

Lutein und Zeaxanthin in der Ophthalmologie

Der Beitrag der Karotinoide zur Risikoreduktion der altersbedingten Makuladegeneration

Die altersbedingte Makuladegeneration (AMD) ist eine Netzhauterkrankung des Auges, die vorwiegend ältere Menschen betrifft und mit einem erheblichen und irreversiblen Verlust des Sehvermögens einhergeht. Weltweit leiden etwa 30 Millionen Menschen unter dieser unheilbaren Erkrankung; Schätzungen gehen jedoch davon aus, dass sich die Zahl der Betroffenen bis zum Jahr 2030 nahezu verdoppelt. Daten einer kürzlich publizierten prospektiven Studie weisen darauf hin, dass Karotinoide wie Lutein in der Lage zu sein scheinen, das Sehvermögen von Patienten mit AMD signifikant zu verbessern.

Claudia Reinke, Wolfgang Schalch

Die Macula lutea – der Bereich des schärfsten Sehens

Die Netzhaut des Auges (Retina) enthält etwa 127 Millionen Fotorezeptoren, die den Lichtreiz aufnehmen, weiterverarbeiten und die Sehinformation an die Sehzentren des Gehirns übermitteln. In ihrer Mitte befindet sich ein nur stecknadelkopfgroßes, aber hochspezialisiertes gelblich pigmentiertes Zentrum, die Macula lutea, auch «gelber Fleck» genannt, deren zentraler Bezirk eine kleine Vertiefung, die Fovea centralis, bildet. Während die für das Dämmerungs- und Nachtsehen verantwortlichen stäbchenförmigen Rezeptoren vorwie-

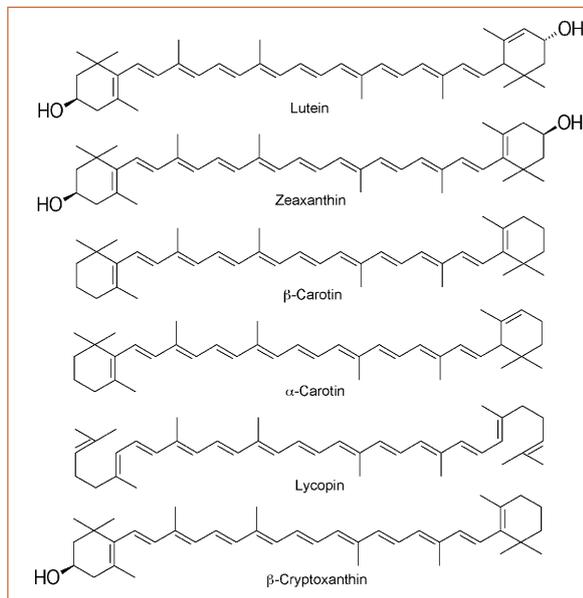


Abbildung 1: Chemische Strukturformeln der sechs im Plasma vorherrschenden Karotinoide. Zu beachten ist, dass Lutein und Zeaxanthin beide 11 Doppelbindungen haben, bei Zeaxanthin aber alle Doppelbindungen konjugiert sind.

gend in der Netzhautperipherie angesiedelt sind, konzentrieren sich die für das Tag- und Farbsehen notwendigen Zapfen vor allem in der Fovea. Die Macula lutea in der Netzhautmitte ist also der Bereich der höchsten Sehschärfe und damit das Wichtigste, was unser Auge zu bieten hat (1). Kommt es an dieser Stelle zu einer Degeneration der lichtempfindlichen Elemente, so hat dies drastische Auswirkungen auf das Sehvermögen. Aufgrund ihrer spezifischen Anatomie und Biochemie ist die Makula entsprechend anfällig für Zerstörungsprozesse. Über die eng benachbarte, sehr gefäßreiche Aderhaut werden die Netzhaut und ihre Fotorezeptoren reichlich mit Sauerstoff versorgt. Die Kombination von Licht und Sauerstoff begünstigt jedoch die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies. Die Gefahr, dass die Fotorezeptoren und ihre Membranen aufgrund ihres hohen Gehalts an vielfach ungesättigten Fettsäuren durch diese reaktiven Sauerstoffspezies irreversibel geschädigt werden, ist dementsprechend hoch (2).

