	<i>Übersetzt von T. Boll</i>	
13.1	Einleitung	210
13.2	Grundlagen	210
13.2.1	Klinischer Hintergrund	210
13.2.2	Laserphotokoagulation	212

13.2.3	Photodynamische Therapie	212	15.4.3	Welche Parameter definieren eine aktive neovaskuläre AMD, die voraussichtlich von einer Anti-VEGF-Therapie profitiert? Welche Eigenschaften legen nahe, dass kein Nutzen zu erwarten ist?	243
13.3	Behandlungsabläufe	214	15.4.4	Bieten flexible Therapieregimes ähnlich zufriedenstellende Ergebnisse in Bezug auf den Visus wie eine monatliche Therapie? Wie sollte die Therapie begonnen werden? Welche flexiblen Therapieregimes wurden untersucht?	244
13.3.1	Laserphotokoagulation	214	15.4.5	Welche längerfristigen Gesichtspunkte müssen bei einer Anti-VEGF-Therapie bei neovaskulärer AMD berücksichtigt werden?	248
13.3.2	Photodynamische Therapie	215		Literatur	249
13.4	Studienergebnisse	217			
13.4.1	Laserphotokoagulation	217			
13.4.2	Photodynamische Therapie	219			
13.5	Sicherheit und unerwünschte Nebenwirkungen	221			
13.5.1	Laserphotokoagulation	221			
13.5.2	Photodynamische Therapie	222			
13.6	Varianten	223			
13.6.1	Laserphotokoagulation: verschiedene Wellenlängen	223			
13.6.2	Photodynamische Therapie	223			
13.6.3	Kombinationstherapien	224			
13.7	Derzeitige Leitlinien	225			
13.7.1	Laserphotokoagulation	225			
13.7.2	Photodynamische Therapie	226			
13.8	Perspektiven	227			
	Literatur	227			
14	Anti-VEGF-Therapie: Grundlagen und Substanzen	229	16	Kombinationstherapien zur Behandlung der AMD	253
	<i>S. Grisanti, J. Lütke, S. Peters</i>			<i>M. Barakat, N. Steinle, P.K. Kaiser</i>	
14.1	Einleitung	230		<i>Übersetzt von T. Boll</i>	
14.2	Vascular endothelial growth factor	230	16.1	Einleitung	254
14.3	Angriffspunkte innerhalb der VEGF-Kaskade	231	16.2	Überblick über die aktuell verfügbaren Therapien	254
14.3.1	Sequestrierung von freiem VEGF	232	16.3	Grenzen der aktuellen Therapiemöglichkeiten bei exsudativer AMD	256
14.3.2	Inhibition der Synthese von VEGF und VEGF-Rezeptoren	233	16.4	Argumente für eine Kombinationstherapie zur Behandlung der exsudativen AMD	256
14.3.3	Inhibition der intrazellulären Signalkaskade	234	16.5	Klinische Ergebnisse zur Kombinationstherapie der exsudativen AMD	257
14.3.4	Natürliche VEGF-Gegenspieler	234	16.5.1	Verteporfin-PDT in Kombination mit Triamcinolon	257
14.4	Neue Applikationsformen	235	16.5.2	Verteporfin-PDT in Kombination mit VEGF-Inhibitoren	259
14.5	Kombinationstherapie	235	16.5.3	Dreifachtherapie der exsudativen AMD	261
	Literatur	236	16.5.4	Kombinationstherapie mit Bestrahlung	262
				Literatur	264
15	Anti-VEGF-Therapie der AMD: Ergebnisse und Leitlinien	237	17	Behandlungsansätze bei trockener AMD	269
	<i>P. Mitchell, S. Foran</i>			<i>Z. Yehoshua, P.J. Rosenfeld</i>	
	<i>Übersetzt von T. Boll</i>			<i>Übersetzt von T. Boll</i>	
15.1	Hintergrund	238	17.1	Einleitung	270
15.2	Anti-VEGF-Therapien bei neovaskulärer AMD	238	17.2	Aktuelle Behandlungsmöglichkeiten	270
15.3	Evidenzbasierte Leitlinien zum Krankheitsmanagement	239	17.3	Die Ursachen der AMD adressieren	271
15.4	Leitlinien zum Management der neovaskulären AMD mit VEGF-Hemmern	240	17.4	Substanzen in präklinischen und Phase-I-Studien	271
15.4.1	Wie sollte eine neovaskuläre AMD diagnostiziert werden?	241	17.4.1	Endpunkte klinischer Studien	271
15.4.2	Welche neovaskulären AMD-Läsionen sollten für eine Anti-VEGF-Therapie in Betracht gezogen werden?	242	17.4.2	Substanzen, die das Überleben von Photorezeptoren und RPE unterstützen	272
			17.4.3	Modulatoren des Sehzyklus	274
			17.4.4	Substanzen zum Schutz vor Schäden durch oxidativen Stress und Verlust an Mikronährstoffen	275

17.4.5	Substanzen zur Unterdrückung entzündlicher Prozesse	276	20.8	Elektronische Vorlesegeräte	315
17.5	Zusammenfassung	279	20.9	Ergänzende Hilfsmittel	315
	Literatur	280	20.10	Besonderheiten bei der Versorgung mit vergrößernden Sehhilfen	316
18	Chirurgische Therapie	283	20.11	Grundlagen der Verordnung	317
	<i>B. Kirchhof</i>			Literatur	317
18.1	Makulaplastik	284			
18.2	Makulatranslokation	284			
18.3	Einzelzellsuspensionen	285			
18.4	Pigmentepithel-Aderhaut-Translokation (Patch)	286			
18.5	Indikationen zur Chirurgie	287			
18.5.1	Non-Responder	287			
18.5.2	Pigmentepithelruptur	287			
18.5.3	Massive submakuläre Blutung	288			
18.5.4	Trockene AMD	289			
18.5.5	Makuladystrophien	290			
	Literatur	290			
				Stichwortverzeichnis	319
V Rehabilitation					
19	Lesefähigkeit bei AMD	295			
	<i>S. Trauzettel-Klosinski</i>				
19.1	Einleitung	296			
19.2	Physiologische Grundlagen	296			
19.3	Der Lesevorgang beim Zentralskotom	297			
19.3.1	Das Lesegesichtsfeld in Bezug zu anderen Parametern	297			
19.3.2	Bedeutung des Fixationsverhaltens	298			
19.3.3	Beurteilung des Fixationsverhaltens	299			
19.3.4	Motorik	300			
19.4	Methoden zur Untersuchung der Lesefähigkeit	300			
19.5	Rehabilitationsansätze zur Verbesserung der Lesefähigkeit	301			
	Literatur	302			
20	Vergrößernde Sehhilfen bei AMD	305			
	<i>K. Rohrschneider</i>				
20.1	Definition der Sehbehinderung und rechtliche Grundlagen	306			
20.2	Auswirkung der Sehbehinderung bei AMD	306			
20.3	Bestimmung des Vergrößerungsbedarfs	307			
20.4	Vergrößerungsmöglichkeiten	308			
20.5	Optisch vergrößernde Sehhilfen für die Ferne ...	308			
20.6	Optisch vergrößernde Sehhilfen für die Nähe ...	309			
20.7	Elektronisch vergrößernde Sehhilfen für die Nähe	313			

Abkürzungsverzeichnis

ABCA1	ATP-bindendes Transportprotein	GA	Geographische Atrophie
AGE	Advanced glycation end products	GCL	Ganglion cell layer (Ganglionzellschicht)
ALA	Alphalinolensäure	GK	Glaskörper
AMD	Altersabhängige Makuladegeneration	GWAS	Genomweite Assoziationsstudie
APC	Alternative pathway of complement (alternativer Komplementweg)	HDL-c	High-density lipoprotein cholesterol
APOE	Apolipoprotein E	HTRA1	High temperature requirement factor A1
AREDS	Age-Related-Eye-Disease Studie	ICG	Indozyanin grün
ARM	Age-related maculopathy (altersabhängige Makulopathie)	ICAM	Intracellular adhesion molecules (intrazelluläre Adhäsionsmoleküle)
ARMS2	Age-related maculopathy susceptibility 2	ICS	Innere kollagene Schicht
BCEA	Bivariate contour ellipse calculated area (bivariable Konturanalyse)	IPE	Irispigmentepithel
BCVA	Best corrected visual acuity (bestkorrigierter Visus)	IV	Inverse Varianz
BLD	Basal laminar deposits	IVB	Intravitreales Bevacizumab
BM	Bruch-Membran	IVR	Intravitreales Ranibizumab
BRF	Bevorzugter retinaler Fixationsort	IVTA	Intravitreales Triamcinolon
CC	Choriocapillaris	LCPUFA	Long-chain polyunsaturated fatty acids (langkettige mehrfach ungesättigte Fettsäuren)
CCD	Charge-coupled device	LDL	Low-density lipoprotein
CDCV	Common disease – common variant	LF	Lipofuszin
CDRV	Common disease – rare variant	LIPC	Lipase C
CEP	Carboxyethylpyrrole	LLUS	Late leakage of undetermined source (späte Leckage unklarer Herkunft)
CETP	Cholesterinester-Transferprotein	logMAR	Logarithm of the minimum angle of resolution
CFB	Complement factor B (Komplementfaktor B)	LSC	Long spaced collagen
CFH	Complement factor H (Komplementfaktor H)	MAF	Minor allele frequency
CFI	Complement factor I (Komplementfaktor I)	MCP	Membrane cofactor protein
CHS	Cardiovascular-Health-Studie	MHC	Major histocompatibility complex (Haupthistokompatibilitätskomplex)
CI	Konfidenzintervall	MMP	Matrixmetalloproteinase
CNP	Copy number polymorphism (Kopienzahl-Polymorphismus)	MPOD	Makuläre optische Pigmentdichte
CNTF	Ciliary neurotrophic factor	NH	Netzhaut
CNV	Chorioidale Neovaskularisation	NV-AMD	Neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration
CRP	C-reaktives Protein	OCT	Optische Kohärenztomographie
CRT	Central retinal thickness (zentrale Retinadicke)	OR	Odds Ratio
cSLO	Konfokales Scanning-Laser-Ophthalmoskop	ORCA	Occult retinal choroidal anastomosis
DA	Disc area	PAR	Populationsbezogenes attributables Risiko
DAF	Decay-accelerating factor	Patch	Pigmentepithel-Aderhaut-Translokation
DHA	Docosahexaensäure	PCV	Polypoide chorioidale Vaskulopathie
ECM	Extracellular matrix (extrazelluläre Matrix)	PD	Pupillardistanz
EDI-OCT	Enhanced-Depth-Imaging-optische Kohärenztomographie	PDT	Photodynamische Therapie
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study	PE	Pigmentepithel
EPA	Eicosapentaensäure	PED	Pigment epithelium detachment (Pigmentepithelabhebung)
ESR	Erythrozytensedimentationsrate	PEDF	Pigment epithelium derived factor
FAF	Fundusautofluoreszenz	PFCL	Perfluorocarbon liquid (flüssiges Perfluorkarbon)
FAZ	Foveoläre avaskuläre Zone	PHP	Preferential hyperacuity perimeter
FVPED	Fibrovascular pigment epithelial detachment (fibrovaskuläre Pigmentepithelabhebung)	PLGF	Placental growth factor

PLEKHA1	Pleckstrin homology domain-containing protein family A member 1
PON1	Paraoxonase-1-Gens
POS	Photoreceptor outer segment (Photorezeptor-Außensegment)
PRN	Pro re nata
PRR	Pattern-recognition-Rezeptoren
PVR	Proliferative Vitreoretinopathie
RAP	retinal angiomatous proliferation (retinale angiomatöse Proliferation)
RBP	Retinol-bindendes Protein
RCOphth	Royal College of Ophthalmologists
RCT	Randomized controlled trial
RNFL	Retinal nerve fiber layer (retinale Nervenfaserschicht)
ROS	Reactive oxygen species (reaktive Sauerstoffspezies)
RPE	Retinales Pigmentepithel
RTK	Rezeptor-Tyrosinkinasen
rTPA	Recombinant tissue plasminogen activator
RVAC	Retinal vascular anomalous complexes (retinale vaskuläre anomale Komplexe)
SD-OCT	Spectral-Domain-optische Kohärenztomographie
SLD	Superlumineszente Diode
SLO	Scanning-Laser-Ophthalmoskop
SNP	Single nucleotide polymorphism (Einzelnukleotid-Polymorphismus)
SOD2	Superoxid-Dismutase-2
Sr-90	Strontium-90
SS-OCT	Swept-Source-optische Kohärenztomographie
TD-OCT	Time-Domain-optische Kohärenztomographie
TIMP	Tissue inhibitor of metalloproteinases (Metalloproteinase-Inhibitor)
TLR	Toll-like receptor (Toll-like-Rezeptor)
UTR	Untranslated region (untranslatierte Region)
VA	Sehschärfe
VCM	Visual cycle modulators
VEGF	Vascular endothelial growth factor (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)
VPDT	Photodynamische Therapie mit Verteporfin
ZMÖ	Zystoides Makulaödem

Autorenverzeichnis

Dr. Mark R. Barakat

Cole Eye Institute
Cleveland Clinic Foundation
9500 Euclid Avenue, Mail Code: i-32
Cleveland, OH 44195
USA

Prof. Dr. Alan C. Bird

Institute of Ophthalmology
Moorfields Eye Hospital
City Road, London EC1 V 2PD
Großbritannien

Prof. Dr. Michael E. Boulton

Institute for Anatomy and Cell
Biology
University of Florida
1600 SW Archer Road
Gainesville
PO Box 100235
USA

