



Prof. Dr. med. Albert J. Augustin, Augenklinik des Klinikums Karlsruhe

Dr. Christine Gärtner, Cognis Deutschland GmbH & Co. KG,
Postfach 13 01 64, 40551 Düsseldorf, Tel. 02 11 /7940 3439, Fax 7981 3439
E-Mail: Christine.Gaertner@Cognis.com



Prof. Dr. rer. nat. Wilhelm Stahl, Institut für Biochemie und Molekularbiologie I,
Universität Düsseldorf

Lutein in der Prävention der altersabhängigen Makuladegeneration: zum Stand der Diskussion

Apotheker werden in letzter Zeit vermehrt mit neuen Produkten konfrontiert, die in Richtung „Augengesundheit“ beworben werden und das Carotinoid „Lutein“ enthalten. Dieser Beitrag soll als fachliche Hintergrundinformation für Beratungsgespräche eine aktuelle Übersicht über Lutein und, in diesem Zusammenhang, die altersabhängige Makuladegeneration (AMD) geben. Auch der Einsatz anderer Mikronährstoffe in hochdosierter Form (Stichwort „AREDS“, Age Related Eye Disease Study) wird kurz diskutiert.



EIN REFERAT
AUS DER
PHARMAZEUTISCHEN
WISSENSCHAFT

Die altersabhängige Makuladegeneration (AMD)

Die AMD ist eine der häufigsten Ursachen für Beeinträchtigungen des Sehvermögens bei älteren Menschen in der westlichen Welt und kann zur Erblindung im Sinne des Gesetzes (Verlust des Lesevermögens) führen^{1,2}. In Großbritannien ist die AMD nach den kürzlich veröffentlichten Ergebnissen einer groß angelegten Studie bei ca. 20% der 75–79-Jährigen und bei ca. 55% der über 90-Jährigen die Ursache für Sehbehinderungen bis hin zur Blindheit (Blindheit lt. gesetzlicher Definition: Sehschärfe weniger als 1/50)³.

Die Zahlen illustrieren eindrucksvoll das Alter als den Hauptrisikofaktor (vgl. auch Abbildung 1). Da auch in Deutschland im Rahmen der allgemeinen Bevölkerungsentwicklung die Zahl älterer Menschen steigt, wird die AMD als erhebliches Gesundheitsproblem in den nächsten Dekaden angesehen.

Die AMD betrifft die zentrale Netzhaut, also den wenige Millimeter großen Bereich, der verantwortlich für scharfes Sehen ist und anatomisch als *Macula lutea* (lt. „gelber Fleck“) bezeichnet wird (zur Anatomie des Auges vgl. Abb. 2). Die *Macula lutea* wird im Krankheitsverlauf fortschreitend und irreversibel geschädigt.

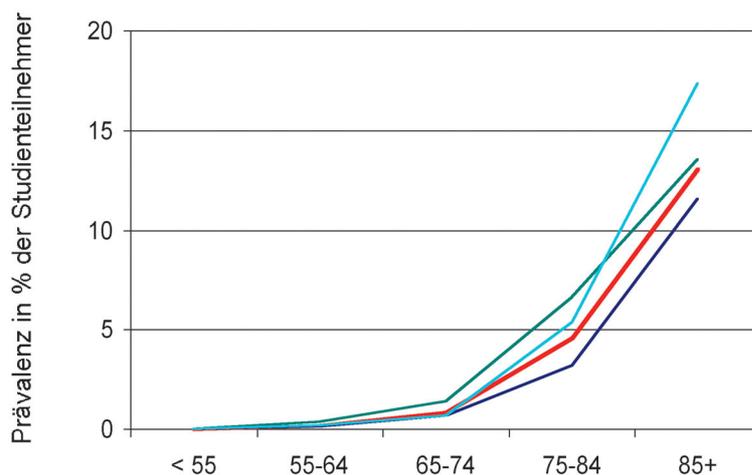


Abbildung 1: AMD-Prävalenz in Abhängigkeit des Lebensalters. Ergebnisse einer gepoolten Analyse von drei prospektiven Kohortenstudien. Prävalenz für alle AMD-Formen in allen drei Studien zusammen (n = 14752) —, in der Beaver Dam Eye Study (USA, n = 4756) —, in der Rotterdam Study (NL, n = 6411) —, und in der Blue Mountain Eye Study (AUS, n = 3585) —

Quelle: Smith et al., Ophthalmology 2001



dig. Erste Symptome sind eine verschwommene oder verzerrte Wahrnehmung im Zentrum des Gesichtsfelds. Aktivitäten wie Lesen, Schreiben, Fernsehen, aber auch das Erkennen von Gesichtern werden dadurch zunehmend erschwert.