Lutein und Zeaxanthin – die Pigmente der «Macula lutea»

Lutein und Zeaxanthin gehören zur Gruppe der Karotinoide, einer Sub-

stanzgruppe, die etwa 600 verschiedene strukturverwandte Moleküle umfasst. Aufgrund ihrer chemischen Struktur lassen sich Karotinoide in sauerstofffreie und sauerstoffhaltige (oxidierte) Substanzen, die so genannten Xanthophylle, einteilen (Abbildung 1). In Lebensmitteln finden sich etwa 50 Karotinoide, wobei Lutein und Zeaxanthin, die zu den Xanthophyllen gehören, vor allem in den dunkelgrünen Blattgemüsen enthalten sind (3) (Tabelle 1). Bei einer durchschnittlichen Ernährungsweise werden täglich ungefähr 2 mg Lutein und Zeaxanthin aufgenommen (4). Da der menschliche Organismus Karotinoide nicht selbst synthetisieren kann, ist er auf ihre Zufuhr durch die Nahrung angewiesen. Im menschlichen Plasma lassen sich vor allem sechs verschiedene Karotinoid-Moleküle identifizieren: α - und β -Karotin (aus der Karotte), β -Cryptoxanthin (aus Zitrusfrüchten), Lycopin (aus Tomaten), Lutein (aus Spinat) und Zeaxanthin (aus dem Mais). Nur zwei dieser Substanzen, nämlich die Xanthophylle Lutein und Zeaxanthin, werden in die Netzhaut transportiert, wo sie mit einer Konzentration von etwa 1 mM (der höchsten im Körper zu beobachtenden Karotinoid-Konzentration [5]) die Macula lutea, den gelben Fleck, bilden. Die

Tabelle 1:
Karotinoidgehalte (mg/100g) ausgewählter Gemüse (1)

	Lutein	Zeaxanthin	β -Karotin	α -Karotin	β -Cryptoxanthin	Lycopin
Spinat	7,4	n.n.	4,5	n.n.	n.n.	n.n.
Karotten	0,3	n.n.	9,9	3,9	n.n.	n.n.
Mais	0,5	0,4	0,1	0,1	n.n.	n.n.
Paprika (orange)	2,5	8,5	0,9	0,6	0,8	n.n.
Tomate	0,1	n.n.	0,4	n.n.	n.n.	6,2

n.n. = nicht nachzuweisen

1. Hart D.J., Scott K.J.: Development and evaluation of an HPLC method for the analysis of carotenoids in foods, and the measurement of the carotenoid content of vegetables and fruits commonly consumed in the UK. Food Chem. 54: 101–111 (1995).

gelbe Farbe erklärt sich dadurch, dass die makulären Xanthophylle mit einem Absorptionsmaximum von etwa 450 nm Blaulichtfilter sind und in der Komplementärfarbe des absorbierten Lichts, also gelb, erscheinen.

Lokalisierung der makulären Pigmente und ihre Wirkungen

Im Netzhautzentrum selbst (in der das gelbe Pigment oft makroskopisch sichtbar ist) findet sich erwartungsgemäss die höchste Konzentration der Karotinoide. Zum Rand der Makula hin nimmt sie dagegen sukzessive ab; gleichzeitig ändert sich auch die qualitative Zusammensetzung des Pigments: Während im Zentrum Zeaxanthin dominiert, findet sich Lutein vorwiegend in der Peripherie. Histologisch betrachtet, ist die höchste Konzentration des makulären Pigments in den so genannten «Henleschen Fasern» (*Abbildung 2*), den Axonen der Fotorezeptoren, lokalisiert. Das Licht muss also

erst das gelbe Pigment durchlaufen, bevor es auf die lichtempfindlichen Aussensegmente der Fotorezeptoren trifft (6), das heisst, das gelbe Makulapigment ist den Fotorezeptoren als (prärezeptorales) Filter vorgeschaltet und schützt sie so vor dem schädigenden Einfluss des energiereichen blauen Lichts. Ausser in den Henleschen Fasern befinden sich Lutein und Zeaxanthin, allerdings in niedrigeren Konzentrationen, auch in den Fotorezeptor-Aussensegmenten selbst (7), wo sie die empfindlichen Strukturen aktiv («Quenching») vor einer Schädigung durch reaktive Sauerstoffspezies bewahren.