Prof. Dr. Emily Y. Chew

National Eye Institute
National Institutes of Health
Bethesda, MD (301)496-6583
USA

Prof. Dr. Victor N. Chong

Oxford Eye Hospital
The University of Oxford
Oxford, OX3 9DU
Großbritannien

Dr. Martha Dietzel

Augenabteilung
St. Franziskus Hospital
Hohenzollernring 74
48145 Münster

Dr. Monika Fleckenstein

Klinik für Augenheilkunde
Universitätsklinikum Bonn
Ernst-Abbe-Strasse 2
53127 Bonn

Dr. S. Foran

Eye Clinic
Westmead Hospital
Hawkesbury Road
Westmead, NSW 2145
Australien

Dr. Ulrike Friedrich

Institut für Humangenetik
Universität Regensburg
Franz-Josef-Strauss-Allee 11
93054 Regensburg

Dr. Lars G. Fritsche

Institut für Humangenetik
Universität Regensburg
Franz-Josef-Strauss-Allee 11
93054 Regensburg

Prof. Dr. Salvatore Grisanti

Klinik für Augenheilkunde
Universitätsklinikum Schleswig-
Holstein
Campus Lübeck
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck

Dr. Lintje Ho

Erasmus Medical Center
'S-Gravendijkwal 230
3015 CE Rotterdam
Niederlande

Prof. Dr. Frank G. Holz

Klinik für Augenheilkunde
Universitätsklinikum Bonn
Ernst-Abbe-Strasse 2
53127 Bonn

PD Dr. Peter Charbel Issa

Nuffield Laboratory of Ophthalmology
University of Oxford
John Radcliffe Hospital
Oxford, OX3 9DU
Großbritannien

Prof. Dr. Paulus V.M. de Jong

Erasmus Medical Center
'S-Gravendijkwal 230
3015 CE Rotterdam
Niederlande

Prof. Dr. Peter K. Kaiser

Cole Eye Institute
Cleveland Clinic Foundation
9500 Euclid Avenue, Mail Code: i-32
Cleveland, OH 44195
USA

Prof. Dr. Bernd Kirchhof

Klinik für Augenheilkunde
Universitätsklinikum Köln
Kerpenerstrasse 62
50924 Köln-Lindenthal

Dr. Caroline W. Klaver

Erasmus Medical Center
'S-Gravendijkwal 230
3015 CE Rotterdam
Niederlande

Dr. Nupura Krishnadev

National Eye Institute
National Institutes of Health
Bethesda, MD (301)496-6583
USA

Dr. Redmer van Leeuwen

Erasmus Medical Center
'S-Gravendijkwal 230
3015 CE Rotterdam
Niederlande

Dr. Albrecht Lommatzsch

St. Franziskus Hospital
Augenabteilung
Hohenzollernring 74
48145 Münster

Dr. Julia Lücke

Klinik für Augenheilkunde
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Campus Lübeck
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck

Dr. Dhanu A. Meleth

National Eye Institute
National Institutes of Health
Bethesda, MD
(301)496-6583
USA

Prof. Dr. Edoardo Midena

Department of Ophthalmology
University of Padova
via Giustiniani 2
I-35128 Padua
Italien

Prof. Dr. Paul Mitchell

Eye Clinic
Westmead Hospital
Hawkesbury Road
Westmead, NSW 2145
Australien

Prof. Dr. Daniel Pauleikhoff

Augenabteilung
St.-Franziskus Hospital
Hohenzollernring 74
48145 Münster

Prof. Dr. Swaantje Peters

Klinik für Augenheilkunde
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Campus Lübeck
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck

Dr. Elisabetta Pilotto

Department of Ophthalmology
University of Padova
Via Giustiniani 2
I-35128 Padua
Italien

Dr. Veena R. Rajji

Department of Ophthalmology
George Washington University
Washington, DC (202)741-2825
USA

Prof. Dr. Klaus Rohrschneider

Klinik für Augenheilkunde
Universitätsklinikum Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 400
69120 Heidelberg

Prof. Dr. Philip J. Rosenfeld

Bascom Palmer Eye Institute
900 NW 17th St.
Miami, FL 33136
USA

PD Dr. Steffen Schmitz-Valckenberg

Klinik für Augenheilkunde
Universitätsklinikum Bonn
Ernst-Abbe-Strasse 2
53127 Bonn

Prof. Dr. Hendrik P.N. Scholl

Wilmer Eye Institute
Johns Hopkins University
748 Maumenee Building
600 N. Wolfe Street
Baltimore, MD 21287-9277
USA

Prof. Dr. Gisèle Soubrane

Clinique Ophtalmologique
Universitaire
Centre Hospitalier Intercommunal
40, Avenue de Verdun
Créteil 94010
Frankreich

Prof. Dr. Richard F. Spaide

Vitreous-Retina-Macula Consultants
of New York
519 E. 72nd St.
New York, NY 10021
USA

Dr. Nathan Steinle

Cole Eye Institute
Cleveland Clinic Foundation
9500 Euclid Avenue, Mail Code: i-32
Cleveland, OH 44195
USA

Dr. Janet S. Sunness

Hoover Low Vision Rehabilitation
Services
Greater Baltimore Medical Center
6569 North Charles St, PPW305
Baltimore, MD 21204
USA

Prof. Dr. Susanne Trauzettel-Klosinski

Klinik für Augenheilkunde
Universität Tübingen
Schleichstr. 12-16
72076 Tübingen

Dr. Johannes R. Vingerling

Erasmus Medical Center
'S-Gravendijkwal 230
3015 CE Rotterdam
Niederlande

Dr. Susanne Wasmuth

Augenabteilung
St. Franziskus Hospital
Hohenzollernring 74
48145 Münster

Prof. Dr. Bernhard H.F. Weber

Institut für Humangenetik
Universität Regensburg
Franz-Josef-Strauss-Allee 11
93054 Regensburg

Prof. Dr. Dr. Sebastian Wolf

Universitätsklinik für Augenheilkunde
Inselspital
Universität Bern
Freiburgstrasse
CH-3010 Bern
Schweiz

Dr. Zohar Yehoshua

Bascom Palmer Eye Institute
900 NW 17th St.
Miami, FL 33136
USA

I Pathophysiologie

Kapitel 1 Epidemiologie der AMD – 3

L. Ho, R. van Leeuwen, P.T.V.M. de Jong, J.R. Vingerling, C.C.W. Klaver
Übersetzt von T. Boll

Kapitel 2 Genetik – 33

U. Friedrich, L.G. Fritsche, B.H.F. Weber

Kapitel 3 Alterung der Netzhaut und des retinalen Pigmentepithels – 45

M.E. Boulton
Übersetzt von T. Boll

Kapitel 4 Das Komplementsystem bei der AMD – 65

P. Charbel Issa, N.V. Chong, H.P.N. Scholl

Kapitel 5 Histopathologie – 79

A. Lommatzsch, S. Wasmuth, D. Pauleikhoff, F.G. Holz, A.C. Bird

Epidemiologie der AMD

L. Ho, R. van Leeuwen, P.T.V.M. de Jong, J.R. Vingerling, C.C.W. Klaver
Übersetzt von T. Boll

1.1	Klassifikation	– 4
1.2	Häufigkeit	– 4
1.2.1	Prävalenz	– 4
1.2.2	Inzidenz	– 7
1.3	Natürlicher Verlauf	– 7
1.4	Genetische Faktoren	– 8
1.4.1	Gene des Komplementsystems	– 8
1.4.2	ARMS2-Lokus (10q26)	– 12
1.4.3	Gene des Lipidmetabolismus	– 14
1.4.4	Assoziationsstudien mit Kandidatengenen	– 18
1.5	Umweltfaktoren	– 18
1.5.1	Rauchen	– 18
1.5.2	Antioxidanzien	– 19
1.5.3	Body-Mass-Index	– 19
1.5.4	Hypertonie	– 19
1.5.5	Kataraktchirurgie	– 20
1.6	Interaktion zwischen Risikofaktoren	– 20
1.6.1	Kombinierte Effekte von CFH-Y402H und genetischen sowie umweltbedingten Faktoren	– 20
1.6.2	Kombinierte Effekte von 10q26-SNP und anderen genetischen sowie umweltbedingten Faktoren	– 21
1.6.3	Kombinierte Effekte von CFH und ARMS2/HTRA1-SNP	– 21
1.6.4	Kombinierte Effekte des ApoE-Gens und anderen genetischen sowie umweltbedingten Faktoren	– 22
	Literatur	– 22

Kernaussagen

- Ein großer Fortschritt wurde bei der Identifikation von Risikogenen für AMD erreicht. Die wichtigsten Prädispositionsgene sind *CFH* und *ARMS2/HTRA1*, die bei über 60% der schweren Erkrankungsfälle beteiligt sind. Dies unterstreicht die zentrale Rolle von Entzündungsvorgängen und oxidativem Stress in der Pathogenese der AMD. Etablierte genetische Risikomarker von geringerer Bedeutung sind die *C3*, *C2/FB*, *CFI* und *ApoE*-Gene. In genomweiten Assoziationsstudien zeigten sich Assoziationen mit *TIMP3*, *LIPC*, *CETP*, *LPL* und *ABCA1*, was eine Bedeutung des Lipidstoffwechsels in der AMD-Pathogenese nahe legt.
- Bei allen ethnischen Gruppen erfolgt mit zunehmendem Alter ein starker Anstieg der AMD-Häufigkeit. Am häufigsten tritt die späte AMD bei Kaukasiern auf, gefolgt von Asiaten und Hispaniern und schließlich Afrikanern. Auch die frühe AMD kam am seltensten bei Afrikanern vor.
- Die aussagekräftigsten Fundusveränderungen, die ein AMD-Risiko anzeigen, sind weiche Drusen und Pigmentveränderungen. Wenn bereits ein Auge von einer späten AMD betroffen ist, liegt das geschätzte 5-Jahres-Risiko für eine Beteiligung des zweiten Auges bei 30–40%.
- Rauchen ist der zuverlässigste und wichtigste beeinflussbare Risikofaktor. Bedeutende Schutzfaktoren sind Antioxidanzien, Zink und Omega-3-Fettsäuren. Weniger klare, doch naheliegende Risikofaktoren sind BMI, Kataraktchirurgie und systemische Hypertonie.
- Wahrscheinlich gibt es sich gegenseitig verstärkende Effekte genetischer und umweltbedingter Faktoren. Studien legen nahe, dass die *CFH*-Gene möglicherweise mit den Faktoren Rauchen, CRP-Level, Erythrozyten-Sedimentationsrate, BMI und Aufnahme von Antioxidanzien, Zink und Omega-3-Fettsäuren interagieren. Eine Interaktion scheint auch zwischen *LOC387715* und CRP, IL-6, sICAM-1, PAI-1 sowie dem Rauchverhalten zu bestehen. Die *ApoE*-Genotypen modifizieren möglicherweise das durch Rauchen bedingte AMD-Risiko.

Dieses Kapitel ist eine Aktualisierung zum Thema »Epidemiologie der altersabhängigen Makuladegeneration« (AMD) und erläutert die seit der letzten Auflage von 2003 neugewonnenen Erkenntnisse. Ziel des Kapitels ist es, eine Übersicht der aktuellen epidemiologischen Literatur bei AMD zu geben sowie über Diagnose, Häufigkeit, ge-

Tab. 1.1 Klassifikation der altersabhängigen Makuladegeneration in epidemiologischen Studien

Diagnose	Einteilung mittels Farbfundusaufnahmen unter Verwendung einer 6 mm breiten und zentrierten Makulaschablone
Allgemeine Bezeichnung	Altersabhängige Makuladegeneration
Differenzialdiagnose	Andere Krankheiten müssen ausgeschlossen sein; z. B. okuläres Trauma, Netzhautablösung, hohe Myopie, chorioretinale Entzündung oder Infektion
Frühe AMD	Weiche, unscharf begrenzte oder retikuläre Drusen; alle weichen Drusen mit RPE-Hypo- oder Hyperpigmentierung
Späte AMD	Atrophische oder neovaskuläre Makuladegeneration
– Atrophische AMD = geographische Atrophie	Jede scharf begrenzte Läsion >175 µm Durchmesser mit RPE-Defekten und sichtbaren choroidalen Gefäßen
– Neovaskuläre AMD = exsudative AMD	RPE-Abhebung verbunden mit anderen Zeichen der AMD; subretinale neovaskuläre Membranen; Narben, gliöse oder fibrinoide Ablagerungen, subretinale Blutung oder harte Exsudate, ohne Bezug zu anderen Erkrankungen

netische und umweltbedingte Einflussfaktoren und deren mögliche Interaktionen bei AMD zu informieren.

1.1 Klassifikation

1995 einigten sich Forscher verschiedener epidemiologischer Studien auf eine einheitliche Klassifikation der altersabhängigen Makulopathie basierend auf Farbphotographien der Macula lutea ohne Einbeziehung der Sehschärfe [1]. Eine Zusammenfassung dieser international anerkannten Klassifikation zeigt Tab. 1.1. Im Folgenden beziehen wir uns auf die Terminologie dieses internationalen Systems.