Man unterscheidet zwei Formen der AMD: die trockene (atrophische) AMD, die zu einer feuchten (neovaskulären) AMD fortschreiten kann, aber nicht muss. Von der trockenen Form sind etwa 85% der AMD-Patienten betroffen; hier ist die Sehfähigkeit zu Beginn der Erkrankung kaum, im weiteren Verlauf dann stärker beeinträchtigt. Dagegen leiden etwa 15% der Patienten an der feuchten Form, die zum Verlust des zentralen Gesichtsfeldes führen kann, so dass man das Zentrum eines Abbilds nur als leeren grauen Fleck wahrnimmt. Allerdings bleibt den Betroffenen die Orientierung im Raum erhalten, da die periphere Netzhaut nicht betroffen ist und Umrisse weiter erkannt werden.

Pathophysiologisch handelt es sich bei der AMD vermutlich primär um eine Krankheit des retinalen Pigmentepithels (RPE), einer einzelligen Epithelschicht zwischen Netzhaut (Retina) und der darunter liegenden Aderhaut (Chorioidea), die die Funktionsfähigkeit der Netzhaut und damit der Photorezeptoren (Sehzellen) gewährleistet. Die trockene AMD ist charakterisiert durch die Ausbildung weicher Drusen, d.h. Ablagerungen von Stoffwechselprodukten unter dem RPE, die wahrscheinlich durch Überlastung des RPE im Zuge des Alterungsprozesses gebildet werden und akkumulieren. Im Verlauf kann es weiter zur Atrophie des RPE und zur Zerstörung der darüber gelegenen Photorezeptoren kommen. Bei der feuchten AMD finden sich Flüssigkeitsablagerungen zwischen Netzhaut und RPE, neu gebildete Gefäße wachsen in den subretinalen Bereich ein („neovaskuläre“ Form). Die Netzhaut wird hier exsudativ (aus den neu gebildeten Gefäßen tritt Flüssigkeit aus) abgehoben, und letztendlich kommt es zur Bildung von Narbengewebe und damit verbunden zum Verlust des zentralen Gesichtsfeldes.

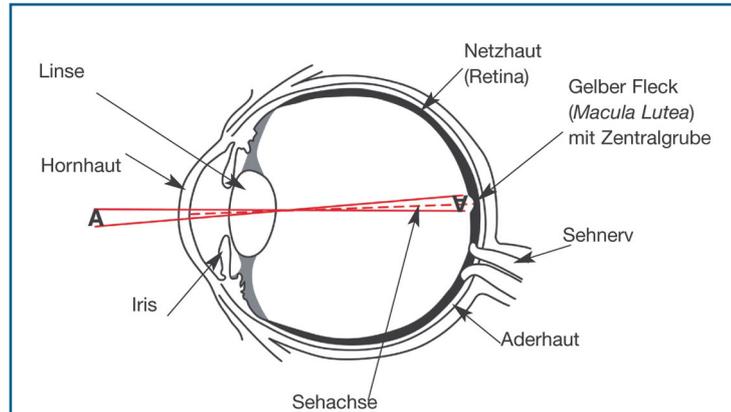
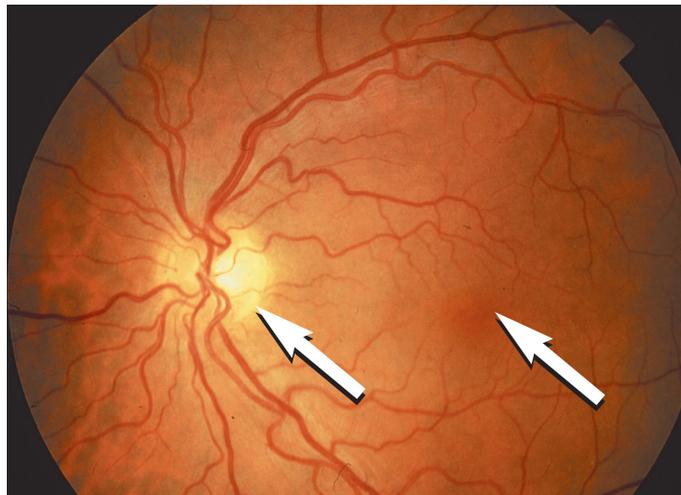


Abbildung 2:
Schematischer Querschnitt durch das menschliche Auge (oben);

Unten: Augenhintergrund (Fundusphotographie) mit Macula lutea (rechts) und Papille („blindem Fleck“, links), durch die der Sehnerv und die Netzhautgefäße ein- bzw. austreten. Gut zu erkennen sind die gelbe Farbe der Macula lutea, sowie die Blutgefäße der Netzhaut, von denen viele insbesondere zur Macula lutea ziehen.