Aufgrund dieses potenten dualen Schutzeffektes wird schon seit geraumer Zeit darüber diskutiert, ob und inwieweit durch eine Supplementierung der Karotinoid-Pigmente Lutein und/oder Zeaxanthin ein sinnvoller Beitrag zur Prävention und Risikoreduktion der altersabhängigen Makuladegeneration geleistet werden könnte.

Altersbedingte Makuladegeneration (AMD)

Makuladegenerationen sind schwerwiegende Erkrankungen des Netzhautzentrums, die meist erhebliche und irreversible Störungen der zentralen Sehschärfe nach sich ziehen und bis zur Erblindung führen können. Bei der altersbedingten Makuladegeneration, die bevorzugt bei Menschen jenseits des 65. Lebensjahres auftritt, kommt es zu einer folgenschweren Störung des hochaktiven und komplexen metabolischen Geschehens im Bereich der Fotorezeptoren und des für die Entsorgung verbrauchter Rezeptorelemente zuständigen retinalen Pigmentepithels. Die dadurch ausgelöste Anhäufung von Stoffwechselablagerungen im Bereich der Makula führt zur Degeneration der Fotorezeptoren (*Abbildung 3* [8]).

Es werden zwei Formen der AMD unterschieden: Die «trockene» Form ist

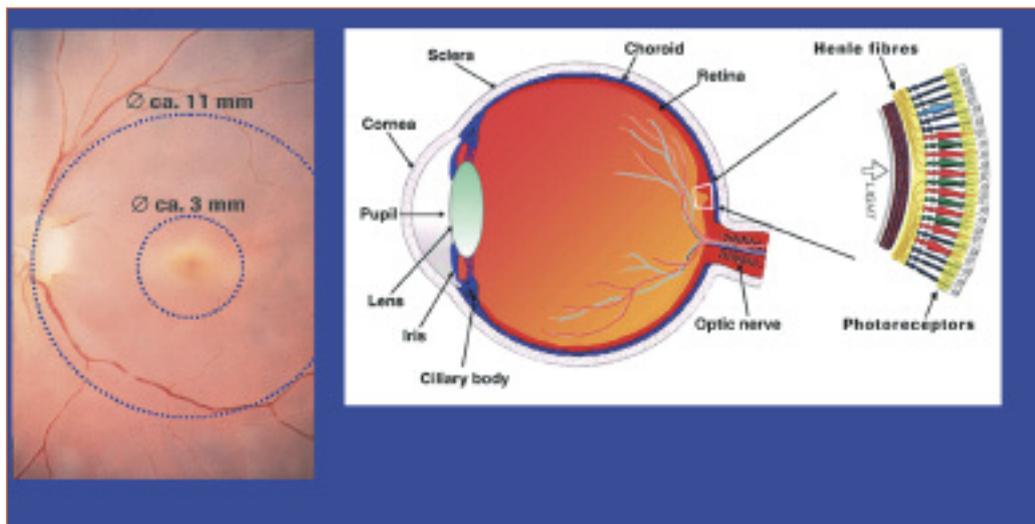


Abbildung 2:
Links: der gelbe Fleck, sichtbar in einer Netzhaut post mortem, und angedeutete Sektionskreise. Rechts: Schematisch approximative Lokalisierung des gelben Pigmentes vor und in den Fotorezeptor-aussensegmenten.

Abbildung mit freundlicher Genehmigung von «die Kontaktlinse», Konradin Verlag.

unter anderem durch die Ausbildung so genannter Drusen (die sich als feine, kristalloid aussehende Ablagerungen im Netzhautzentrum darstellen) sowie durch eine fortschreitende Atrophierung des retinalen Pigmentepithels gekennzeichnet. Beim «feuchten», prognostisch ungünstigeren Erscheinungsbild kommt es zu einer unerwünschten Neubildung von Blutgefäßen in der Makula mit nachfolgender Netzhautablösung. Diese rasch progrediente Form kann die Sehleistung kurzfristig und bis zur Erblindung beeinträchtigen (1).

