

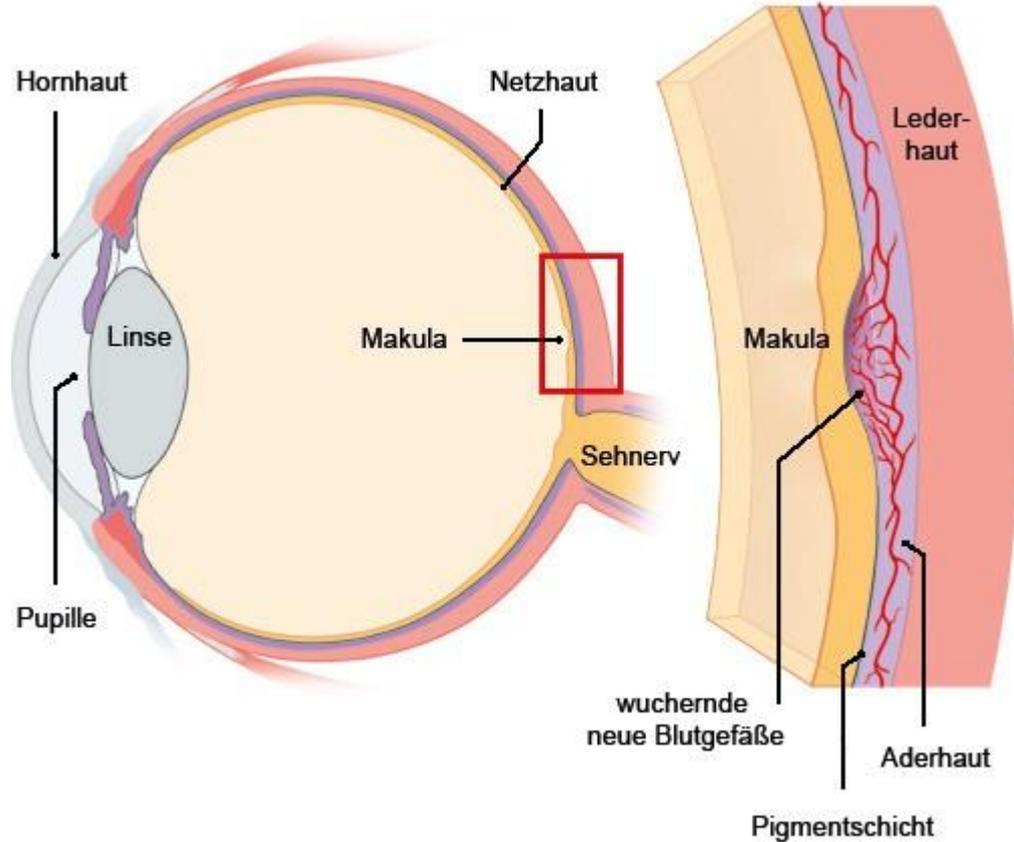
Makuladegeneration

AMD

Was ist eine Makuladegeneration ?