Anerkannte Risikofaktoren für die AMD sind Alter und erbliche Veranlagung. Verschiedene Studien weisen darüber hinaus Rauchen, Bluthochdruck und erhöhte Blutfettwerte als weitere mögliche Risikofaktoren aus, Frauen scheinen häufiger betroffen als Männer^{4,5}.

Eine Heilung der Krankheit ist derzeit nicht möglich. Für die neovaskuläre (feuchte) Form der AMD gibt es verschiedene Behandlungsmöglichkeiten, die auf die neu gebildeten Gefäße abzielen: Etablierte Therapien sind die Verödung der neu gebildeten Gefäße mit dem Laser, entweder direkt (Laserkoagulation) oder mit einer speziellen Lasertherapie nach Injektion eines Photosensibilisators (Verteporfin: Photodynamische Therapie, PDT). Darüber hinaus führen spezialisierte Augen-

kliniken chirurgische Therapien durch (Netzhautrotation, chirurgische Entfernung der Gefäßneubildungen). Weitere Therapieformen, z.B. Behandlung mit Angiogeneseinhibitoren wie z.B. Antikörpern gegen den Wachstumsfaktor VEGF (VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor, beteiligt am Neuwachstum von Gefäßen), modifizierten Kortikosteroiden u.a., sind derzeit noch in der klinischen Prüfung^{6,7}. Im Gegensatz dazu gibt es für die trockene AMD keine erwiesenen Therapiemöglichkeiten. Regelmäßige Augenuntersuchungen, aber auch Selbstkontrollen der Patienten mit dem so genannten Amsler-Gitter (auch als Amsler-Test bezeichnet: einfacher Test zur Untersuchung der Netzhaut. Ziel ist es, frühe Veränderungen im





FORTSETZUNG VON SEITE 233

zentralen Gesichtsfeld festzustellen. Ersetzt nicht die augenärztliche Untersuchung) sollen dazu dienen, einen möglichen Übergang in die feuchte AMD möglichst früh zu erkennen, da die derzeitigen Therapiemöglichkeiten nachgewiesenermaßen bei Frühstadien der neovaskulären AMD effizienter sind⁸. Die Deutsche Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie e.V. hat zwar die AMD als Einsatzgebiet für die Rheopherese („Blutwäsche“ zur gezielten Entfernung bestimmter Blutbestandteile) in ihren Therapie-Standard aufgenommen^{9,10}, diese ist aber nicht als etablierte Therapie zu betrachten.

Alle derzeitigen Therapien zielen darauf ab, den Krankheitsprozess aufzuhalten oder zu verlangsamen und so die Lebensqualität der Betroffenen möglichst zu erhalten. Die (wenigen) vorhandenen Therapien sind nicht bei allen Patienten anwendbar, sie sind nicht immer wirksam und müssen z. T. wiederholt durchgeführt werden. Vor diesem Hintergrund stellt sich die Frage nach möglichen präventiven Maßnahmen.

Lutein und Zeaxanthin: das „Makulapigment“

Eine Rolle der Carotinoide Lutein und Zeaxanthin in der Prävention der AMD wird seit Mitte der 1980er Jahre diskutiert: Damals wurden Lutein und Zeaxanthin als alleinige Bestandteile des so genannten „Makulapigments“ identifiziert¹¹. Damit stand fest, dass diese beiden Carotinoide für die Farbe der *Macula lutea* (gelber Fleck) und damit natürlich auch für deren Namen verantwortlich sind.

Lutein, Zeaxanthin und β -Carotin gehören wie erwähnt zur großen Gruppe der Carotinoide. Dies sind natürliche Farbstoffe, die für viele gelb-rot-orange Farbtöne in der Natur verantwortlich sind und in Pflanzen unter anderem Lichtschutzaufgaben wahrnehmen¹⁴. Aufgrund ihrer Molekülstruktur unterscheiden sich Lutein und Zeaxanthin von β -Carotin in ihrer biologischen Wirkung beim Menschen (s. Abb. 4): Beide Carotinoide sind nicht wie β -Carotin Vorstufen für Vitamin A, welches eine zentrale Rolle im Sehprozess selbst spielt. Lutein, Zeaxanthin und andere Carotinoide werden ausschließlich über die Nahrung zugeführt. Der Körper kann sie weder selbst synthetisieren, noch kann er andere Carotinoide wie z.B. β -Carotin in Lutein bzw. Zeaxanthin umwandeln. Lutein- und Zeaxanthingehalte in verschiedenen Lebensmitteln mit den natürlichen Schwankungsbreiten sind in Tabelle 1 angegeben.