Die Ätiologie der AMD ist noch nicht aufgeklärt. Neben einer genetischen Disposition spielen offenbar auch Risikofaktoren, wie das erhöhte Lebensalter sowie Rauchen und eine übermäßige Lichtexposition (vor allem blaues Licht) mit Bildung reaktiver Sauer-

stoffspezies und nachfolgenden fototoxischen Effekten, eine wichtige Rolle (9). Der dadurch provozierte fortschreitende Untergang der neuronalen Zellen einschliesslich der Fotorezeptoren führt zu Sehschädigungen, die sich bei den betroffenen Patienten in zentralen Gesichtsfeldausfällen manifestieren, wobei die Sehschärfe stark vermindert ist und häufig unter der Grenze der Lesefähigkeit liegt.

Da noch nicht alle auslösenden Ursachen bekannt sind, gibt es bei der AMD bisher kaum gezielt einsetzbare, erfolgreiche Therapien. Aus diesem Grund erscheinen prophylaktische Ansatzpunkte zur Verhinderung oder Verzögerung der AMD besonders wichtig. Der Einsatz von Lutein und Zeaxanthin könnte die empfindlichen Fotorezeptoren in zweifacher Hinsicht vor fototoxischen Reaktionen schützen: ei-

nerseits durch frühzeitige Absorption des energiereichen schädigenden Blaulichtes sowie andererseits durch Abfangen reaktiver Sauerstoffspezies in den Rezeptoraussensegmenten selbst (6).

Einfluss der Ernährung auf die Macula lutea – erste Hinweise aus tierexperimentellen Untersuchungen

Eine Studie mit Affen – die einzigen Lebewesen, die wie der Mensch über eine Macula lutea verfügen – ergab erste experimentelle Hinweise auf die Rolle der Karotinoide in der Netzhaut in vivo. Um den Einfluss von Karotinoiden auf ophthalmologische Parameter in vivo zu erforschen wurden Rhesusaffen fünf Jahre lang mit einer karotinoidfreien Diät gefüttert (11). Die Wissenschaftler beobachteten ein relativ rasches Verschwinden der Karotinoid-Spiegel im Plasma. Etwas langsamer verschwand der gelbe Fleck in der Netzhaut. Nachfolgend durchgeführte ophthalmologische Untersuchungen zeigten verschiedene Defekte und wiesen auf Schädigungen des retinalen Pigmentepithels hin. Verglichen mit der normal ernährten Kontrollgruppe liessen sich ausserdem in der Netzhaut dieser Affen mehr Drusen identifizieren, die beim Menschen als wichtiges Charakteristikum der AMD angesehen werden. Diese Studie zeigte zum ersten Mal, dass es möglich ist, die Dichte des gelben makulären Pigmentes durch die Ernährung zu beeinflussen, da man durch Xanthophyll-freie Fütterung das gelbe makuläre Pigment zum Verschwinden bringen konnte. Inzwischen wurde diese Arbeit aus den frühen Achtzigerjahren durch aktuelle Forschungsergebnisse komplementiert (12, 13). Dabei wurde gezeigt, dass die Verabreichung von Lutein oder Zeaxanthin bei den mit Xanthophyll unterversorgten Affen zu einem signifikanten Anstieg der Dichte des makulären Pigments führt. Parallel dazu erhöhten sich die Lutein- beziehungsweise Zeaxanthin-Konzentrationen im Plasma (12). Ausserdem wurde nachgewiesen, dass eine lebenslange Verarmung an Xanthophyllen auch histologische Folgen hat: Vor Beginn der Supplementierung wiesen die xanthophyll-freien Tiere nämlich eine spezifische Anomalität in der Verteilung der Zellen des retinalen Pigmentepithels auf. Diese Anomalität konnte