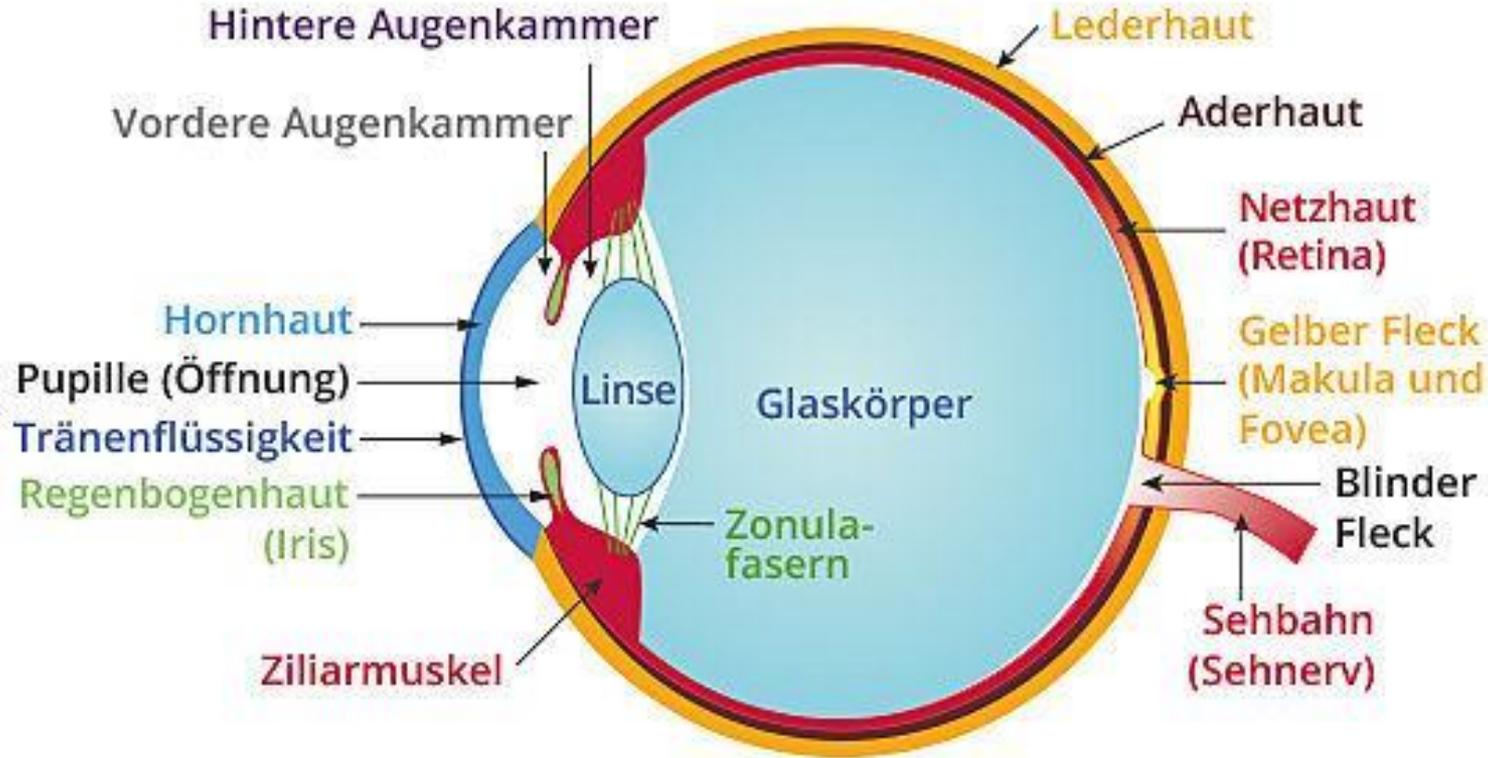
- AMD (altersabhängige Makuladegeneration) ist eine häufige Ursache im Alter für fortschreitende Sehschwäche
- Welcher Teil des Auges ist bei der AMD betroffen ?
- Sehfähigkeit im Bereich des schärfsten Sehens geht verloren
- Bereich liegt im Zentrum der Netzhaut des Auges
- Makula = Ort des schärfsten Sehens

Makuladegeneration



Wie funktioniert scharfes sehen ?

Anatomie Auge und scharfes Sehen:



Welche Formen der Krankheit gibt es ?

Trockene Form und feuchte Form der AMD

geografische Atrophie (trockene Form)

- trockene Form → nicht behandelbar, Komplikation: geografische Atrophie (GA), Drusen nehmen mit der Zeit an Größe und Anzahl zu, führen dazu, dass die Zellen des retinalen Pigmentepithels (RPE) verkümmern und die Stäbchen- und Zapfenrezeptoren absterben → Verlust des Sehvermögens
- trockene Form ist nicht behandelbar, verläuft eher langsam

neovaskuläre AMD (nAMD) (feuchte Form)

- Neue Gefäße wachsen in die Netzhaut ein und führen zu Blutungen, die Netzhaut kann sich anheben → rascher Sehverlust
- feuchte Form ist behandelbar

→ beide Stadien (GA und nAMD) können sich über Jahre entwickeln

welche Symptome hat man bei einer AMD?

Symptomatik einer Makuladegeneration:

- wichtig um Lesen zu können, beim Auto fahren oder Gesichter zu erkennen
- Wenn zentrales Sehen gestört ist, wirken vor allem Gegenstände, auf die man gezielt schaut verschwommen oder verzerrt
- bei einer fortgeschrittenen AMD sind die Gegenstände gar nicht mehr zu sehen
- Gegenstände am Rande des Sehfeldes bleiben bei einer Makuladegeneration in der Regel sichtbar, werden aber nicht gut erkannt

Wie kann man sich das vorstellen ?