Die tägliche Luteinzufuhr über die Nahrung in Deutschland ist mit etwa 1–2 mg^{15,16} höher als die von Zeaxanthin mit etwa 0,1–0,2 mg¹⁶. Allerdings sind die Schwankungsbreiten je nach der individuellen Lebensmittelauswahl sehr hoch, so dass solche Mittelwerte nur als Anhaltspunkte betrachtet werden sollten. Beide Carotinoide kommen in Lebensmitteln wie grünem Gemüse (Faustregel: je dunkler das Grün, desto höher der Luteingehalt), Mais oder Eiern in freier Form vor^{17,18}, in gelb-rottem Obst und Gemüse (z.B. Paprika, Pfirsiche, Zitrusfrüchte) sowie in Kartoffeln als Fettsäureester („Luteinester“)^{19,20,21,22,23}. Bei dem in Nahrungsergänzungsmitteln eingesetzten Lutein handelt es sich, je nach Hersteller des Rohstoffs, entweder um freies Lutein oder um Luteinester. Carotinoidester werden wie alle anderen Fettsäureester (z.B. Nahrungsfette, Cholesterinester) im Magen-Darm-Trakt gespalten, das daraus freigesetzte Lutein wird resorbiert und erscheint im Blut^{24,25,26} bzw. in der *Macula lutea*^{27,28}. In den bisher durchgeführten Untersuchungen zur Bioverfügbarkeit von Lutein aus Luteinestern und freiem Lutein war die systemische Verfügbarkeit des Carotinoids aus beiden Quellen vergleichbar²⁹, wobei ansatzweise eine bessere Verfügbarkeit aus Luteinestern beobachtet wurde³⁰. Untersuchungen an den Universitäten Hohenheim und Hannover kommen zu ähnlichen Ergebnissen für Zeaxanthin und β -Cryptoxanthin, einem sehr ähnlichen Carotinoide. Auch hier war die Bioverfügbarkeit der Carotinoide aus den Carotinoidestern im Vergleich zum freien Carotinoide zumindest gleich³¹, wenn nicht sogar besser³².

Allgemein ist die Bioverfügbarkeit der lipophilen Carotinoide aus Lebensmitteln und Nahrungsergänzungsmitteln von verschiedenen Faktoren abhängig. So ist z.B. die Verfügbarkeit bei gleichzeitiger Gabe von Fett verbessert, ebenso aus gegartem bzw. zerkleinertem Gemüse wegen des Aufschlusses der Zellmatrix.

Lutein und Zeaxanthin in der Makula: Blaulichtfilter und Antioxidanten

Den „Netzhaut-Carotinoiden“ Lutein und Zeaxanthin werden zwei spezifische Wirkungen zugeschrieben: Blaulichtfilter und Antioxidans². Beide Carotinoide absorbieren blaues Licht, erscheinen deshalb gelb,

**EIN REFERAT
AUS DER
PHARMAZEUTISCHEN
WISSENSCHAFT**

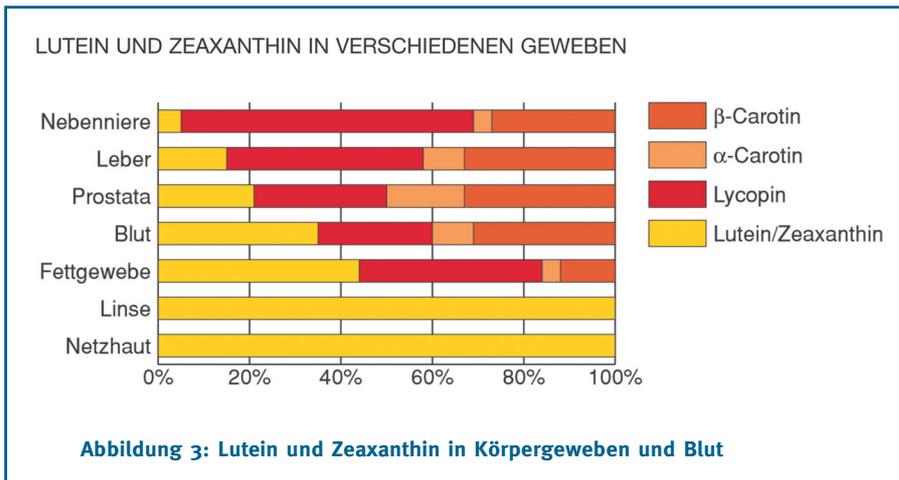
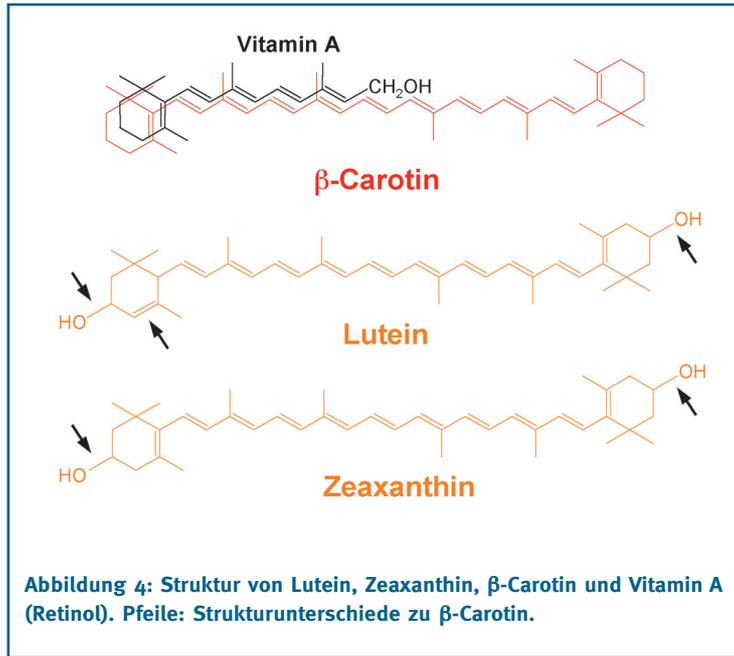