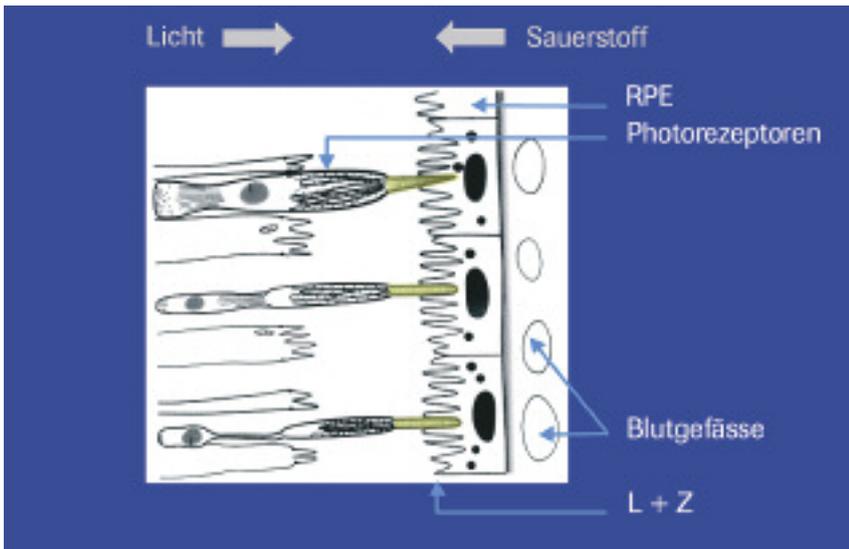


Abbildung 3: Schematische Darstellung der Wechselwirkung von Fotorezeptorenaussensegmenten (Gehalt an makulärem Pigment [L+Z] gelb angedeutet) und dem retinalen Pigmentepithel (RPE)

Abbildung mit freundlicher Genehmigung von «die Kontaktlinse», Konradin Verlag

durch die Supplementierung mit Lutein oder Zeaxanthin wieder korrigiert werden. Die Autoren ziehen daraus den Schluss, dass Lutein und Zeaxanthin essenziell sind für die Entwicklung und Erhaltung einer normalen Verteilung der retinalen Pigmentepithelzellen (13), die in der Ätiologie der AMD eine entscheidende Rolle spielen.

Studien am Menschen

Zur wissenschaftlichen Bestätigung des vermuteten Zusammenhangs zwischen der Einnahme makulärer Karotinoide und der altersbedingten Makuladegeneration wurden epidemiologische und kontrollierte klinische Interventionsstudien durchgeführt.

Ergebnisse epidemiologischer Studien

Dass der Karotinoid-Gehalt in der Retina von Augen mit AMD signifikant niedriger ist als der von gesunden Augen, konnte in einer vergleichenden Untersuchung an 112 post mortem via Augenbank erhaltenen gesunden und an AMD erkrankten menschlichen Netzhäuten gezeigt werden (14). In einer weiterführenden Analyse dieser Resultate konnten die Autoren dieser Studie zeigen, dass der beobachtete niedrigere Karotinoid-Gehalt in AMD-Netzhäuten wahrscheinlich nicht das Ergebnis des Krankheitsprozesses ist (10). Darüber hinaus gibt es eine Anzahl epidemiologischer Studien, die

den Zusammenhang zwischen Einnahme und Plasmaspiegel von Lutein und Zeaxanthin und dem AMD-Risiko untersucht haben. Weitere potenziell den epidemiologischen Zusammenhang von makulärer Pigmentdichte und AMD-Risiko betreffende Zusammenhänge konnten verschiedene Studien aus den Neunzigerjahren zeigen: Demnach haben Frauen eine kleinere Dichte des gelben makulären Pigmentes als Männer und ein höheres Risiko, an AMD zu erkranken. Dasselbe gilt für Personen mit heller (z.B. blauer) Irisfarbe. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass Raucher weniger makuläres Pigment haben als Nichtraucher, wobei Rauchen ein bekannter Risikofaktor für AMD ist (15, 16, 17).