1.2 Häufigkeit

1.2.1 Prävalenz

Populationsbasierte Studien zur Prävalenz der frühen und späten AMD sind in verschiedenen Teilen der Welt durchgeführt worden (Abb. 1.1). In diese Übersicht

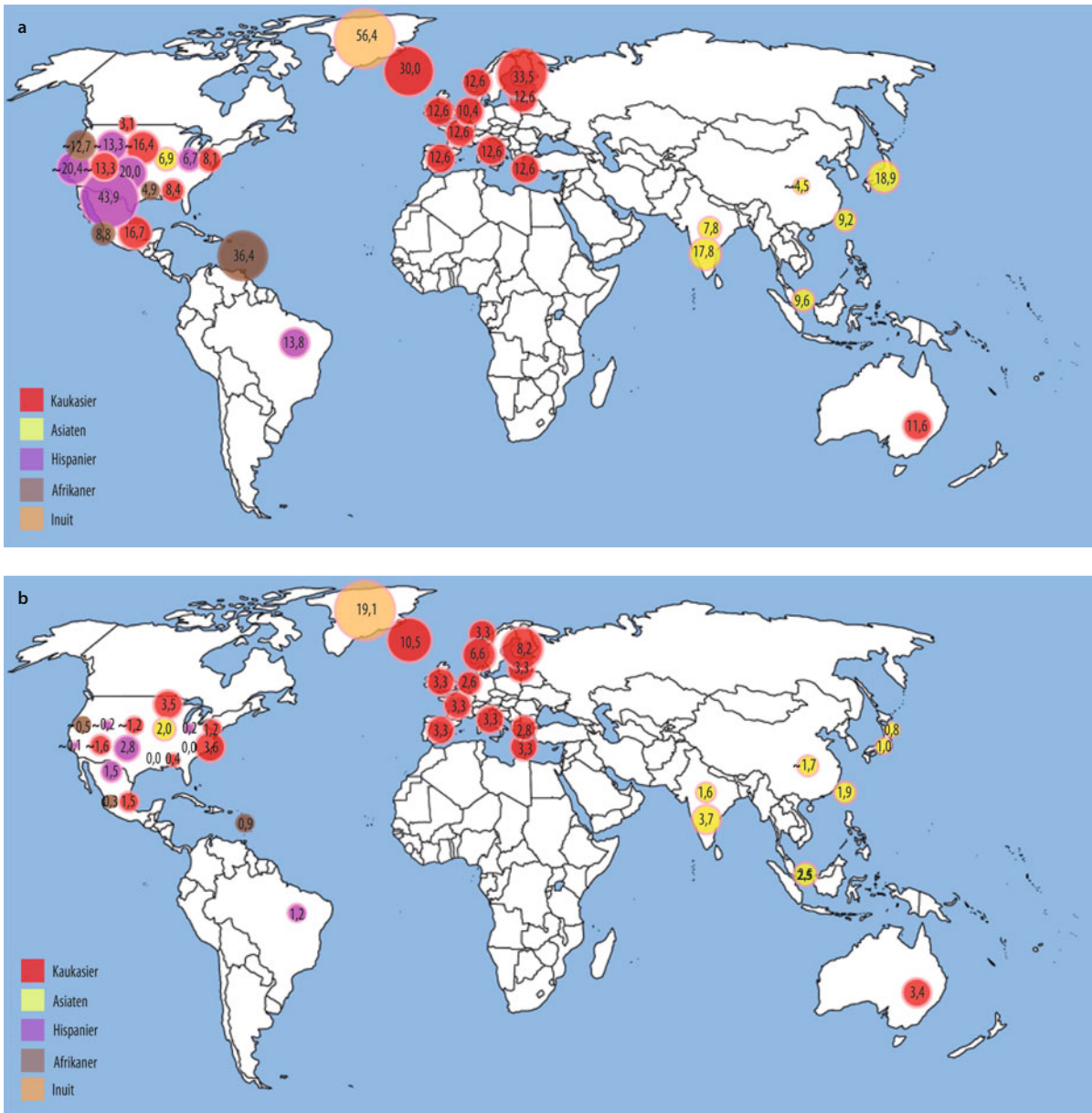


Abb. 1.1a,b Prävalenz der frühen (a) und späten (b) altersabhängigen Makuladegeneration bei Personen im Alter ≥ 65 Jahre in verschiedenen Teilen der Welt

wurden nur populationsbasierten Studien aufgenommen, die das standardisierte Klassifikationssystem nutzten [1, 2]. Sowohl Schätzungen für die frühe als auch die späte AMD zeigen in allen Studien einen starken Anstieg mit zunehmendem Lebensalter, obgleich sich eine deutliche Abweichung in den berichteten Prävalenzschätzungen ergab. Für die frühe AMD variierten die Populationsschätzungen stärker als für die späte AMD. Diese Schwankungen dürften zum Teil real sein,

doch können den Abweichungen auch Unterschiede in der Klassifikation von Drusengröße und -typ zugrunde liegen. Im Gegensatz dazu gibt es eine enge Übereinstimmung in der Klassifikation der geographischen Atrophie und der subretinalen Neovaskularisation, so dass diesbezügliche Unterschiede in den Studien reale Verhältnisse abbilden.

Basierend auf Daten populationsbasierter Studien zeigt **Abb. 1.2** einen Vergleich der Prävalenzdaten der

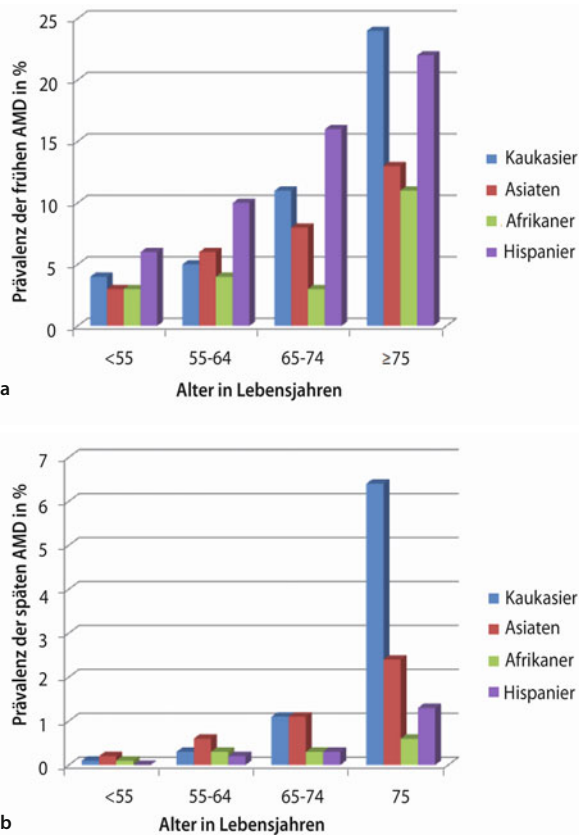


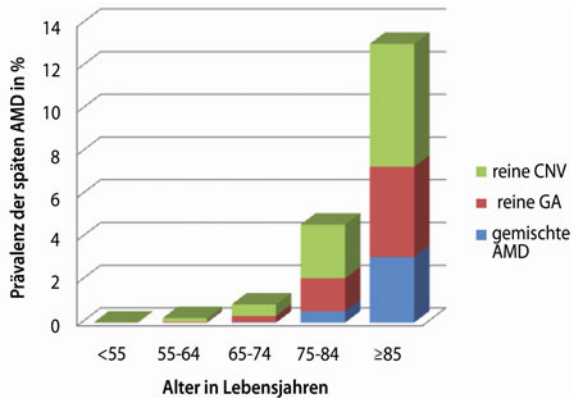
Abb. 1.2a,b Prävalenz der frühen (a) und späten (b) altersabhängigen Makuladegeneration bei verschiedenen ethnischen Gruppen

frühen und der späten AMD für Menschen aus Afrika, Asien, Kaukasien oder hispanischer Abstammung. Die Prävalenzrate der frühen AMD zeigte bei allen oben genannten ethnischen Gruppen eine positive Korrelation mit dem Lebensalter. Besonders ausgeprägt fand sich dieser Zusammenhang bei Kaukasiern und Hispaniern, in etwas geringerem Maße bei Asiaten und Afrikanern. Bei Personen unter 75 Jahren wiesen die Hispanier im Vergleich zu den anderen ethnischen Gruppen am häufigsten eine frühe AMD auf. Jenseits des 75. Lebensjahres trat die frühe AMD am häufigsten bei Kaukasiern auf. In allen Altersgruppen hatten die Afrikaner am seltensten eine frühe AMD, gefolgt von den Asiaten. Bei Personen unter 55 Jahren betrug die **Gesamtprävalenz der frühen AMD** für Kaukasier 4%, für Hispanier 6%, für Asiaten und Afrikaner je 3%. In der Altersgruppe ab 75 Jahren stiegen diese Prävalenzen auf 24%, 22%, 13%, und 11%. Für die späte AMD zeigte sich ein exponentieller altersabhängiger Anstieg bei den Kaukasiern, ein ausgeprägter Anstieg bei Asiaten, ein mäßiger Anstieg bei Hispaniern und ein leichter Anstieg bei Afrikanern.

Die **Gesamtprävalenz der späten AMD** bewegte sich in der Altersgruppe unter 55 Jahren bei allen ethnischen Gruppen zwischen 0,0% und 0,2% und erhöhte sich für Personen ab 75 Jahren auf 6,5% bei Kaukasiern, 2,4% bei Asiaten, 1,3% bei Hispaniern und 0,6% bei Afrikanern. Obwohl Hispanier und Afrikaner also relativ häufig von früher AMD betroffen waren, traf das deutlich weniger für die fortgeschrittene Form der Erkrankung zu. Asiaten waren seltener von später AMD betroffen als Kaukasier, jedoch häufiger als Afrikaner und Hispanier. Diese vergleichsweise hohe Prävalenz mag sich z. T. durch die höhere Inzidenz der polypoidalen choroidalen Vaskulopathie bei Asiaten erklären, die oftmals nicht von der klassischen neovaskulären AMD differenziert wird [3–5]. Mehrere Studien ergaben, dass die polypoidale choroidale Vaskulopathie 22,3–24,5% der neovaskulären AMD bei Asiaten ausmacht [6–8]. Eine andere Erklärung ist die rasante ökonomische Entwicklung und Industrialisierung bestimmter asiatischer Bevölkerungsgruppen in und außerhalb Asiens wie z. B. in China und Indien. Diese Entwicklung könnte sich in einer Verwestlichung der Ernährung und anderer Lebensgewohnheiten widerspiegeln. In Taiwan beispielsweise hat sich die mittlere tägliche Aufnahme von Kalorien und Fett in den letzten drei Jahrzehnten erhöht [9–12].

Ein Fortschreiten zu späten AMD-Formen tritt bei Afrikanern und Hispaniern seltener auf als bei Kaukasiern, trotz des relativ häufigen Auftretens der frühen AMD. Der Grund für diesen Widerspruch ist bislang unklar. Möglicherweise gibt es systematische Unterschiede in der Klassifizierung, der Probennahmetechnik oder der Altersstruktur. Eine Verzerrung könnte auch aufgrund einer höheren Überlebensrate, Teilnahmerate oder Rate beurteilbarer Photographien bei Kaukasiern im Vergleich zu Afrikanern und Hispaniern entstehen. Allerdings besteht auch die Möglichkeit, dass Afrikaner und Hispanier mit ihrem stärker pigmentierten choroidalen und retinalen Pigmentepithel ein geringeres Risiko für eine späte AMD haben, da Melanin protektiv gegen oxidative Schäden wirkt [13, 14]. Denkbar ist auch, dass Risikofaktoren unterschiedlich häufig bei den ethnischen Gruppen vorliegen, insbesondere genetische Varianten.

Welchen Einfluss hat das **Lebensalter** auf die Subtypen der AMD? Um dieser Frage nachzugehen, wurden die Daten dreier Studien mit sehr ähnlichen diagnostischen Kriterien, und zwar die der Beaver-Dam-Eye-Studie (BDES), der Rotterdam-Studie (RS) und der Blue-Mountains-Eye-Studie (BMES) zusammengefasst [15]. Die Untersucher unterzogen alle Personen mit später AMD einer einheitlichen Klassifikation, und berechneten die individuellen Häufigkeiten einer ausschließlich geographischen Atrophie, einer ausschließlich neovaskulären



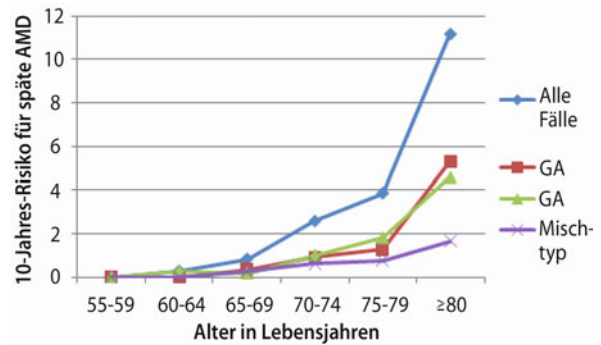
■ **Abb. 1.3** Prävalenz der geographischen Atrophie und der neovaskulären AMD in der Three-Continent-Studie (USA, Europa, Australien)

Makuladegeneration sowie aller Mischtypen der Makuladegeneration. Mit zunehmendem Lebensalter steigt zuerst die Prävalenz der ausschließlich neovaskulären Makuladegeneration, gefolgt von der ausschließlich geographischen Atrophie; als letztes erfolgt der Prävalenzanstieg der Mischformen (■ Abb. 1.3).

1.2.2 Inzidenz

In den letzten zwei Jahrzehnten wurden die Daten etlicher Inzidenzstudien veröffentlicht. Die meisten basierten auf Untersuchungen an Kaukasiern [16–28]. Beim Vergleich altersspezifischer Inzidenzraten ist Vorsicht geboten, da eine niedrige Probandenzahl oder eine unterschiedliche Verteilung von Faktoren wie Geschlecht und Alter innerhalb der Altersgruppen die Genauigkeit der Schätzung beeinflussen kann. Eine weitere Limitierung ergibt sich durch die unterschiedlichen Nachbeobachtungszeiten der Studien.