Symptomatik:



Typischer Sehverlust bei fortgeschrittener AMD

Was sind die Ursachen für eine AMD ?

Ursachen:

- bei AMD ist der Stoffwechsel der Netzhaut gestört → es entstehen Abfallprodukte, die normalerweise vom Körper abgebaut werden können
- Es entstehen kleine Ablagerungen → Drusen
- Diese behindern die Versorgung der Netzhaut
- Bei trockener AMD führt Drusen dazu, dass die Lichtempfindlichen Zellen langsam zerstört werden → es können Pigmentveränderungen der Netzhaut hinzukommen, Hinweis auf AMD
- Feuchte Makuladegeneration: als Reaktion auf Ablagerung wachsen neue Blutgefäße unterhalb der Netzhaut
- Die neuen Gefäße können durchlässig werden, sodass Blut und Flüssigkeit in die Netzhaut sickern und die Zellen schädigen

Was sind mögliche Risiken AMD zu bekommen ?

Risikofaktoren:

- Phänotypische Risikofaktoren: Drusen, Pigmentanomalie
- demographische und umweltbedingte Risikofaktoren: Alter, Geschlecht, Rauchen, BMI, Ernährung, Bewegung, Sonnenlicht Exposition,
- Genetische Risikofaktoren: betroffen sind Gene des Komplementsystems, Gene die am Umbau der ECM beteiligt sind und dem Lipidstoffwechsel
- Molekulare Risikofaktoren: Angiogene Faktoren (VEGF), Pigment Epithelium Derived Factor (PEDF), Oxidative Stressfaktoren, anti oxidative Faktoren (Vitamine, Carotinoide, Zink),
- Wenn enge Verwandte an einer AMD leiden, ist das eigene Risiko erhöht

Wie sieht der Verlauf einer AMD aus ?

Verlauf:

- Der Krankheitsverlauf kann sehr unterschiedlich sein, weswegen man ihn in unterschiedliche Stadien aufteilt:
- frühe AMD: mittelgroße Drusen und keine Pigmentveränderungen, keine Sehbehinderung
- intermediäre AMD: große Drusen und / oder Pigmentveränderungen. Es können leichte Sehbehinderungen auftreten, die meisten Menschen haben aber keine Beschwerden
- späte AMD: Makuladegeneration, die mit Sehbehinderung einhergeht

Wie sehen solche Verläufe aus ?

Drusen:

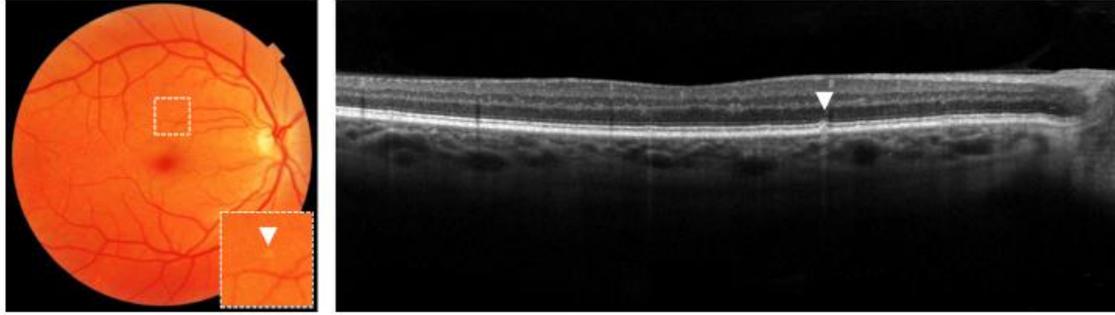


Figure 1. Hard druse on colour fundus photograph, as indicated with an arrow (left) and optical coherence tomography, as indicated with an arrow (right).