Kontrollierte klinische Studien an AMD-Patienten: AREDS und LAST

Die notwendige Evidenz für die präventive Wirksamkeit von Lutein und Zeaxanthin bei AMD lässt sich nur durch gut strukturierte, doppelblinde, randomisierte und plazebokontrollierte klinische Studien belegen. Als erste Studie dieser Art untersuchte die 2001 publizierte AREDS- («Age-Related Eye Disease»)-Studie den Einfluss unter anderem von Karotinoiden (hier β -Karotin, da die makulären Karotinoide zu diesem Zeitpunkt noch nicht in Tablettenform verfügbar waren) auf die AMD-Entwicklung. In dieser plazebo-kontrollierten Untersuchung erhielten 3600 Patienten mit Drusen,

geografischer Atrophie oder fortgeschrittener AMD tägliche Dosen an Zink und/ oder Antioxidanzien (Vitamin C, E sowie β -Karotin). Patienten, die eine Kombination von Zink plus Antioxidanzien erhielten, zeigten im Vergleich zu Plazebo eine statistisch signifikante Risikoerniedrigung für feuchte AMD, und zwar um 25 Prozent in einem Fünfjahreszeitraum. Gleichzeitig reduzierte sich die Progression des Krankheitsverlaufes (18).

Eine neue, kürzlich publizierte prospektive Studie untersuchte nun erstmals die Bedeutung einer Supplementierung mit Lutein bei AMD (19). In der so genannten LAST- («Lutein Antioxidant Supplementation Trial»)-Studie wurden 90 Patienten mit trockener AMD in drei Gruppen unterteilt. Patienten der ersten Gruppe erhielten täglich 10 mg Lutein, die der Gruppe zwei 10 mg Lutein plus eine Mischung aus Antioxidanzien, Vitaminen und Mineralstoffen, während die dritte Gruppe Plazebo erhielt. Sowohl zu Beginn der Studie als auch nach vier, acht und zwölf Monaten wurden neben der Dichte des gelben makulären Pigmentes zentrale Parameter der Sehfunktion, wie die Kontrastsensitivität sowie das Blendungsempfinden, untersucht. Die Auswertung der Daten ergab, dass Patienten, die das Lutein-Supplement eingenommen hatten, im Vergleich zur Plazebogruppe eine signifikante Verbesserung der verschiedenen Prüfparameter erfuhren. So zeigte sich bei den mit Lutein behandelten Patienten beispielsweise eine signifikante Zunahme der Pigmentdichte im Bereich der Makula, nämlich um rund 50 Prozent im Vergleich zur Plazebogruppe, in welcher die Pigmentdichte eher abnahm. Auch beim Kontrastsehen konnte in den supplementierten Gruppen eine deutliche Verbesserung beobachtet werden.

Lutein-/Zeaxanthin-Supplemente – Vorteile auch für Augengesunde

Eine Supplementierung mit Lutein und Zeaxanthin kann aber nicht nur das Risiko für AMD erniedrigen, sondern auch bei Augengesunden das Sehvermögen verbessern. Dies ist übrigens die klassische Hypothese der Rolle des gelben makulären Pigmentes, wie in vielen ophthalmologischen Lehrbüchern gelesen werden kann. Diese Hypothese wurde kürzlich in einer vom Koautor dieses Artikels in

Tabelle 2:
In der Schweiz stehen folgende Präparate zur Verfügung

Präparat	Hersteller	Wirkstoff/Dosis
Centrum mit Lutein Kps.	Whitehall-Robins AG	Lutein 1 mg
Ocuvite Lutein Tbl.	Bausch & Lomb Swiss AG	Lutein 3 mg Zeaxanthin 0,25 mg
VitaluxPlus Kps.	Novartis Pharma Schweiz AG	Lutein 6 mg

London angeregten Supplementierungsstudie untersucht. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass die Sehschärfe und die Kontrastempfindlichkeit von jungen und augengesunden Freiwilligen durch die Verabreichung von Lutein oder Zeaxanthin verbessert werden kann (20).