Im Bewusstsein dieser Einschränkungen extrapolieren wir die Daten jeder Studie auf 10-Jahres-Inzidenzraten. Die Schätzung für das **10-Jahres-Gesamtrisiko** betrug 11,1% in der Hisayama-Studie, 12,1% in der Beaver-Dam-Eye-Studie, 13,9% in der Barbados-Eye-Studie, 14,1% in der Blue-Mountains-Eye-Studie, 16,7% in der Rotterdam-Studie, 17,7% in der Los-Angeles-Latino-Eye-Studie, und 23,7% in der Copenhagen-City-Eye-Studie. Die unterschiedlichen Inzidenzraten der Studien könnten Abweichungen beim Studiendesign, zeitlich begrenzte Auswirkung, aber auch Auswirkungen aufgrund unterschiedlicher Risikofaktoren widerspiegeln. Es ergab sich kein Unterschied zwischen den Inzidenzraten von Männern und Frauen. Eine Differenzierung der Rotterdam-Studie nach Subtypen (■ Abb. 1.4) zeigte sowohl für die



■ **Abb. 1.4** Altersabhängige Inzidenzraten und 10-Jahres-Risiko der Subtypen der späten altersabhängigen Makuladegeneration in der Rotterdam-Studie

rein neovaskuläre Makuladegeneration als auch für die rein geographische Atrophie einen ähnlich steilen Inzidenzanstieg nach dem 75. Lebensjahr. Die Inzidenz der gemischten AMD stieg erst ab dem 80. Lebensjahr.

1.3 Natürlicher Verlauf

Zum natürlichen Verlauf früher und später Formen gibt es Datenmaterial aus etlichen Studien. Alle bestätigen, dass **weiche Drusen** und **Pigmentveränderungen** die bedeutsamsten Funduszeichen für ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer späten AMD sind. Personen mit diesen Veränderungen haben ein geschätztes Risiko von 1,3–6,0%/Jahr, an einem Spätstadium der AMD zu erkranken [16, 17, 19–21, 24–27, 29–38]. Im Gegensatz dazu bestand für Personen mit **harten Drusen** (<63 µm) kein Risiko, innerhalb der nächsten 5 Jahren eine späte AMD zu entwickeln [25, 26]. Die Rotterdam-Studie, die Beaver-Dam-Eye-Studie und die Blue-Mountains-Eye-Studie berichteten übereinstimmend, dass ein großes Areal jedweder Drusenart in Kombination mit Pigmentveränderungen mit dem höchsten Risiko für eine späte AMD einhergeht [19, 20, 25, 26].

Wie ist die **Prognose des zweiten Auges**, wenn das erste von später AMD betroffen ist? In zahlreichen Studien wurde versucht, das Risiko einer späten AMD für das Partnerauge zu quantifizieren; dabei ergaben sich Schätzungen zum 5-Jahres-Risiko von 30–40% [17, 19–21, 25–27, 33, 39, 40]. Das AMD-Risiko des zweiten Auges scheint wie beim zuerst betroffenen Auge von den vorliegenden Veränderungen abzuhängen: große Drusenareale, Konfluenz und Pigmentveränderungen [19, 25, 26, 41].

Daten der Beaver-Dam-Eye-Studie deuten darauf hin, dass Patienten mit geographischer Atrophie des ersten

Auges, nicht jedoch diejenigen mit neovaskulärer AMD ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Spätform der AMD im zweiten Auge aufweisen im Gegensatz zu Personen, die beidseits von früher AMD betroffen sind. In der Regel entspricht der AMD-Typ des zweiten Auges dem des zuerst betroffenen, doch kommt auch die Entwicklung des anderen Typs vor [19, 25, 26, 29, 33, 39]. Liegt zunächst eine Neovaskularisation vor, kommt es zudem nicht selten zur Entwicklung einer geographischen Atrophie und vice versa [19, 27, 29, 39, 42–44]. Diese beiden Beobachtungen legen nahe, dass sich die Risikofaktoren für die zwei Phänotypen der späten AMD möglicherweise stark überlappen.

1.4 Genetische Faktoren

In den letzten Jahren wurden große Fortschritte bei der Identifikation ursächlicher und protektiver Genvarianten bei AMD gemacht. Den wichtigsten Durchbruch stellten die Entdeckungen des Komplementfaktor-H-Gens (*CFH*) und des Chromosomenlokus 10q26 dar, der die Gene *LOC387715* und *HTRA1* trägt [45]. Diese besonders prädisponierenden Gene sind bei mehr als 60% der schweren Erkrankungsfälle beteiligt [46], was die zentrale Rolle von Entzündungsvorgängen und oxidativem Stress für die Ätiologie der AMD unterstreicht. Andere nachgewiesene genetische Risikomarker sind *C3*, *C2/FB*, *CFI* und *APoE*, wenngleich diese eine untergeordnete Rolle spielen [47–49]. Neue Forschungsansätze beschäftigen sich mit der Rolle des Lipidstoffwechsels bei AMD.

1.4.1 Gene des Komplementsystems

Komplementfaktor H

Eine genomweite Kopplungsanalyse identifizierte einen prädisponierenden Locus auf Chromosom 1q25-q31 [50–56]. Erste Berichte über eine Assoziation genetischer Varianten des Komplementsystems mit AMD erschienen 2005 als drei Gruppen das *Y402H*-Allel des **Komplementfaktors-H (*CFH*)-Gens** auf Chromosom 1q32 mit einem erhöhten AMD-Risiko in Verbindung brachten [57–59]. Seitdem wurde dieses Ergebnis in zahlreichen Studien an unterschiedlichen Populationen bestätigt (■ Abb. 1.5) [46, 60–93].

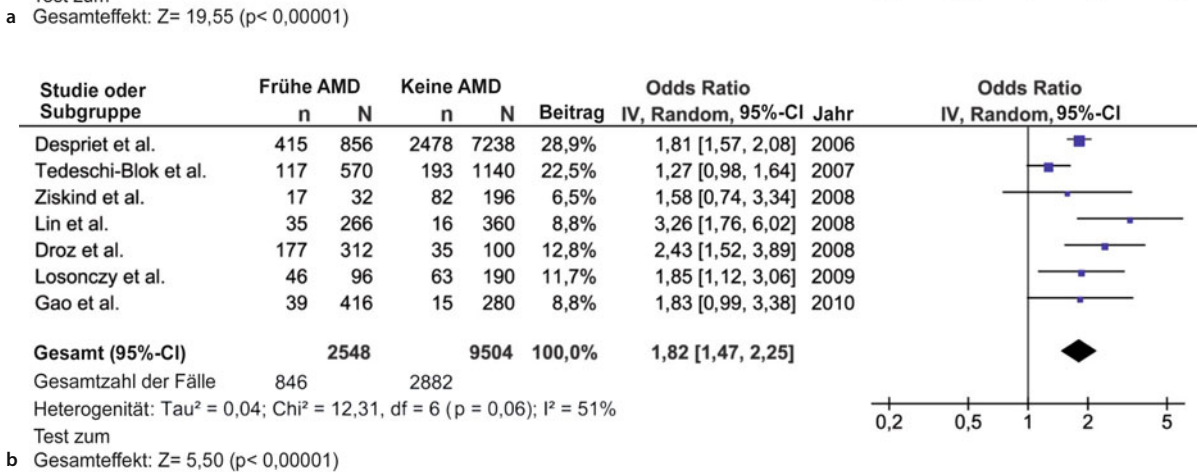
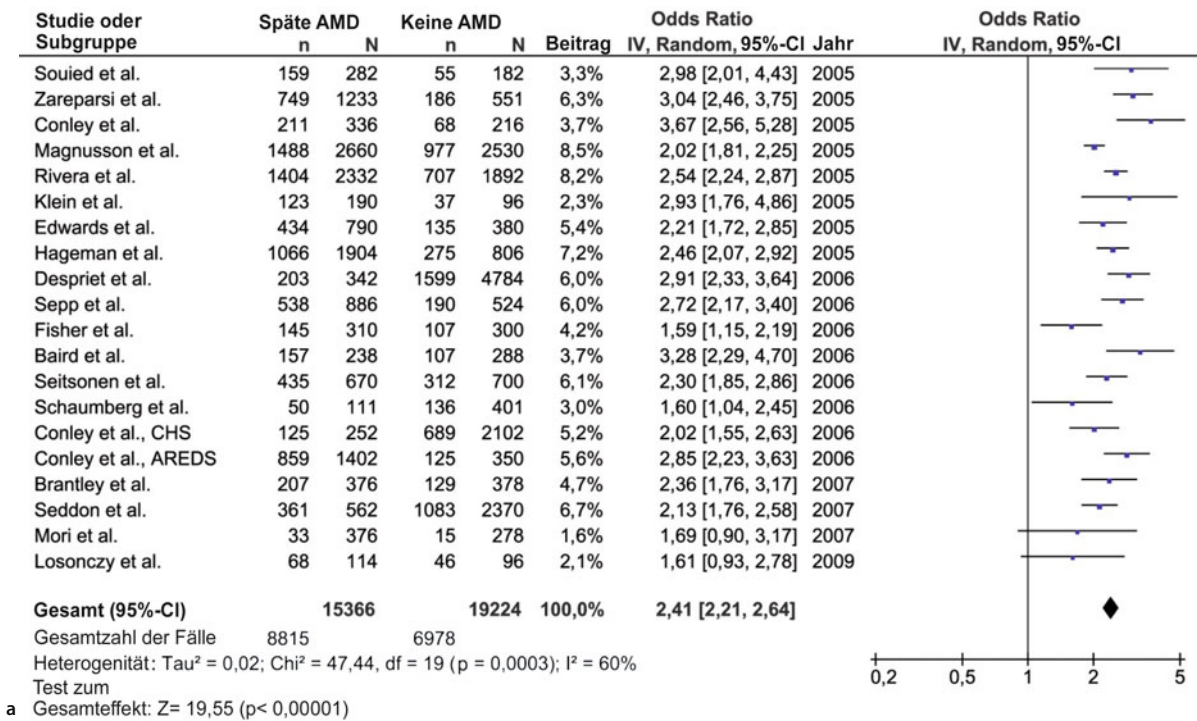
CFH hat eine Schlüsselfunktion im Komplementsystem. Eine Aktivierung dieses Signalweges stößt eine proteolytische Kaskade an, die zur Freisetzung proinflammatorischer Anaphylatoxine sowie zur Bildung von Membranangriffskomplexen und damit zur Lyse der Zielzelle führt. *CFH* hemmt die Aktivierung der Kom-

plementkomponente C3 zu C3b und baut C3b ab, was die Amplifikationsphase der alternativen Komplementkaskade begrenzt [94]. ***CFH-Y402H*** schwächt diese regulatorische Funktion von *CFH* [95–97]. Dies führt zu einer Überaktivierung der Komplementkaskade und damit zu einer Erhöhung des AMD-Risikos [57–59, 64, 66]. Der hauptsächlich in der Leber produzierte *CFH* wird auch im retinalen Pigmentepithel exprimiert und die *Y402H*-Variante ist offenbar mit dem Vorliegen von Komplementproteinen in Drusen assoziiert [64, 98].

Das populationsbezogene Risiko, bei Vorliegen der *Y402H*-Variante eine späte AMD zu entwickeln, liegt bei Kaukasiern schätzungsweise zwischen 25% und 70% [46, 58, 59, 61, 66, 68, 71, 83, 91, 99–102] und bei Asiaten bei etwa 3,3% [82, 84]. Dies legt nahe, dass die *Y402H*-Variante bei Kaukasiern in der überwiegenden Mehrheit aller AMD-Fälle eine Rolle spielt, während sie in weit geringerem Umfang bei Asiaten und vermutlich auch anderen ethnischen Gruppen bei der AMD-Entstehung beteiligt ist. Wie schon zuvor erwähnt, weisen verschiedene ethnische Gruppe eine sehr unterschiedliche Prävalenz von *Y402H* sowie AMD-Häufigkeit auf. Die *Y402H*-Variante tritt viel seltener bei Asiaten (≈10–15%) und Hispaniern (≈17%) auf, während sie etwa gleich häufig bei Kaukasiern und Afrikanern (≈36%) vertreten ist [103]. Es ist daher wahrscheinlich, dass weitere genetische und/oder umweltbedingte Faktoren zur Pathogenese der AMD beitragen, die unabhängig voneinander oder gemeinsam eine Rolle spielen könnten.

Eine weitere Analyse der *CFH* kodierenden Genomregion ergab zusätzliche Prädispositionsallele, die einen starken Zusammenhang mit AMD aufwiesen [104–106]. Das starke Kopplungsungleichgewicht erschwerte die Auswertung einzelner Effekte durch Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNP, »single nucleotide polymorphism«), doch konnten einige Unterschiede beobachtet werden. Eine kaukasische Fall-Kontroll-Studie fand eine Assoziation zwischen Krankheitsdisposition und einer nicht-kodierenden Variante (rs1410996) im *CFH*-Genom, die ausgeprägter war als die für *Y402H* [104, 105]. Bei japanischen und asiatischen Populationen zeigte sich keine signifikante Assoziation der *Y402H*-Variante mit AMD, während andere Varianten des *CFH*-Genoms einschließlich rs1410996 das Erkrankungsrisiko leicht erhöhten [72, 89].