kleine Drusen

- gelb-weiß → $\leq 63 \mu\text{m}$ im Durchmesser

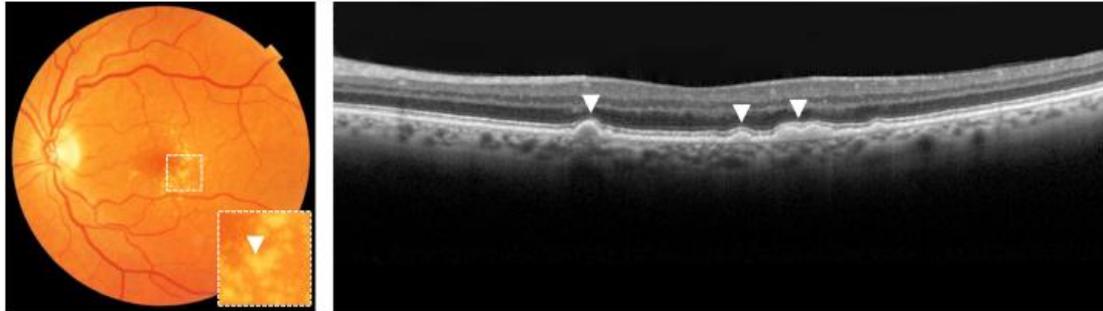


Figure 2. Large drusen on colour fundus photograph, as indicated with an arrow (left) and optical coherence tomography, as indicated with arrows (right).

mittel/große Drusen

- gelbe Punkte → Medium Drusen $> 63 \mu\text{m}$ und $\leq 125 \mu\text{m}$ im Durchmesser; große Drusen $> 125 \mu\text{m}$ im Durchmesser

Pigmentanomalie

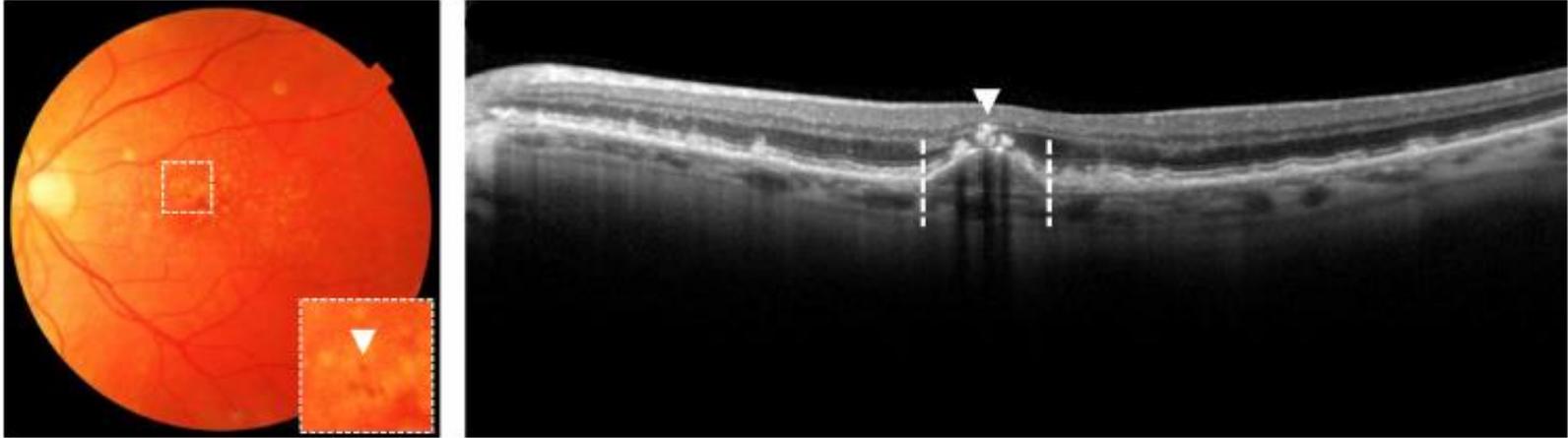


Figure 6. Hyperpigmentation on top of a large druse on colour fundus photograph, as indicated with an arrow (left), hyperreflective foci (indicated with arrow) upon a drusenoid pigment epithelial detachment (indicated between dotted lines) on optical coherence tomography (right).

Wie stellt man eine Diagnose ?

Diagnose:

- Art der Beschwerden werden abgefragt → es folgt eine gründliche Augenuntersuchung → Untersuchung des vorderen und mittleren Bereichs im Inneren des Augapfels mit einer Spaltlampe (Mikroskop mit Licht)
- Augenhintergrund wird untersucht → verschiedene Sehtest geben Auskunft darüber, wie stark das zentrale Sehen beeinträchtigt ist
- bei Verdacht auf feuchte AMD → Fluoreszenz-Angiografie der Netzhaut
- oder OCT (optische Kohärenztomografie)

Wie behandelt man eine AMD?