Fazit

Zusammenfassend deuten die Ergebnisse darauf hin, dass eine Supplementierung mit Lutein und/oder Zeaxanthin nicht nur zur Risikoreduktion von AMD, sondern auch in allen Stadien einer bestehenden Erkrankung wirksam, sinnvoll und nützlich sein könnte. Darüber hinaus können offenbar nicht nur Kranke, sondern auch Gesunde von einer Supplementierung mit den makulären Karotinoiden profitieren. Um die Wirksamkeit dieser Substanzen abschliessend beurteilen zu können, sind jedoch weitere, breiter angelegte, kontrollierte klinische Langzeitstudien bei AMD-Patienten und Gesunden erforderlich. Auf Grund der biologischen Plausibilität und ihrer Unbedenklichkeit erscheinen die sekundären Pflanzeninhaltsstoffe Lutein und Zeaxanthin – im Hinblick auf die Augengesundheit – schon heute interessante Kandidaten zur Komplen-

tierung der verfügbaren Palette von Nutraceuticals zu sein. Die in der Schweiz derzeit erhältlichen Präparate sind in *Tabelle 2* zusammengestellt. ■

Autoren:

Dr. Claudia Reinke
Schützenmattstr. 1
4051 Basel

Dr. Wolfgang Schalch
DSM Nutritional Products AG
R&D Human Nutrition and Health
Bau 221/105; Wurmisweg 576
4303 Kaiseraugst
E-Mail: wolfgang.schalch@dsm.com

Literatur:

1. Grehn, Franz: Augenheilkunde. 28. Auflage; Springer-Verlag, 2003.
2. Schalch W.: Carotenoids in the retina – a review of their possible role in preventing or limiting damage caused by light and oxygen. Free Radicals and Aging, Emerit I, Chance B, Eds. Birkhäuser Verlag, Basel, 1992, 280–298.
3. Watzl B., Leitzmann C.: Bioaktive Substanzen in Lebensmitteln. 2. Auflage, Hippokrates Verlag, Stuttgart, 1999.
4. Kruger C.L. et al.: An innovative approach to the determination of safety for a dietary ingredient derived from a new source: case study using a crystalline lutein product. J Food Chem Toxicol 2002; 40 (11): 1535–1549.
5. Landrum J.T. et al.: Analysis of zeaxanthin distribution within individual human retinas. Methods Enzymol. 1999; 299: 457–467.
6. Schalch, W.: Lutein und Zeaxanthin, die Xanthophylle der macula lutea. die Kontaktlinse 2002; 5: 4–12.

7. Sommerburg, O.G., Siems W.G. et al.: Lutein and zeaxanthin are associated with photoreceptors in the human retina. Current Eye Research 1999; 19 (6): 491–5.
8. Sun, H. and Nathans J.: The challenge of macular degeneration. Scientific American 2001: 69–75.
9. EDCCS: Eye disease case-control study group; Risk factors for neovascular age-related macular degeneration Arch. Ophthalmol. 1992; 110, 1701–1708.
10. Landrum, J.T., Bone R.A. et al.: Carotenoids in the human retina. Pure Appl. Chem. 1999; 71 (12): 2237–2244.
11. Malinow M.R. et al.: Diet-related macular anomalies in monkeys. Invest. Ophthalmol Vis Sci 1980; 19: 857–863.
12. Neuringer, M., Sandstrom M. M. et al.: Nutritional manipulation of primate retinas, I: effects of lutein or zeaxanthin supplements on serum and macular pigment in xanthophyll-free rhesus monkeys. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2004; 45(9): 3234–3243.
13. Leung, I.Y., Sandstrom M. M. et al.: Nutritional Manipulation of Primate Retinas, II: Effects of Age, n-3 Fatty Acids, Lutein, and Zeaxanthin on Retinal Pigment Epithelium. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2004; 45 (9): 3244–3256.
14. Bone R.A. et al.: Macular pigment in donor eyes with and without AMD: a case control study. Invest Ophthalmol Vis Scie 2001; 42: 235–242.
15. Hammond B.R. et al.: Sex differences in macular pigment optical density: relation to plasma carotenoid concentrations and dietary patterns. Vision 1996a; 36: 2001–12.
16. Hammond B.R. et al.: Iris color and macular pigment optical density. Experimental Eye Res 1996b; 62: 293–7.
17. Hammond B.R. et al.: Cigarette smoking and retinal carotenoids: implications for age-related macular degeneration. Vision Res 1996c; 36: 3003–9.
18. AREDS 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: 1417–1436.
19. Richer S. et al.: 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: 216–30.
20. Schalch, W.: Lutein and zeaxanthin supplementation improves visual performance: Report on a recent DSM R&D Colloquium. SIGHT AND LIFE Newsletter 2004; 3: 4–7.