CFH und die eng verwandten Gene ***CFHR1–5*** gehören zu einem auf Chromosom 1q32 gelegenen Gencluster, der bedeutsam für die Regulation der Komplementaktivierung ist. Da *CFHR1* und *CFHR3* eine C3-bindende Stelle besitzen, konkurrieren sie möglicherweise kompetitiv mit *CFH* und stören so die *CFH*-abhängige Regulation der Komplementaktivierung. Bei 20% der Kontrollpersonen



■ **Abb. 1.5a,b** Allel-basierte Metaanalyse von Assoziationsstudien zum Komplementfaktor H *Y402H* und dem Risiko für eine späte (a) und frühe (b) AMD. AMD altersabhängige Makuladegeneration. Conley, Edwards, Hadley, Hageman, Magnusson, Rivera und Zarepars et al. schlossen Anzeichen einer frühen und späten AMD in ihre Ergebnisse mit ein. CHS berichtete die Ergebnisse eines Auges pro Person. OR und 95%-CI wurden unter Anwendung des Random-Effects-Modells der DerSimonian-und-Laird-Methode berechnet, um der Heterogenität der Studien gerecht zu werden. AREDS Age-related-Eye-Disease-Studie; CHS Cardiovascular-Health-Studie; CI Konfidenzintervall; IV inverse Varianz; n Anzahl der Risikoallele; N Gesamtzahl aller Allele; Random Random-Effects-Modell

und 8% der Betroffenen fand sich ein Haplotyp ohne *CFHR1* und *CFHR3* (*delCFHR1/3*), der einen protektiven Effekt gegen AMD aufwies [106, 107]. Bei Homozygoten für *delCFHR1/3* fehlen die von diesen beiden Genen kodierten Proteine im Serum [106]. Ein Fehlen von *CFHR1* und *CFHR3* könnte die Konkurrenz für *CFH* um die Bindung an C3b vermindern, die hemmende Wirkung von *CFH* verstärken und damit insgesamt die Aktivierung der

alternativen Komplementkaskade reduzieren. Homozygote für *delCFHR1/3* treten am häufigsten bei Afroamerikanern auf (16%), gefolgt von Hispaniern (6,8%) und Amerikanern europäischer Abstammung (4,7%) [108]. Das häufige Vorkommen des *delCFHR1/3*-Allels könnte eine Erklärung für die geringe Prävalenz später AMD bei Afrikanern im Vergleich zu Kauasiern sein. Das *delCFHR1/3*-Allel war in der chinesischen Population

nicht polymorph (0,01%) und war nicht mit feuchter AMD oder Drusen assoziiert [86].

■ Abb. 1.5a zeigt eine Metaanalyse von Studien mit Daten zu *Y402H*; eingeschlossen sind 7683 Fälle mit später AMD und 9612 Kontrollen. Bezüglich des Allels betrug die OR der späten AMD 2,41 (95%-CI 2,21–2,64). Für die geographische Atrophie betrug die Gesamt-OR bei Kaukasiern 2,82 (95%-CI 2,24–3,56), für CNV 2,47 (95%-CI 2,22–2,74), für frühe AMD 1,82 (95%-CI 1,47–2,25; ■ Abb. 1.5b).

Komplementfaktor B/Komplementkomponente 2

Komplementfaktor B (CFB) und Komplementkomponente 2 (C2) sind Aktivatoren des alternativen bzw. des klassischen Komplementweges. Vier Varianten im *CFB*- und *C2*-Genom des Haupthistokompatibilitätskomplexes III auf Chromosom 6p21 zeigten eine inverse Assoziation mit AMD: **CFB-R32Q**, das ein fast komplettes Kopplungsungleichgewicht mit *C2-IVS10* aufweist, und **CFB-L9H**, das wiederum in annähernd komplettem Kopplungsungleichgewicht mit *C2-E318D* steht [49, 105, 109–114]. Weitere Analysen identifizierten zwei statistisch signifikant protektive Haplotypen: Der erste mit dem **R32Q/IVS10-Paar** ($p=2,1 \times 10^{-7}$) und der zweite mit dem **L9H/E318D-Paar** ($p=3,4 \times 10^{-6}$). Der übliche Haplotyp mit den Hauptallelen an diesen vier Genorten trägt ein signifikantes Risiko für AMD (OR 1,32; $p=0,0013$). Die Varianten waren sowohl mit einem niedrigeren Risiko für eine frühe AMD als auch für die beiden Subtypen der späten AMD verbunden und schienen auch die Progressionsraten zu fortgeschrittenen Stadien der AMD zu verringern [49, 110].

Genetische und funktionelle Daten legen nahe, dass wahrscheinlich eher die *CFB*-Varianten als die *C2*-Varianten ursächlich für den beobachteten Zusammenhang mit AMD sind. Die *C2-E318D*- und *IVS10*-Varianten bedeuten jeweils eine konservative Veränderung und eine nichtkodierende Variante, während *CFB-L9H* eine nicht konservative Veränderung kodiert und *CFB-R32Q* in einer schwächeren C3b-Bindungsaffinität, einer geringeren Verstärkungsmöglichkeit der Komplementaktivierung sowie einer verminderten hämolytischen Aktivität des CFB-Proteins resultiert [115, 116]. Zudem treten in Drusen die meisten Proteine des alternativen Komplementweges (wie CFH, CFB) auf, jedoch keine Proteine des klassischen Weges (wie z. B. C2) [117, 118]. Des Weiteren erwies sich die Assoziation mit *C2-R32Q* hinsichtlich der Faktoren Alter, Rauchen, *CFH-Y402H* und *LOC387715-A69S* als stabil (OR 0,21; 95%-CI 0,11–0,39), während die Assoziation mit *C2-E318D* nicht signifikant war (OR 0,60; 95%-CI 0,25–1,47) [111]. Schrittweise logistische Regres-

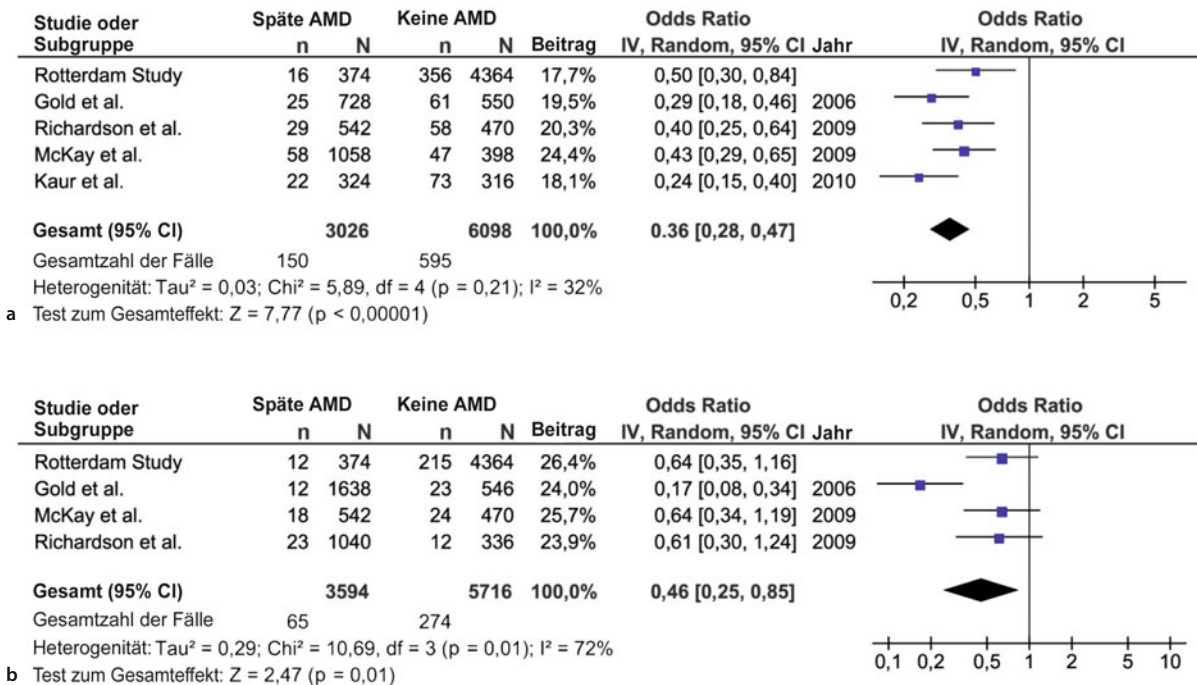
sion schloss auch die *C2-IVS10*-Variante zugunsten von *CFB-R32Q* aus [105]. Diese Ergebnisse legen nahe, dass die *C2*-Varianten eine Restassoziation mit AMD zeigen, die von ihrem großen Kopplungsungleichgewicht mit *CFB* stammen. Da die Region des Haupthistokompatibilitätskomplexes III aus vielen Genen besteht, die an Entzündungsvorgängen beteiligt sind, ist es möglich, dass die Ursache der berichteten Ergebnisse ein starkes Kopplungsungleichgewicht mit benachbarten Genorten (z. B. *R151Q* im *SKIV2L*-Gen) ist [113].

■ Abb. 1.6 zeigt eine Metaanalyse aller derzeit verfügbaren Studien zu *R32Q* und *L9H*. Die Metaanalyse ergab eine signifikante OR von 0,36 (95%-CI 0,28–0,47) für die *R32Q*-Variante. In den kaukasischen Studien bewegte sich die Häufigkeit der *R32Q*-Variante zwischen 4,0% und 5,5% bei Betroffenen und zwischen 10,0% und 12,0% bei Kontrollpersonen. Bei der indischen Studienpopulation trat die *R32Q*-Variante sowohl bei Betroffenen (7,7%) als auch bei Kontrollen (23,2%) häufiger auf. Auch für die *L9H*-Variante ergab die Metaanalyse eine signifikante OR von 0,46 (95%-CI 0,25–0,85). In der indischen Studie zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Betroffenen (4,0%) und Kontrollpersonen (6,3%; OR 0,61; 95%-CI 0,31–1,22) und die Verteilung des *L9H*-Allels wurde nicht berichtet. In der kaukasischen Population betrug die Häufigkeit von *L9H* zwischen 4,0–5,5% bei Betroffenen und zwischen 10,0–12,0% bei Kontrollpersonen.

Basierend auf gepoolten Schätzungen von Metaanalysen, scheint *R32Q* einen größeren und beständigeren protektiven Effekt zu haben als *L9H*. Darüber hinaus wurde ein direkter Schutzmechanismus für *R32Q* dokumentiert [115, 116], während funktionale Auswirkungen eines solchen für *L9H* bislang fehlen. Des Weiteren zeigte eine Studie mit einer anglokeltschen Population eine inverse Assoziation für den *R32Q/IVS10*-Haplotyp, jedoch nicht für den *L9H/E318D*-Haplotypen. Die universelle Beteiligung von *CFB-R32Q* in der Pathogenese der AMD wird durch die vergleichbar große protektive Wirkung dieser Variante unterstrichen, die sowohl in kaukasischen als auch indischen Populationen durchaus verbreitet ist. Zudem wurde der protektive *R32Q/IVS10*-Haplotyp, der zunächst bei Kaukasiern entdeckt wurde, auch in der indischen AMD-Kohorte bestätigt [112].

Komplementkomponente 3

Alle drei Wege des Komplementsystems (der klassische, der Lektin-Weg und der alternative Weg) führen letztlich zu einer Aktivierung der Komplementkomponente 3 (C3). Die Aktivierung von C3 ist entscheidend für die Entstehung des Membranangriffskomplexes, der zur Lyse der Zielzelle führt [119]. Das C3-Gen liegt auf Chromo-



■ **Abb. 1.6a,b** Allel-basierte Metaanalyse von Assoziationsstudien zum Komplementfaktor B *R32Q* (a) sowie Komplementfaktor B *L9H* (b) und dem Risiko für eine späte AMD. OR und 95%-CI wurden unter Anwendung des Random-Effects-Modells der DerSimonian-und-Laird-Methode berechnet. *AREDS* Age-related-Eye-Disease-Studie; *CHS* Cardiovascular-Health-Studie; *CI* Konfidenzintervall; *IV* inverse Varianz; *n* Anzahl der Risikoallele; *N* Gesamtzahl aller Allele; *Random* Random-Effects-Modell

som 19p13.3-13.2. Die durch die C3-Varianten **R102G** und **P314L** verursachten Aminosäureänderungen führen möglicherweise zu einer Veränderung der Bindungskapazität von C3 für pathogene Zelloberflächen oder andere Komplementproteine [119–121]. Ein ursächlicher Zusammenhang mit AMD liegt nahe, da sich C3-mRNA in der Neuroretina, der Choroidea und im retinalen Pigmentepithel findet [118], sein Spaltprodukt C3a in Drusen vorliegt [98, 122] und C3a die Expression von vaskulärem endotheliale Wachstumfaktor induzieren und choroidale Neovaskularisation fördern kann [123].

In mehreren Studien an kaukasischen Populationen wurden zwei funktionale Varianten des C3-Gens mit hohem Kopplungsungleichgewicht, **R102G** (*rs2230199*) und **P314L** (*rs1047286*), als genetische Risikofaktoren für AMD identifiziert [48, 124–130]. R102G wurde auch mit der Krankheitsprogression von frühen zu späten Stadien der AMD in Zusammenhang gebracht [110]. Die beiden ersten Fall-Kontrollstudien schlossen aus bedingten Wahrscheinlichkeitsanalysen, dass die Assoziation mit AMD durch R102G bedingt war und dass weder P314L noch Haplotypen der Region ein zusätzliches Risiko darstellten [48, 125]. Andere Studien bestätigten, dass R102G eine höhere Signifikanz für die Verursachung

von AMD aufweist als P314L [124, 127, 131] und dass keine andere benachbarte Variation den Effekt auf das Krankheitsrisiko erklären konnte [124, 127, 128, 131]. In verschiedenen kaukasischen Studien wurde ein Allel-Dosiseffekt für R102G beobachtet mit einem erhöhten Risiko von 1,5–1,7 für Heterozygote und von 1,9–3,3 für Homozygote. Die Rotterdam-Studie ergab sowohl einen Zusammenhang der C3-Varianten mit früher als auch mit später AMD mit der höchsten Risikosteigerung für den gemischten AMD-Typ (geographische Atrophie mit neovaskulärer AMD) [127]. Den Studien zufolge besteht der Effekt der C3-Allele unabhängig von den etablierten genetischen und umweltbedingten Risikofaktoren *CFH-Y402H*, *LOC387715-A69S* und Rauchen [127, 128].