Behandlung für die feuchte AMD:

- Medikamente
- Photodynamische Therapie → mit Laser und Medikamenten, seltene Anwendung
- Lasertherapie → selten
- Operation → Ausnahmefall

→ Die feuchte AMD wird vor allem mit Medikamenten behandelt → VEGF-Hemmer werden ins Auge gespritzt um Neubildung von Blutgefäßen zu unterbinden

→ die trockene Makuladegeneration kann bislang nicht behandelt werden

Was könnte man in Zukunft für eine bessere Behandlung ändern oder verbessern ?

Ziele in der Zukunft:

- Gute Vorhersagemodelle entwerfen, die die Krankheit schon im frühen Stadium erkannt
- Vorhersagemodelle verbessern, noch mehr Faktoren mit einbeziehen (mehr genetische Faktoren, auch seltene)
- bisherige Vorhersagemodelle berücksichtigen keine molekularen Risikofaktoren
- Medikamente, die schon auf Stoffwechselebene blockieren

Wie häufig tritt die Krankheit auf ?

Häufigkeit:

- Die Makuladegeneration ist in den Industrieländern die häufigste Ursache für starke Sehbehinderungen bei älteren Menschen
- Mit dem Alter wird die Erkrankung häufiger
- Sehverschlechterung bei kleinen Drusen innerhalb 5 Jahren: bei 1-3 Betroffenen von 100
- Sehverschlechterung bei großen Drusen innerhalb 5 Jahren: 50 von 100 Betroffenen entwickeln eine späte AMD

Retinitis Pigmentosa

Was ist Retinitis Pigmentosa?

- Art der Degeneration (Erkrankung Netzhautzentrum)
- Seltene Degeneration
- Folge kann Mittel bis schwer sein: Verlust von Sehfähigkeit
- oft heterogen vererbbar
- nicht heilbar
- bis jetzt über 100 gene beteiligt
- Nacheinander Verlust von Sehfähigkeit
- Ursache : fortschreitender Verlust von Stäbchen und Zapfen-Photorezeptoren