Abbildung 3: Lutein und Zeaxanthin in Körpergeweben und Blut

Die Anreicherung von Lutein und Zeaxanthin in der *Macula lutea* ist qualitativ und quantitativ hochselektiv. Die Konzentrationen in der Makula liegen um den Faktor 1000 höher als im Blut¹². Andere Carotinoide wie β -Carotin oder Lycopin, die typischerweise in Nahrung, Blut und anderen Geweben vorkommen¹³, konnten in Netzhaut und *Macula lutea* nicht nachgewiesen werden (Abb. 3). Eine solche hochselektive Anreicherung – die zugrunde liegenden Mechanismen werden noch untersucht – spricht für spezifische biologische Funktionen dieser Carotinoide in Netzhaut bzw. *Macula lutea*.



und sind in der Netzhaut wie eine „innere Sonnenbrille“ als Filter zwischen einfallendem Licht und Photorezeptoren lokalisiert. Die Position bzw. Lokalisierung im Gewebe und die Lichtabsorptionseigenschaften machen sie zu einem idealen Filter für das energiereiche blaue Licht, für das die Photorezeptoren besonders empfindlich sind³³. Lutein und Zeaxanthin konnten auch in den Photorezeptoren selbst nachgewiesen werden³⁴⁻³⁵. Hier schützen sie die an mehrfach ungesättigten Fettsäuren reichen Membranen im Außensegment der Photorezeptoren vor photooxidativen Schäden. Die Funktion ist in diesem Gewebe von besonderer Bedeutung, da die Netzhaut aufgrund ihrer starken Durchblutung (und damit Sauerstoffversorgung) und der starken Lichtexposition eine ideale Umgebung für die Entstehung von reaktiven Sauerstoffverbindungen darstellt und somit photooxidativem Stress ausgesetzt ist.

Beide Effekte – sowohl das Filtern von blauem Licht als auch die antioxidative Wirkung – können dazu beitragen, die Schädigungen einzuschränken, die die Netzhautstrukturen im Laufe eines Lebens erleiden. Solche photoprotektiven Wirkungen könnten auch das Risiko für die AMD beeinflussen. Entsprechend wären hohe Lutein- und Zeaxanthinkonzentrationen in der Retina wünschenswert, um den permanenten Lichtschutz der Retina zu optimieren.

Lutein, Zeaxanthin und AMD

Aufgrund ihrer physikalischen Eigenschaften und der selektiven Anreicherung sowie der geeigneten Positionierung erscheint es plausibel, dass Lutein und Zeaxanthin in der Prävention altersabhängiger degenerativer Augenerkrankungen eine Rolle spielen. Erste Daten aus epidemiologischen und tierexperimentellen Studien liegen vor, die das Postulat stützen. Im Tierversuch konnten Malinow et al. (1980) nachweisen, dass von Geburt an lutein- und zeaxanthinfrei ernährte Primaten kein Makulapigment entwickelten

und später Symptome ähnelnden der AMD aufwiesen³⁶. Diese Ergebnisse wurden durch Neuringer (2001) bestätigt³⁷.