■ **Abb. 1.7** zeigt eine Metaanalyse aller derzeit verfügbaren Studien [48, 110, 124–130, 132]. Die Analyse ergab eine signifikante OR von 1,54 (95%-CI 1,42–1,67) für die R102G-Variante. In den kaukasischen Studien variierte die Häufigkeit von R102G zwischen 23,7–30,0% bei Betroffenen und zwischen 17,0% und 22,1% bei Kontrollpersonen. In den asiatischen Studien zeigte sich keine Assoziation der R102G-Variante mit AMD und ein sehr geringes Vorkommen von 1,0–1,2% bei Betroffenen und 0,3–1,6% bei Kontrollpersonen [89, 132]. Das populati-

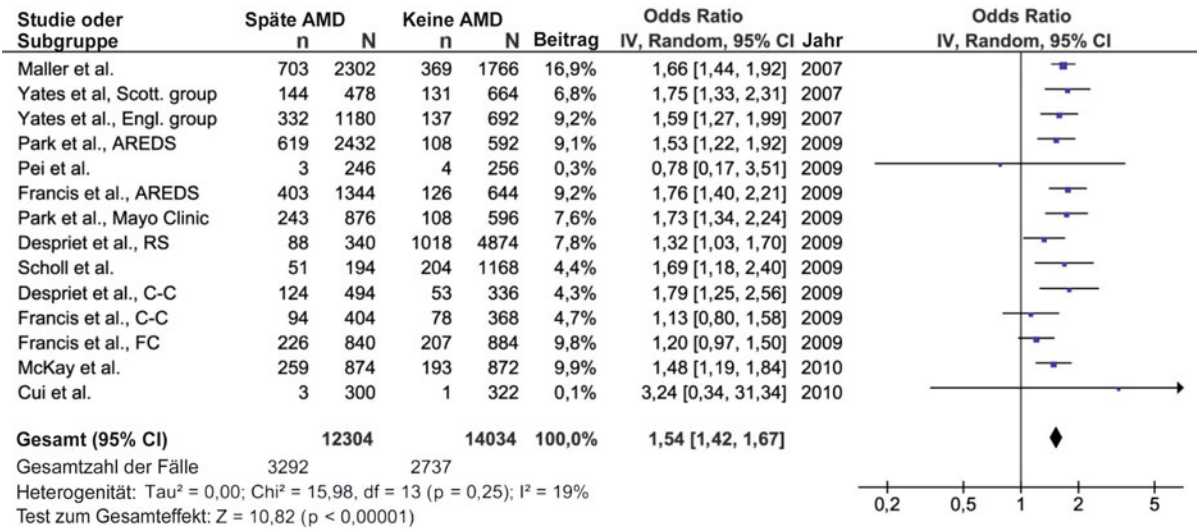


Abb. 1.7 Allel-basierte Metaanalyse von Assoziationsstudien zur Komplementkomponente C3 R102G und dem Risiko für eine späte AMD. Scholl et al. untersuchten nur Zusammenhänge mit der geographischen Atrophie, während Cui et al. und Pei et al. nur die neovaskuläre AMD untersuchten. AMD altersabhängige Makuladegeneration; AREDS Age-related-Eye-Disease-Studie; C-C Fall-Kontroll-Studie; CI Konfidenzintervall; IV inverse Varianz; n Anzahl der Risikoallele; N Gesamtzahl aller Allele; Random Random-Effects-Modell; RS Rotterdam-Studie; Scott schottisch

onsbezogene attributable Risiko (PAR) für *R102G* betrug in der schottischen und englischen Fall-Kontroll-Studie 22% [48], im kaukasisch-amerikanischen familienbasierten Fall-Kontroll-Datenbestand 17% [125] und 9,7% in der populationsbasierten Rotterdam-Studie [127]. Diese Ergebnisse unterstützen die Annahme ethnischer Unterschiede im Vorkommen von Allelen und in der genetischen Prädisposition für AMD.

Komplementfaktor I

Der Komplementfaktor I (CFI) wird durch CFH reguliert und fungiert als Kofaktor bei der Spaltung und Inaktivierung von C3b. Unlängst wurden mehrere Varianten in der Nähe von CFI mit einem AMD-Risiko bei kaukasischen und asiatischen Populationen in Zusammenhang gebracht [133–137]. In der japanischen Studie hatte *rs10033900* einen protektiven Effekt mit einer OR von 0,28 (95%-CI 0,11–0,69) für homozygote Träger des selteneren 'C'-Allels. Für heterozygote Träger ergab sich keine Assoziation (OR 0,99; 95%-CI 0,61–1,62). Eine kürzliche genomweite Assoziationsstudie fand einen Zusammenhang des häufigeren 'C'-Allels von *rs2285714* mit einem erhöhten AMD-Risiko von 1,31 (95%-CI 1,18–1,45). Ennis et al. beobachteten signifikante (p<0,05) protektive Effekte für *rs11728699*, *rs6854876*, *rs7439493* und *rs13117504* mit OR zwischen 0,68–0,74 (p<0,05) und diese SNP zeigten gleichfalls signifikant protektive (GCAG, OR 0,69) und ursächliche (TGGC, OR 1,34) Haplotypen an [137]. Fagerness et al. hatten bereits zuvor

einen protektiven Haplotypen mit einer OR von 0,72 identifiziert, der durch *rs13117504* und *rs10033900* (GC) gekennzeichnet ist [133].

1.4.2 ARMS2-Lokus (10q26)

Anfänglich haben Kopplungsstudien einen Prädispositionslokus auf Chromosom 10q26 als zweitwichtigsten Faktor der AMD-Pathogenese identifiziert [52, 53, 55, 56, 138]. In der Folge haben zahlreiche Studien eine starke Korrelation zwischen AMD und multiplen genetischen Varianten des 10q26-Lokus gezeigt [62, 99, 139–152]. Dennoch besteht Uneinigkeit bezüglich des Ursprungs des genetischen Effekts, da in dieser Genregion ein hohes Kopplungsungleichgewicht zwischen drei Genen besteht: dem »pleckstrin homology domain-containing protein family A member 1« (**PLEKHA1**), dem LOC387715- oder »age-related maculopathy susceptibility 2« (**ARMS2**)-Gen sowie dem »high temperature requirement factor A1« (**HTRA1**)-Gen. Zahlreiche Forschungsdisziplinen unterstützen eine Bedeutung von *ARMS2* und *HTRA1* für die AMD-Entstehung mit einem populationsbezogenen Risiko von bis zu 67% für jedes Gen [46, 99, 125, 142, 153, 154], während *PLEKHA1* bestenfalls schwach mit AMD assoziiert zu sein scheint [62, 99, 139–152].

Das Auffinden funktionaler Varianten könnte erhel- len, welches Gen des 10q26-Lokus den größten Beitrag zur AMD-Entstehung verursacht. Wiederholt wurde von

einer bis zu 15-fachen Risikoerhöhung für AMD durch *rs10490924* im *ARMS2*-Gen berichtet [62, 99, 141–144, 147–151]. Dieser funktionale SNP verursacht einen A69S-Austausch und wurde als der ursächliche SNP beschrieben, der alleine den Großteil des Zusammenhangs zwischen der 10q26-Region und AMD erklären könnte [143]. Zusätzlich war ein Deletions-Insertions-Polymorphismus (del443ins54; in/del) im 3'-UTR (»untranslated region«, untranslierter Bereich) des *ARMS2*-Gens in kaukasischen und japanischen Studien mit AMD assoziiert [144, 150, 155, 156]. Fritsche et al. berichteten, dass der in/del-Polymorphismus mit einem hohen Umsatz von *ARMS2*-mRNA in Plazentaprobe einherging [144]. Im Gegensatz dazu fanden Wang et al. keine Korrelation zwischen dem in/del und instabiler *ARMS2*-mRNA in menschlicher Retina und Blutproben [150]. Mehr noch schlossen die Autoren, dass nicht der in/del, sondern A69S das AMD-Risiko aufgrund des starken Kopplungsungleichgewichts zwischen diesen Varianten bestimmt. Die präzise Funktion von *ARMS2* bei AMD muss noch geklärt werden. In früheren Studien wurden desorganisierte mitochondriale Membranen und eine verringerte Mitochondrienzahl in retinalen Pigmentepithelzellen von Spenderaugen mit AMD nachgewiesen und deuteten auf eine mitochondriale Dysfunktion bei AMD hin [157, 158]. Das legt nahe, dass *ARMS2* möglicherweise die mitochondriale Funktion stört und damit zur Bildung freier Sauerstoffradikale, Apoptose und AMD führen könnte [144, 157–161]. Zudem lokalisierten immunhistochemische Studien das *ARMS2*-Protein an der mitochondrialen Außenmembran, insbesondere bei Stäbchen und Zapfen [143, 144]. Jedoch trat es auch im zellulären Zytosol [162] und in der extrazellulären Matrix [163] auf.

Eine *HTRA1*-Metaanalyse ergab sowohl für homozygote (OR 7,46; 95%-CI 6,16–9,04) als auch für heterozygote (OR 2,27; 95%-CI 2,02–2,55) Träger des *rs11200638*-Risikoalleles ein erhöhtes AMD-Risiko im Vergleich zu Nichtträgern [164]. Stratifizierte Analysen zeigten, dass *rs11200638* signifikant mit CNV, jedoch nicht mit GA assoziiert war, und dass der ursächliche Zusammenhang stärker bei Kaukasiern als bei Asiaten ausgeprägt war [164, 165]. Unterschiedliche Evidenzen unterstützen eine Beteiligung von *HTRA1* bei AMD. In einigen Studien fand sich ein Zusammenhang zwischen dem Risikoallel *rs11200638* und höheren Konzentrationen von *HTRA1*-mRNA und -Protein [139, 151, 166, 167], wenngleich diese Beobachtung in zwei weiteren Studien mit größeren Datenpools in heterologen Expressionssystemen nicht bestätigt werden konnte [143, 168]. Des Weiteren könnte *HTRA1* die Signalfunktion der TGF- β -Proteine hemmen, die in Retina und RPE als

negative Wachstumsregulatoren wirken [169–171]. Über eine erhöhte Expression von Matrix-Metalloproteasen könnte *HTRA1* zudem die Degradation der extrazellulären Matrix fördern. Auf diesem Weg könnte eine Überexpression von *HTRA1* die Stabilität der Bruchmembran und des RPE beeinträchtigen und damit zur AMD-Entstehung beitragen.

Kürzlich berichteten Richardson et al., dass *rs3793917* (ein Genort, der zwischen *ARMS2* und *HTRA1* liegt) am stärksten mit AMD assoziiert sei (OR 3,45; 95%-CI 2,36–5,05) und dass das AMD-Risiko am wahrscheinlichsten durch die intergenische Region zwischen diesem SNP und *HTRA1-rs11200638* verursacht wird [152]. Aufgrund des hohen Kopplungsungleichgewichts war es ihnen jedoch nicht möglich zwischen *rs3793917*, *rs11200638* und *rs10490924* zu unterscheiden. Auch häufig auftretende Haplotypen, die sowohl *ARMS2* als auch *HTRA1*-Gene umfassen, wurden in Verbindung mit AMD gebracht. Gibbs et al. beschrieben den mit *rs10490924*, *rs11200638* und *rs2293870* markierten, häufig auftretenden Haplotyp TAT, der eine signifikante Prädisposition für AMD darstellte ($p=2,70 \times 10^{-9}$) und einen Haplotyp GGG, der signifikant protektiv für AMD war ($p=0,003$) [145]. Auch Yang et al. fanden einen mit *rs2736911*, *rs10490924*, in/del/Wt und *rs11200638* markierten Haplotyp-T-G-Wt-G, der sowohl bei Kaukasiern als auch in chinesischen Populationen einen protektiven Effekt hatte ($p<0,007$) [151]. Sie beobachteten des Weiteren, dass der in/del oder das Risikoallel *rs11200638* alleine die *HTRA1*-Expression nicht beeinflussen konnten und dass ein häufig auftretender Erkrankungshaplotyp mit in/del und *rs11200638* zu einer Hochregulation von *HTRA1* führt [151]. Daher schlugen sie ein binäres Modell vor, demzufolge eine Herunterregulation von *ARMS2* und eine gleichzeitige Hochregulation von *HTRA1* das mit dem 10q26-Lokus assoziierte Risiko am besten erklärt. Weitere funktionelle Analysen in größeren Datensätzen sind notwendig um herauszuarbeiten, welche die für die AMD wesentlichen genetischen Veränderungen des 10q26-Lokus sind.