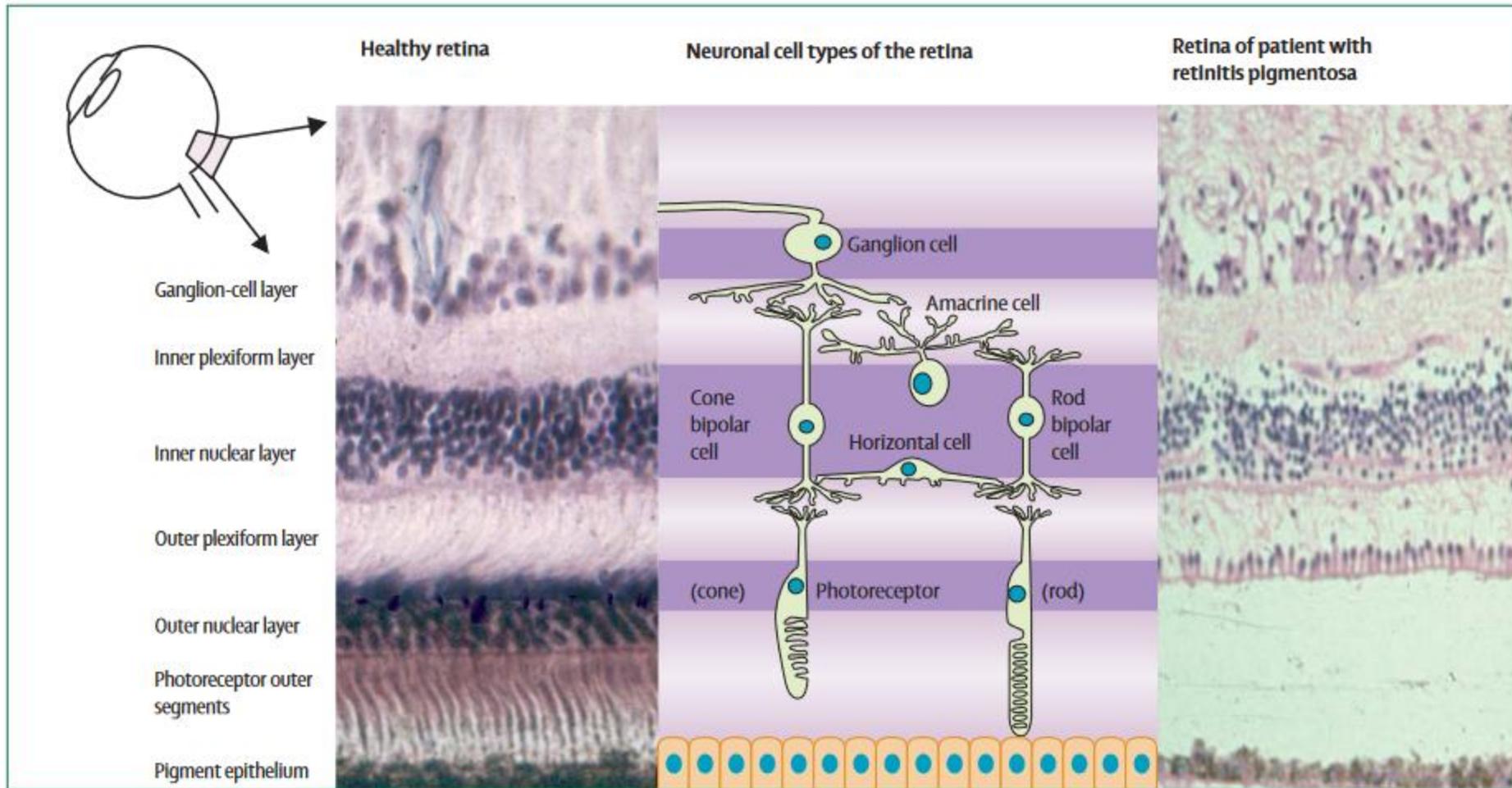


Figure 1: Histological appearance of healthy human retina (left) and retina of a patient with retinitis pigmentosa at a mid-stage of disease (right)
 The space between the retinal pigment epithelium and the outer nuclear layer in the diseased retina is a processing artifact.

Symptome

- variable Erkrankung
- manche Sehverlust in der Kindheit, andere sind asymptomatisch
- klassische Muster wie: Schwierigkeiten mit der Dunkeladaptation und Nachtblindheit im Erwachsenenalter; Verlust des mittleren peripheren Gesichtsfeldes (Skotom)
- Mit fortschreitender Krankheit verlieren Patienten weiteres peripheres Sehen
- ->. Tunnelblick entwickeln und (normalerweise mit 60) das zentrale Sehvermögen verlieren
- Frühsymptome: Verlust der Sehschärfe und fehlerhaftes Farbsehen
- In der elektrisch beleuchteten Umgebung am Abend ist es nicht möglich, einen schweren Verlust von Stäbchenfunktion wahrzunehmen, weil Nachtaktivitäten werden in der Regel bei ausreichend Licht durchgeführt, um das Sehen mit Zapfen zu ermöglichen
- Patienten können 90% der Zapfen verlieren, bevor ihre Sehschärfe abnimmt

Syndromale Retinitis Pigmentosa

- eine Krankheit die auf Auge beschränkt ist-> ca. 20-30% der Fälle zeigten keine Augenkrankheit, stattdessen 30 verschiedene Syndrome
- Bsp.: 1 : **Usher Syndrom** (Hörbehinderung-> Typ1,2,3) ; langsam fortschreitende Netzhautdegeneration
 - Usher Typ I: Kombination von angeborener **Gehörlosigkeit** und RP (am häufigsten)
 - Usher Typ II: Kombination von **mittlerer bis hochgradiger Schwerhörigkeit** und RP (am häufigsten)
 - Usher Typ III: Kombination von **zunehmender Schwerhörigkeit** und RP (sehr seltene Form)
- Bsp.:2: **Bardet-Biedl-Syndrom** (Fettleibigkeit, Kognitive beeinträchtigung, und Nierenversagen etc)
 - Zilophalie => Fehlfunktion von Zillien (Beteiligt an viele Stoffwechsel-, Transport- und Wahrnehmungsprozesse)

Klinische Test für anzeichen auf Erkrankung

1. Glodmann Perimeter

-> Gesichtsfelder gemessen mit einem Goldmann-Perimeter(Der Kopf des Patienten befindet sich in einem Projektionsperimeter) haben