Bei AMD-Patienten wurden geringere Lutein- und Zeaxanthingehalte in der Netzhaut gefunden als bei gleichaltrigen gesunden Personen^{38,39,40,41,42,43}. Bone und Mitarbeiter (2001) konnten in ihrer Studie anhand statistischer Modelle nachweisen, dass niedrige Lutein- und Zeaxanthinkonzentrationen in der Netzhaut Risikofaktoren und damit eine Ursache für AMD (keine Folge!) sind³⁸. Die Gehalte von Lutein und Zeaxanthin in der Netzhaut bzw. in der *Macula lutea* hängen von deren Zufuhr über die Nahrung ab und können durch diätetische Maßnahmen erhöht werden. Dies wurde bereits in mehreren Studien gezeigt, wobei als Luteinquellen sowohl luteinreiche Lebensmittel^{44,45} als auch Nahrungsergänzungsmittel eingesetzt wurden^{27,28,46,47,48,49}. Eine kontinuierlich erhöhte Luteinzufuhr führte dabei innerhalb von 1–2 Wochen zu höheren Serumkonzentrationen. Die Anreicherung in der *Macula lutea* ist dagegen ein langsamerer Prozess, hier begannen die Konzentrationen erst nach ca. 4 Wochen anzusteigen.

Epidemiologische Daten zum Zusammenhang zwischen Lutein und Zeaxanthinzufuhr und dem AMD-Risiko liefern bislang vor

FORTSETZUNG AUF SEITE 236



	Lutein*	Zeaxanthin	β-Carotin
Grünkohl	14,7 – 39,6	k.A.	2,8 – 14,6
Spinat	4,5 – 15,9	0,2 – 0,3 ³	3,0 – 6,7
Brokkoli	0,8 – 2,4	k.A.	0,3 – 1,1
Erbsen	1,1 – 2,4	k.A.	0,1 – 1,3
Mais	0,4 – 1,9	0,3 – 0,9	< 0,1
Karotten	0,2 – 0,3	k.A.	8,5 – 10,8
Paprika (gelb/rot)	< 0,1 – 8,2	1,5 – 16,8	1,9 – 2,9
Orangen	0,1 – 0,2	0,07	< 0,1
Pfirsiche	< 0,1	< 0,01	≈ 0,1
Äpfel	< 0,1	< 0,01	< 0,1
Eier	0,1 – 2,1	0,1 – 1,6	k.A.
Kartoffeln	0,02 – 0,05	< 0,01 – 0,11	< 0,01
Getreide	0,02 – 0,14	< 0,01 – 0,03	k.A.

* Angaben in der Literatur aus analytischen Gründen häufig als Lutein plus Zeaxanthin, k.A.: keine Angaben

Tabelle 1:
Gehalte an Lutein, Zeaxanthin und β-Carotin in ausgewählten Lebensmitteln. Angaben in mg/100 g, diverse Quellen.



FORTSETZUNG VON SEITE 235

allem zwei in den USA durchgeführte Studien: die *Beaver Dam Eye-Studie* und *Eye Disease Case Control-Studie*. In der *Eye Disease Case Control-Studie* wurde sowohl eine gesteigerte Zufuhr von Lutein und Zeaxanthin über die Nahrung als auch eine höhere Serumkonzentration dieser Carotinoide mit einem verminderten Risiko für neovaskuläre AMD in Verbindung gebracht^{50,51}. In der *Beaver Dam Eye-Studie* hingegen konnte dieser Zusammenhang nicht festgestellt werden^{52,53}.

Dies könnte unter anderem darauf zurückzuführen sein, dass die Zufuhr von Lutein und Zeaxanthin sowie deren Serumkonzentrationen in der *Beaver Dam Eye-Studie* niedriger waren als in der *Eye Disease Case Control-Studie*, d.h., in Ersterer war keine optimale Luteinversorgung gegeben. Aus der *Eye Disease Case Control-Studie* leitet sich wahrscheinlich die oft als optimal diskutierte Dosierung von 6 mg Lutein/Tag ab: In dieser Studie hatten Personen mit der höchsten Luteinzufuhr (im Mittel 5,7 mg/Tag) im Vergleich zu Personen mit der niedrigsten Luteinzufuhr (im Mittel 0,6 mg/Tag) ein um 57% vermindertes Risiko für AMD.