■ Abb. 1.8a zeigt eine Metaanalyse aller derzeit verfügbaren Studien zu A69S. Diese ergab eine allelbasierte Gesamt-OR von 2,41 (95%-CI 2,08–2,79) für späte AMD. In den Studien mit kaukasischer Population schwankte die Häufigkeit von A69S zwischen 25,0% und 57,5% bei Betroffenen und zwischen 18,8% und 37,0% bei Kontrollpersonen. In der asiatischen Population kam die A69S-Variante sowohl bei Betroffenen (61,9–73,9%) als auch bei Kontrollpersonen (35,8–50,0%) häufiger vor als bei Kaukasiern. Für GA betrug die gepoolte OR 2,67 (95%-CI 2,22–3,22); für CNV 2,99 (95%-CI 2,63–3,39) und für frühe AMD 1,68 (95%-CI 1,35–2,10; Abbildung

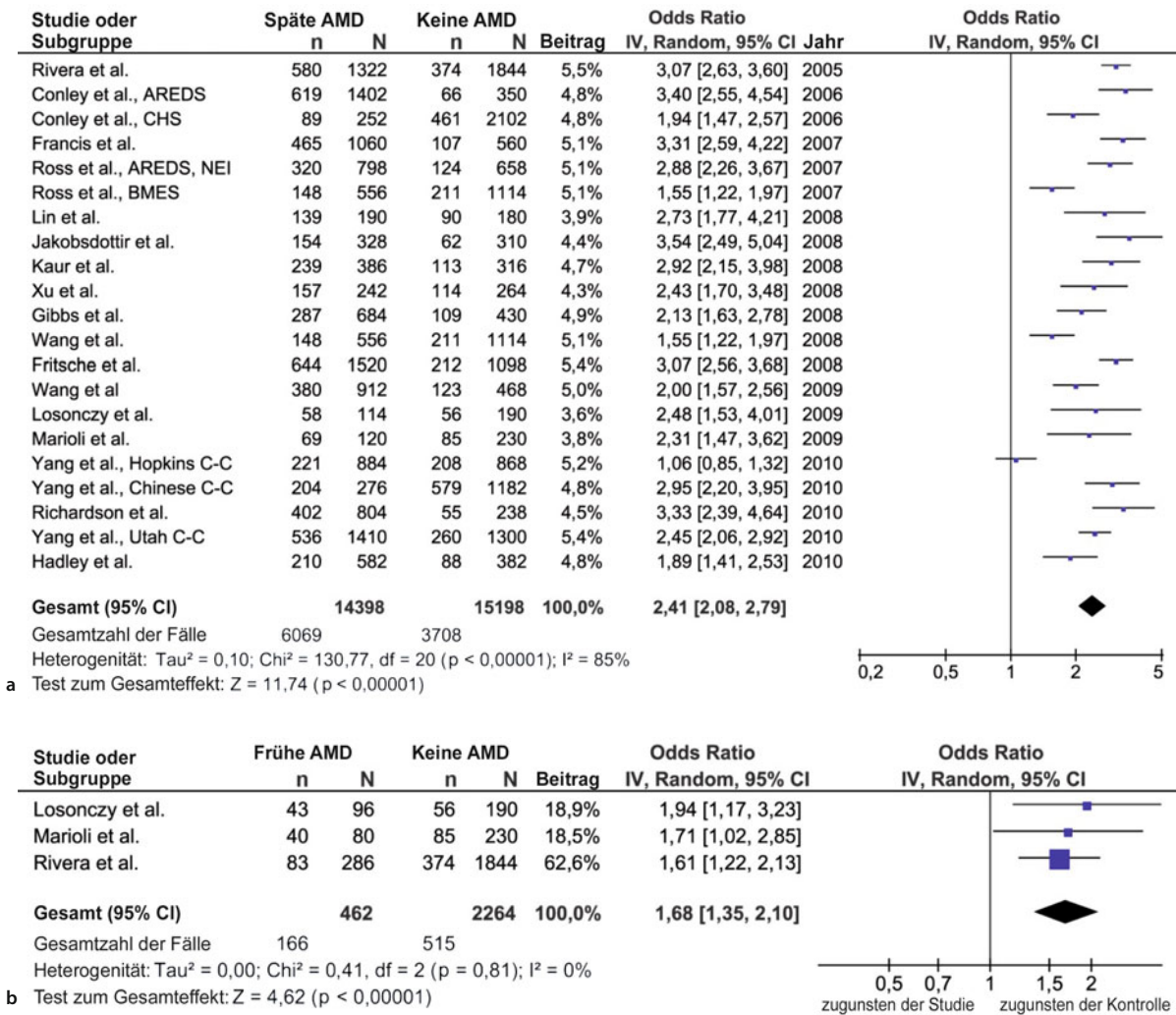


Abb. 1.8a,b Assoziationsstudien zu *LOC387715-A69S*. **a** Allel-basierte Metaanalyse von Assoziationsstudien zu *LOC387715-A69S* und dem Risiko für eine späte AMD. **b** Allel-basierte Metaanalyse aller verfügbaren Assoziationsstudien zu *LOC387715 A69S* und dem Risiko für eine frühe AMD. OR und 95%-CI wurden unter Anwendung des Random-Effects-Modells der DerSimonian-und-Laird-Methode berechnet. AMD altersabhängige Makuladegeneration; CI Konfidenzintervall; IV inverse Varianz; n Anzahl der Risikoallele; N Gesamtzahl aller Allele; Random Random-Effects-Modell

1.8.b). Für *HTRA1-rs11200638* ergab die Metaanalyse eine Gesamt-OR von 2,49 (95%-CI 2,25–2,75). In den Studien mit kaukasischer Populationen variierte die Häufigkeit von A69S zwischen 20,7–53,1% bei Betroffenen und zwischen 18,2–28,9% bei Kontrollpersonen. In der asiatischen Population trat die A69S-Variante sowohl bei Betroffenen (42,5–77,2%) als auch bei Kontrollpersonen (25,2–52,0%) häufiger auf als bei Kaukasiern. Für GA betrug die gepoolte OR 2,21 (95%-CI 1,77–2,75); für CNV 2,92 (95%-CI 2,55–3,35). Nur eine Studie beschrieb Auswirkungen auf frühe AMD mit einer von OR 1,89 (95%-CI 1,12–3,17).

1.4.3 Gene des Lipidmetabolismus

Apolipoprotein E

Apolipoprotein E (ApoE) ist ein Schlüsselregulator des Lipid- und Cholesterintransportes im zentralen Nervensystem [172] und wurde mit verschiedenen neurodegenerativen und kardiovaskulären Erkrankungen (z. B. Morbus Alzheimer und Schlaganfall) in Verbindung gebracht [173–175]. Im Auge wird ApoE in Photorezeptorzellen, retinalen Ganglienzellen, Müllerzellen, dem retinalen Pigmentepithel, der Bruch-Membran, der Choroidea und in krankheitsassoziierten Läsionen wie Drusen und Ab-

lagerungen in der Basalmembran vorgefunden [117, 118, 176–180]. Es wurden drei häufig auftretende Allelvarianten des ApoE-Gens: $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ und $\epsilon 4$ gefunden, von denen $\epsilon 3$ am verbreitetsten ist [181, 182].

Die Mehrzahl der Studien belegt einen protektiven Effekt des ApoE- $\epsilon 4$ -Allels gegen AMD [180, 183–195], wenngleich dieser inverse Zusammenhang nicht in allen Studien statistisch signifikant war [190–194]. Bei einer Stratifizierung der späten AMD in GA und CNV zeigte sich der größte protektive Effekt des $\epsilon 3\epsilon 4$ -Genotyps bei Personen mit GA (OR 0,35; 95%-CI 0,13–0,92) [195]. Das ApoE- $\epsilon 2$ -Allel war hauptsächlich mit einem nicht signifikanten jedoch erhöhten Risiko für AMD verbunden [180, 183–185, 188, 191, 193, 195, 196].

Verschiedene ethnische Gruppen könnten Unterschiede in der Assoziation von ApoE mit AMD aufweisen. Das $\epsilon 4$ -Allel trat in der chinesischen und der japanischen Population seltener auf als bei Kaukasiern (7,5% und 9,1% vs. 10,5–30,6%), was zu den nicht signifikanten Ergebnissen in Asien beigetragen haben könnte [190, 194]. Das Vorkommen ihres $\epsilon 2$ -Allels jedoch war vergleichbar zu dem bei Kaukasiern (9,4% und 8,5% vs. 6,1–13,9%). In der chinesischen Studie korrelierten die $\epsilon 2$ -Träger mit einer tendenziell geringen Risikoerhöhung, in der japanischen Studie hingegen mit einer Tendenz zur Risikoreduktion, beide Ergebnisse waren statistisch nicht signifikant.

Kürzlich wurden in einer Studie häufig auftretende Haplotypen identifiziert, die ϵ -Allele und vier weitere SNP (*rs405509*-, *rs440446*-, *rs769449*-, *rs769450*- ϵ -Allele) enthielten und das gesamte ApoE-Gen und seine cis-Regulationsregion abdeckten [197]. Zwei Haplotypen waren signifikant mit AMD assoziiert und zwar G-G-G-G- $\epsilon 2$ (OR 1,59; 95%-CI 1,19–2,12) und T-G-A-G- $\epsilon 4$ (OR 0,76; 95%-CI 0,58–0,99). Ein $\epsilon 3$ -Haplotyp, G-G-G-A- $\epsilon 3$ zeigte einen protektiven Effekt für homozygote Träger (OR 0,65; 95%-CI 0,49–0,87). Des Weiteren erwies sich nur eine von vier möglichen $\epsilon 3/\epsilon 4$ -Haplotyp-Kombinationen als protektiv und zwar T-G-A-G- $\epsilon 4$ /T-C-G-G- $\epsilon 3$ (OR 0,32; 95%-CI 0,20–0,51). Das legt nahe, dass zusätzlich zu den bekannten funktionalen Polymorphismen *rs429358* und *rs7412* (die die ϵ -Allele definieren) auch Varianten der Cis-Regulatorregion des ApoE-Gens das AMD-Risiko beeinflussen können.

Bisher ergaben allel- und genotypbasierte Assoziations-tests einen protektiven Effekt von bis zu 40% für $\epsilon 4$ und einen verursachenden Effekt für $\epsilon 2$ von bis zu 20% [180, 183–197]. Im Vergleich zu $\epsilon 3\epsilon 3$ -Genotypen wurde in allen Studien der Metaanalyse ein verringertes Risiko für eine späte AMD bei $\epsilon 4$ -Trägern (OR 0,25–0,95) beobachtet, ausgenommen eine ungarische Studie, in der $\epsilon 4$ häufiger bei Betroffenen als bei Kontrollpersonen auftrat (OR 1,37; 95%-CI 0,62–3,00) [74]. Ein Pooling der Daten verstärkte die statistische Signifikanz der inversen

Assoziation zwischen $\epsilon 4$ und AMD und führte zu einer Gesamt-OR von 0,64 (95%-CI 0,55–0,74; ■ Abb. 1.9a). Eine Metaanalyse der $\epsilon 2$ -allelen Daten ergab eine OR von 1,12 (95%-CI 0,93–1,35; ■ Abb. 1.9b). Auch für die frühe AMD zeigte die Metaanalyse ein verringertes Risiko für $\epsilon 4$ -Träger im Vergleich zu Personen mit $\epsilon 3\epsilon 3$ -Genotyp (OR 0,72; 95%-CI 0,62–0,83; ■ Abb. 1.9c), während das $\epsilon 2$ -Allel nicht mit einer frühen AMD assoziiert war (OR 1,06; 95%-CI 0,88–1,28; ■ Abb. 1.9d).

Die hohen Konzentrationen an Sauerstoff und mehrfach ungesättigten Fettsäuren sowie die hohe Lichtexposition der Retina können zu oxidativen Schäden und Entzündung führen [198]. Zellschäden und Entzündungsvorgänge wiederum erhöhen den Cholesterinzustrom [199], doch auch die Synthese von ApoE [200]. Die ApoE- $\epsilon 4$ -Variante hemmt die Dimerisation von ApoE, die normalerweise bei $\epsilon 3$ - und $\epsilon 2$ -Varianten auftritt [201]. Dies ermöglicht eine höhere Mobilität von ApoE- $\epsilon 4$ im Interstitium im Gegensatz zu den anderen ApoE-Varianten, die stärker intrazellulär gebunden sind, und damit einen besseren Transport von Lipiden, Cholesterin und RPE-Abfallprodukten aus den RPE-Zellen und durch die Bruch-Membran; Stoffe, die sonst akkumulieren und zu Drusen und AMD führen würden [173, 178, 179]. Im Vergleich zu $\epsilon 3$ -Trägern fällt die zelluläre Lipidakkumulation bei ApoE- $\epsilon 4$ -Trägern geringer aus, während $\epsilon 2$ -Träger eine höhere Lipidanreicherung zeigen [117, 202]. Eine andere mögliche Erklärung für den protektiven Effekt des $\epsilon 4$ -Allels und den anscheinend prädisponierenden Effekt von $\epsilon 2$ wäre, dass die ApoE-Varianten die Entzündungsreaktion beeinflussen. Mehrere Studien berichteten, dass $\epsilon 4$ -Träger signifikant niedrigere CRP-Level aufweisen als Nichtträger vor allem im Vergleich zu $\epsilon 2$ -Trägern. Der CRP-Level vermindert sich dabei dosisabhängig in absteigender Folge von $\epsilon 2/\epsilon 2$, $\epsilon 2/\epsilon 3$, $\epsilon 3/\epsilon 3$, $\epsilon 2/\epsilon 4$, $\epsilon 3/\epsilon 4$, $\epsilon 4/\epsilon 4$ [203–208].

Des Weiteren scheint ApoE- $\epsilon 2$ die Expression von vasculären endotheliale und fibroblastischem Wachstumsfaktor durch RPE-Zellen zu stimulieren [202], während die Expression durch ApoE- $\epsilon 4$ unterdrückt wird [186, 209]. Dies legt nahe, dass ApoE- $\epsilon 2$ durch eine Beeinflussung der angiogenen Zytokine Neovaskularisation induziert, während ApoE- $\epsilon 4$ diesen Prozess hemmt. Des Weiteren ist ApoE- $\epsilon 4$ im Gegensatz zu ApoE- $\epsilon 2$ positiv geladen, was die hydrophobe Eigenschaft der Bruch-Membran verringert und einen besseren Abtransport von Abfallprodukten ermöglicht. Darüber hinaus haben $\epsilon 4$ -Träger ein 36% niedrigeres Risiko für eine Bluthochdruckerkrankung als Nichtträger [210]. Ein weiteres interessantes Ergebnis ist, dass es mit zunehmendem Alter offenbar zu einer Abnahme der ApoE- $\epsilon 4$ -Level kommt [208], was den Transport von Lipiden und Zelltrümmern reduzieren und damit zu höheren Inzidenzraten von AMD im Alter führen könnte.