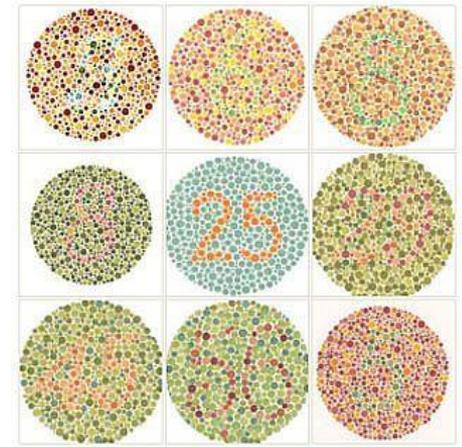
->Patienten haben typischerweise Skotome(Ausfall im Gesichtsfeld) in der mittleren Peripherie, die sich im Laufe der Jahre aufgrund des Verlusts der Stäbchen- und Zapfen Funktion vergrößern.



Typ	Befund	Hinweis
Normal		Skotom entspricht dem blinden Fleck
Zentralskotom		Typischer Ausfall bei einer fortgeschrittenen Makuladegeneration
Nervenfaserskotom		Bogenskotom bei einem Glaukom
Hemianopsie		Ausfall einer Gesichtsfeldhälfte eines Auges z.B. als Teil einer homonymen Hemianopsie bei einem Schlaganfall

Abbildung 1: Beispiele und Formen typischer Gesichtsfeldbefunde bei einem Gesunden, bei Makuladegeneration, bei Glaukom und nach einem Schlaganfall.

Klinische Test für anzeichen auf Erkrankung



2. Farbwahrnehmung mit Ishihara-Platten beurteilt,

-> kann charakteristisch für fortschreitende Retinitis Pigmentosa sein

-> Wenn rot Grün Blindheit vorhanden ist, handelt es sich um eine Anomalie des Farbsehens zBp.: X-chromosomale Farbenblindheit, (vorhanden bei 5–8 % aller Männer)

Klinische Test für anzeichen auf Erkrankung

3. Dunkeladaptation Schwelle ist ein Maß für den Grad der Nachtblindheit bei Mondlicht und Sternenlicht bedingungen. Es wird nach dem Patienten gemessen

-> wann passt er sich an 30 min Dunkelheit mit Augenklappen oder an in einem völlig dunklen Raum zu sein.

->Die niedrigste Intensität von weißem Licht, das wahrgenommen werden kann, ist dann gemessen.

- >Wenn diese Intensität mindestens 100 mal heller ist als normal

->ein schwerer verlust Photorezeptor empfindlichkeit ist entstanden und Einzelpersonen sollte vor dem Fahren in der Dämmerung oder in der Nacht gewarnt werden

Klinische Test für anzeichen auf Erkrankung

4. Elektretinogramme (ERGs) messen die elektrische Reaktion der Netzhaut auf Lichtblitze und werden aufgezeichnet entweder mit einer Kontaktlinsen elektrode auf der Hautoberfläche oder eine an die Elektrode angelegte Augenlid.

-> Patienten mit Retinitis pigmentosa haben reduzierte Stäbchen und Kegel Antwort amplituden und eine Verzögerung in ihrer zeitliche Koordinierung