Die Rolle von Lutein in der Prävention der AMD ist derzeit international ein Feld intensiver Forschung und Diskussion. Gleichzeitig werden auch mögliche Wirkungen von Lutein bei Patienten mit bereits bestehender AMD untersucht. Diese Forschungsansätze basieren auf der These, dass Lutein durch seine physikochemischen Eigenschaften die Sehfähigkeit auch direkt beeinflusst. So könnte es z.B. die chromatische Aberration mindern und dadurch das zentrale Auflösungsvermögen verbessern⁵⁴. Die Ergebnisse verschiedener kleinerer Pilotstudien sowie einer placebo-kontrollierten Doppelblindstudie sind ermutigend^{49,55-56,57,58}. In Letzterer erhielten 90 Patienten mit atrophischer AMD über 12 Monate entweder 10 mg Lutein, oder 10 mg Lutein kombiniert mit anderen Mikronährstoffen, oder Placebo. Unter Lutein stieg die Makulapigmentdichte an, und Sehschärfe, Kontrast- und Blendempfindlichkeit waren gegenüber Placebo signifikant verbessert⁴⁹.

Einsatz weiterer Antioxidantien: AREDS

Anfang der 90er Jahre begann das National Eye Institute der USA eine Interventionsstudie zur Wirkung höher dosierter Antioxidantien auf das Fortschreiten von AMD bei älteren Menschen als Teil von AREDS (Age Related Eye Disease Study), da man schon lange eine Rolle von oxidativen Schäden der Netzhaut in der Entstehung der AMD vermutete, auch bevor die Hinweise auf eine schützende Wirkung der Carotinoide Lutein und Zeaxanthin deutlicher wurden. In AREDS erhielten die 3640 Studienteilnehmer im Alter von 55–80 Jahren über durchschnittlich 6,3 Jahre entweder Antioxidantien (500 mg Vitamin C, 400 I.E. Vitamin E, 15 mg β -Carotin), oder Zink (80 mg, plus 2 mg Kupfer zur Vermeidung von Kupfermangel bei hohen Zink-Dosen), oder Antioxidantien plus Zink, oder Placebo. Bei Patienten mit mehreren mittelgroßen bis großen

Drusen in beiden Augen und/oder geographischer Atrophie oder Neovaskularisation in einem Auge (AREDS AMD Kategorien 3 und 4) war gegenüber Placebo das Risiko, dass die Krankheit weiter fortschritt, um 20% allein für Zink reduziert, und um 28% für Antioxidantien plus Zink⁵⁹. Extrapoliert auf alle Patienten mit AMD in diesen Stadien in den USA würde dies bedeuten, dass eine Verschlechterung der Sehfähigkeit über eine Periode von fünf Jahren bei über 300 000 der insgesamt etwa 8 Mio. Patienten mit AMD in diesen Stadien vermieden werden könnte⁶⁰.

Bei Patienten mit vielen kleinen bis einzelnen mittelgroßen Drusen (AREDS AMD Kategorie 2) verschlechterte sich der Zustand der Augen während der Studie bei zu wenigen Patienten stark genug, um eine Aussage zur Wirksamkeit der Therapie dieser frühen Krankheitsstadien zuzulassen.

Basierend auf den Ergebnissen dieser Studie wird Patienten mit fortgeschrittener AMD entsprechend den AREDS-Kategorien 3 und 4 die „AREDS“-Kombination empfohlen, d.h., es handelt sich eher um eine therapeutische und nicht um eine präventive Maßnahme. Man sollte beim Empfehlen der „AREDS“-Kombination berücksichtigen, dass die Zinkdosis (80 mg) als sehr hoch einzuschätzen ist: Die Zufuhrempfehlung der DGE (Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V.) liegt bei 7–10 mg/Tag, und der Tolerable Upper Intake Level (UL) bei 25 bzw. 40 mg/Tag^{61,62} (Anmerkung: Der UL ist die Zufuhr, bei der bei täglicher Zufuhr über lange Zeiträume nicht mit unerwünschten Wirkungen zu rechnen ist, er wird mit wissenschaftlichen Methoden ermittelt). Aufgrund der ebenfalls hohen Dosierung von 15 mg β -Carotin ist bei Rauchern Vorsicht geboten^{63,64}: In der finnischen ATBC-Studie war bei langjährigen starken Rauchern (mehr als 20 Zigaretten/Tag über durchschnittlich 35 Jahre) das Lungenkrebsrisiko bei 5–8-jähriger täglicher Supplementierung mit 20 mg β -Carotin um 16% erhöht. Die vorliegenden Studien zeigen jedoch bei Nichtrauchern und ehemaligen Rauchern kein erhöhtes Lungenkrebsrisiko im Zusammenhang mit hochdosiertem β -Carotin⁶⁵. Es gibt dagegen Hinweise, dass hochdosiertes β -Carotin, sofern es in Verbindung mit ebenfalls hochdosiertem Vitamin E und C gegeben wird, das Lungenkrebsrisiko auch bei Rauchern nicht beeinflusst^{66,67}.