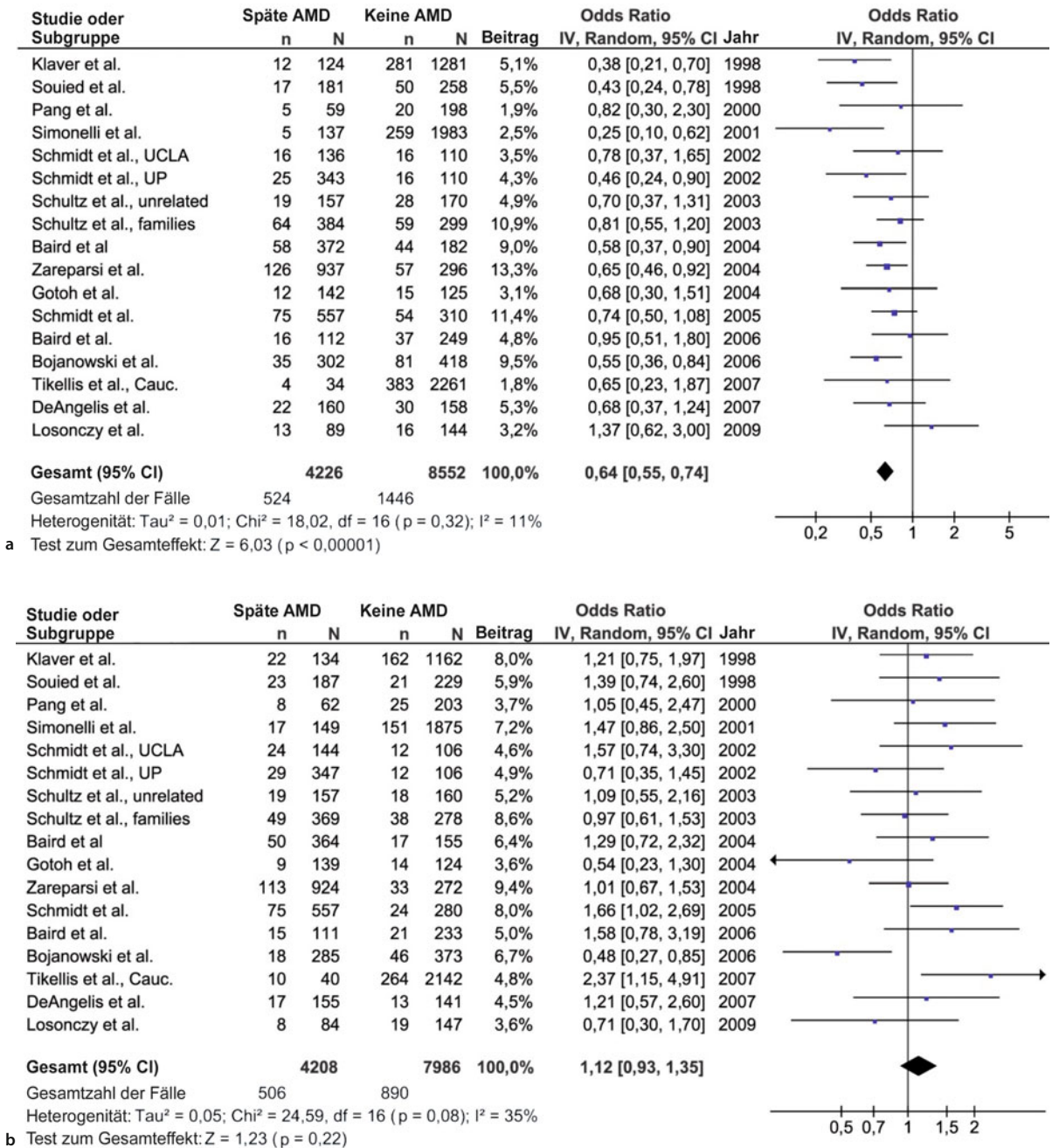


Abb. 1.9a–d Assoziationsstudien zu ApoE. OR und 95%-CI zum Vergleich von $\epsilon 2$ - oder $\epsilon 4$ -Allel-Trägern vs. $\epsilon 3/\epsilon 3$ -Genotyp als Referenz wurden unter Anwendung des Random-Effects-Modells der DerSimonian-und-Laird-Methode berechnet. **a** Allel-basierte Metaanalyse von Assoziationsstudien zu ApoE- $\epsilon 4$ und dem Risiko für eine späte AMD. Gotoh, DeAngelis, Losonczy und Souied et al. untersuchten nur die neovaskuläre AMD. Schmidt (2002, 2005), Schultz (Familien) und Zarepari et al. schlossen (Zeichen für) eine frühe AMD in ihre Analysen mit ein. Baird et al. (2004) untersuchten die AMD-Progression. Event ist die Gesamtzahl der $\epsilon 4$ -Allele; Total ist die Gesamtzahl der $\epsilon 4$ -Allele ($\epsilon 4\epsilon 4$, $\epsilon 3\epsilon 4$ und $\epsilon 2\epsilon 4$) und des $\epsilon 3$ -Allels ($\epsilon 3\epsilon 3$). **b** Allel-basierte Metaanalyse von Assoziationsstudien zu ApoE $\epsilon 2$ und dem Risiko für eine späte AMD. Event ist die Gesamtzahl der $\epsilon 2$ -Allele; Total ist die Gesamtzahl der $\epsilon 2$ -Allele ($\epsilon 2\epsilon 2$, $\epsilon 2\epsilon 3$ und $\epsilon 2\epsilon 4$) und des $\epsilon 3$ -Allels ($\epsilon 3\epsilon 3$). Gotoh, DeAngelis, Losonczy und Souied et al. untersuchten nur die neovaskuläre AMD. Schmidt (2002, 2005), Schultz (Familien) und Zarepari et al. schlossen Zeichen für eine frühe AMD in ihre Analysen mit ein. Baird et al. (2004) untersuchten die AMD-Progression

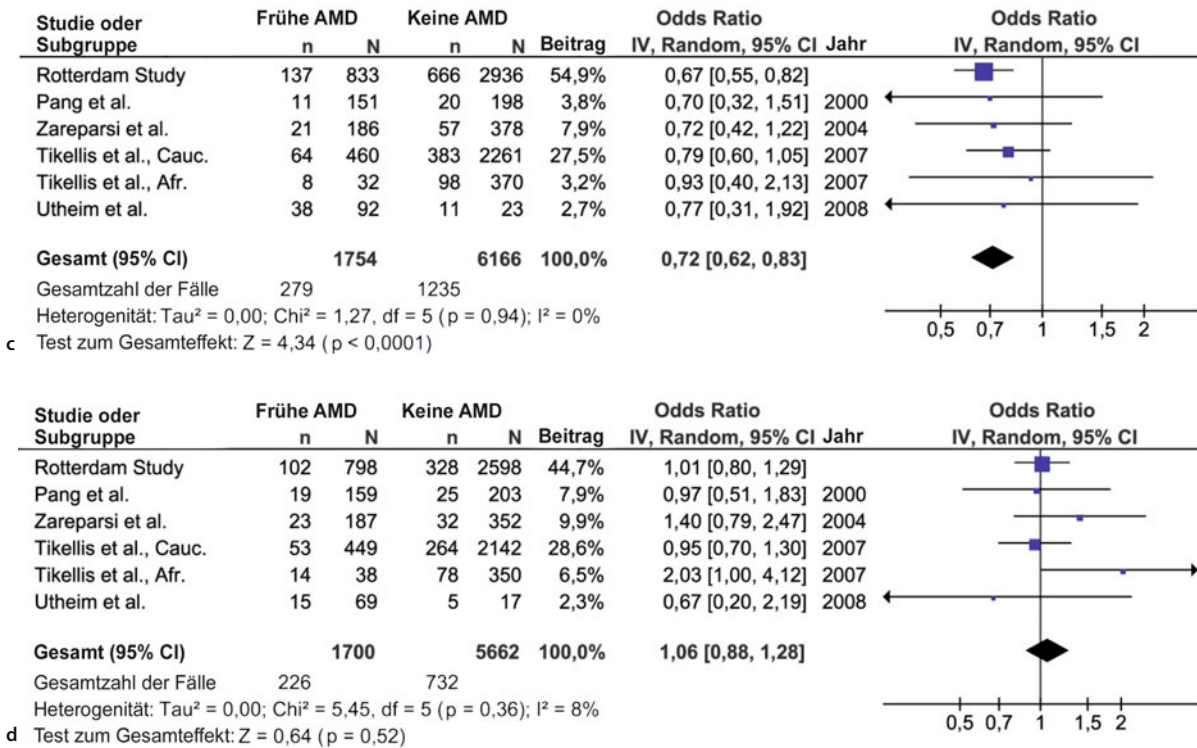


Abb. 1.9a–d (Fortsetzung). **c** Allel-basierte Metaanalyse aller derzeit verfügbaren Assoziationsstudien zu ApoE- $\epsilon 4$ und dem Risiko für eine frühe AMD. Event ist die Gesamtzahl der $\epsilon 4$ -Allele; Gesamt ist die Gesamtzahl der $\epsilon 4$ -Allele ($\epsilon 4\epsilon 4$, $\epsilon 3\epsilon 4$, und $\epsilon 2\epsilon 4$) und des $\epsilon 3$ -Allels ($\epsilon 3\epsilon 3$). Zarepari et al. untersuchten große Makuladrusen. **d** Allel-basierte Metaanalyse aller derzeit verfügbaren Assoziationsstudien zu ApoE- $\epsilon 2$ und dem Risiko für eine frühe AMD. Event ist die Gesamtzahl der $\epsilon 2$ -Allele; Gesamt ist die Gesamtzahl der $\epsilon 2$ -Allele ($\epsilon 2\epsilon 2$, $\epsilon 2\epsilon 3$ und $\epsilon 2\epsilon 4$) und des $\epsilon 3$ -Allels ($\epsilon 3\epsilon 3$). Zarepari et al. untersuchten große Makuladrusen. Afr. afrikanisch AMD altersabhängige Makuladegeneration; Cauc. kaukasisch; CI Konfidenzintervall; IV inverse Varianz; Random Random-Effects-Modell; UCLA University of California, Los Angeles; UP University of Pittsburgh

Auch bei der Erhaltung der retinalen Zellmembranen spielt ApoE eine wichtige Rolle: Zerfallende Zellmembranen setzen Lipide frei, worauf Astrozyten mit Synthese von ApoE reagieren, um freies Cholesterin und Lipide zu binden und sie für eine Wiederverwendung bei der Zellmembran-Biosynthese verteilen [211–213]. Aufgrund der kumulativen empirischen Evidenz und den oben dargestellten gepoolten Daten liegt der Schluss nahe, dass ApoE- $\epsilon 4$ im Gegensatz zu ApoE- $\epsilon 2$ ein verringertes Risiko für den Beginn, die Schwere und die Progression einer AMD bedingt.

TIMP-Metalloproteinase-Inhibitor 3, Lipase C, Cholesterinester-Transferprotein, Lipoproteinlipase, ATP-bindendes Transportprotein

Analysen von Kandidatengen ergaben anfänglich keinen Zusammenhang zwischen AMD und Metalloproteinase-Inhibitor 3 (TIMP3, »tissue inhibitor of metalloproteinases-3«) auf Chromosom 22q12.1-13.2 [214, 215]. Erst kürzlich offenbarte eine genomweite Assoziationsstudie (GWAS) einen Prädispositionslokus in der Nähe von TIMP3 [135], was

bereits zuvor in einer Kopplungsstudie berichtet worden war [50]. TIMP3 ist eine Metalloproteinase, die am Abbau der extrazellulären Matrix beteiligt ist sowie ein Signaturgen des RPE [216], das bei der Sorsby-Fundusdystrophie mutiert ist [217]. Verbreitete Allele des *rs9621532* und nahegelegene Varianten bei TIMP3 waren mit einem erhöhten AMD-Risiko assoziiert (OR 1,41; 95%-CI 1,27–1,57; Häufigkeit in Kontrollen $\approx 0,94$; $p = 1,1 \times 10^{-11}$).

Des Weiteren fanden sie einen ursächlichen Zusammenhang mit Allelen an Genorten, die mit Blutkonzentrationen von HDL-Cholesterin (HDL-c, »high-density lipoprotein cholesterol«) assoziiert waren [218, 219] und zwar mit dem häufig auftretenden Allel von *rs493258* des Lipase-C (LIPC)-Gens auf Chromosom 15q22 (OR 1,14; 95%-CI 1,09–1,20; Häufigkeit in Kontrollen $\approx 0,53$; $p = 1,3 \times 10^{-7}$), dem seltenen Allel von *rs3764261* des Cholesterinester-Transferprotein (CETP)-Gens auf Chromosom 16q21 (OR 1,19; 95%-CI 1,12–1,27; Häufigkeit in Kontrollen $\approx 0,36$; $p = 7,4 \times 10^{-7}$), *rs12678919* des Lipoproteinlipase (LPL)-Gens auf Chromosom 8p22 (OR 1,38; 95%-CI 1,17–1,63;