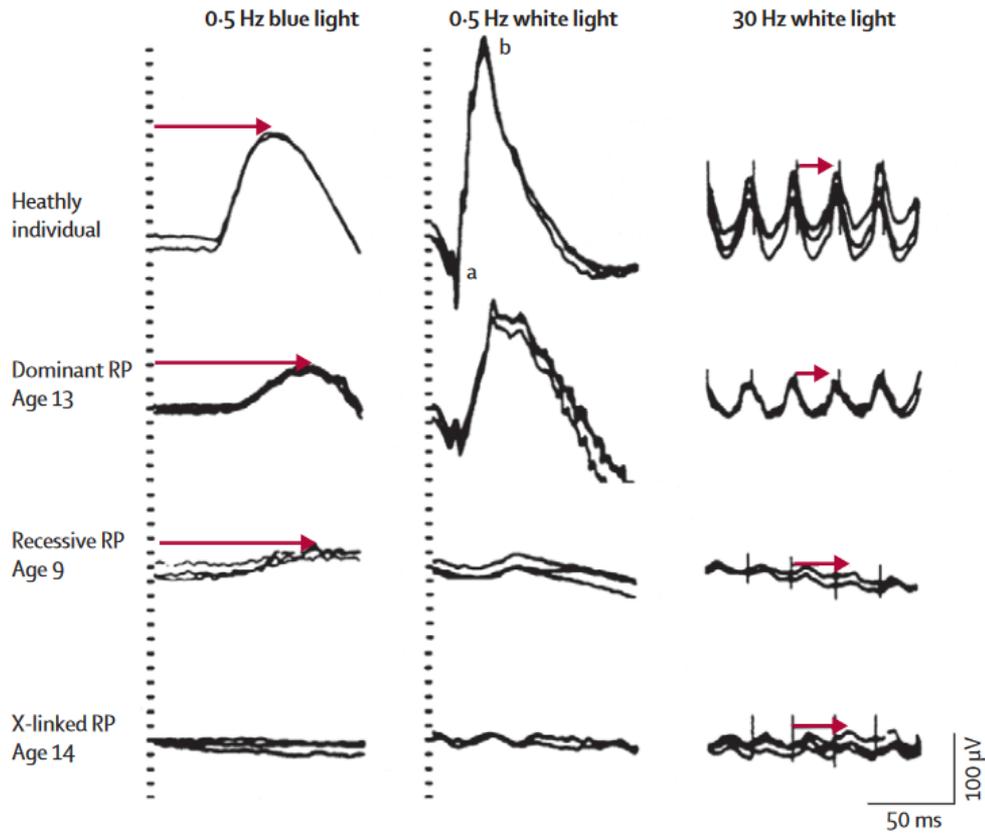


Figure 3: ERG responses from a healthy individual and from three patients with early retinitis pigmentosa inherited as an autosomal-dominant, autosomal-recessive, or X-linked trait

Ursache

- Messungen der Netzhaut Funktion (Bsp. : Elektroretinogramm); Zeigen, dass Photorezeptoren eine verminderte Funktion, viele Jahre vor symptomen aufweisen
- mehr als (von 100 bekannten Gene) 45 gene sind identifiziert, nur 60% aller Patienten weisen diese Gene auf, Rest-> Defekte, nicht identifizierte gene
- durch Defekten in PDE6A oder PDE6B, steigt die Konzentrationen an cGMP in den äußeren Segmenten der Photorezeptoren
—> übermäßigen Anteil an cGMP-gesteuerte Kationenkanäle im Plasma Membran öffnet
-> Stäbchen sterben anscheinend durch den Ansturm von Kationen, die durch diese in die Zelle strömen

Vererbungsmuster

- Autosomal Dominant (30- 40% der Fälle)
- Autosomal- rezessiv (50-60% der Fälle)
- X-Chromosomal (5-15% der Fälle)
- Bei Patienten im einzelfall (ohne Betroffenen Verwandten) wird davon ausgegangen, dass neue dominante Mutationen Vorhanden sind

Behandlung

- nicht Heilbar
- Ergebnisse einer Studie: Ernährungsinterventionen einschließlich Vitamin-B-Palmitin und Omega 3 reiches Fisch kann fortschreiten der Erkrankung verlangsamen
- laut einer Studie: Patienten, die zufällig Vitamin A, Vitamin E oder beides einnehmen; haben eine langsamere Abnahmen der ERG-Amplituden als jene nicht die es nicht einnehmen -> 601 Patienten mit dominanter, rezessiver, und X-chromosomale nicht-syndromale Retinitis pigmentosa

Quellen

- https://webmail.uni-koeln.de/services/download/?app=imp&actionID=download_attach&id=6&muid=%7B5%7DINBOX1155&view_token=vPtR6Ppp_k17PKbaxlbaYsa&fn=%2FRetinitis%20pigmentosa.pdf
- <https://www.kindernetzwerk.de/de/lotse/glossar/humangenetisch/index.php/677/heterogen>
- <https://leben-mit-usher.de/usher-syndrom/>
- <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/a-1118-3748>
- <https://flexikon.doccheck.com/de/Ziliopathie>
- <https://www.gesundheitsinformation.de/altersabhaengige-makuladegeneration-amd.html>
- <https://www.lensbest.de/beratung/auge-und-sehen/das-auge>
- Risk factors for progression of age-related macular degeneration Thomas J Heesterbeek¹ , Laura Lores-Motta^{1,2}, Carel B Hoyng¹, Yara T E Lechanteur¹ and Anneke I den Hollander^{1,2}
- <https://www.augenklinik-teufen.ch/augenkrankheiten/makuladegeneration/>

Noch Fragen ?