Lutein und/oder Zeaxanthin waren während der Planung von AREDS noch nicht kommerziell verfügbar und wurden daher nicht berücksichtigt. Eine neue Interventionsstudie wurde mittlerweile begonnen, hier wird β -Carotin durch Lutein ersetzt.



Foto: MEV



EIN REFERAT
AUS DER
PHARMAZEUTISCHEN
WISSENSCHAFT



Zusammenfassung

Durch den steigenden Anteil älterer Menschen werden zukünftig immer mehr Personen von altersabhängigen Augenkrankheiten wie der AMD betroffen sein. Da gerade die AMD bis jetzt nicht heilbar und nur begrenzt therapierbar ist, stellt sich die Frage nach Maßnahmen, die präventiv anwendbar sind oder den Krankheitsverlauf wenigstens verzögern. Hier wird der Einsatz von Mikronährstoffen mit antioxidativen und/oder photoprotektiven Eigenschaften diskutiert. Nach den Ergebnissen von AREDS können Antioxidantien hochdosiert das Fortschreiten der Krankheit bei Patienten mit leicht fortgeschrittener AMD verzögern, für Patienten mit AMD in früheren Stadien lässt die Studie keine Aussage zu. Protektive Effekte des Carotinoids Lutein werden durch eine starke biologische Rationale begründet und durch Ergebnisse aus unterschiedlichsten Forschungsbereichen gestützt.

Lektoriert von:

Adelheid Borchert, Apothekerin, Birkholz-Apotheke, Malchow;
Daniela Hundelshausen, Apothekerin, Brunnen-Apotheke, Hallenberg;
Christine Schmidt, Apothekerin, Fleming-Apotheke, Bremen.

Autoren

Prof. Dr. med. Albert J. Augustin

ging nach Studium, Promotion und wissenschaftlicher Tätigkeit an der Universität Würzburg zunächst an die Universitäts-Augenklinik in Bonn, wo er auch die Anerkennung als Facharzt für Augenheilkunde erhielt, sich habilitierte und die *venia legendi* für das Fach Augenheilkunde erlangte. Nach weiterer Lehr- und Forschungstätigkeit an der Universitätsaugenklinik in Mainz ist er seit 2001 Direktor der Augenklinik des Klinikums Karlsruhe. Zu seinen wissenschaftlichen Arbeitsschwerpunkten gehören die Untersuchung oxidativer und entzündlicher Gewebeschäden bei Augenerkrankungen, Zusammenhänge zwischen oxidativen Mechanismen und Angiogenese bei proliferativer diabetischer Retinopathie, sowie Untersuchungen zur Pathobiochemie und Molekularbiologie der Neovaskularisationen bei proliferativer diabetischer Retinopathie und altersbedingter Makuladegeneration. Er hat zahlreiche Originalarbeiten und Übersichtsartikel veröffentlicht. Sein Lehrbuch zur Augenheilkunde ist 2001 in der 2. Auflage erschienen.

Dr. rer. nat. Christine Gärtner

hat nach dem Studium der Ernährungswissenschaften an der Universität Gießen an der Universität Düsseldorf am Institut für Biochemie und Molekularbiologie I über Carotinoide gearbeitet und an der Universität Potsdam promoviert. Nach einem Projekt im wissenschaftlichen Marketing im Unilever Research Laboratorium, Vlaardingen, Niederlande, übernahm sie 1998 den wissenschaftlich-technischen Support für das europäische Team von Cognis (vormals Henkel) Nutrition & Health für Vitamin E und Carotinoide.

Prof. Dr. rer. nat. Wilhelm Stahl

hat an der Universität Heidelberg Chemie studiert und am Institut für Lebensmittelchemie und Umwelttoxikologie der Universität Kaiserslautern promoviert. Anschließend arbeitete er bei der Firma E. Merck (Darmstadt) am Institut für Pharmakokinetik und Metabolismus (Schwerpunkt Arzneistoffmetabolismus und Struktur-Aktivitäts-Beziehung). 1990 wechselte er an die Universität Düsseldorf, wo er auch habilitierte und die *venia legendi* für das Fach Physiologische Chemie erlangte. Seit 2003 ist er Professor am Institut für Biochemie und Molekularbiologie I der Universität Düsseldorf. Seine Forschungsschwerpunkte sind Vitamine und Mikronährstoffe und deren Bedeutung bei der Prävention von Krankheiten. Dazu gehören Untersuchungen zur Bioverfügbarkeit dieser Substanzen, zu ihren molekularen Wirkmechanismen sowie die Entwicklung von Biomarkern zur Kontrolle von Exposition und Wirksamkeit. Zu diesen Themen hat er zahlreiche Originalarbeiten und Übersichtsartikel veröffentlicht. Er war und ist an zahlreichen nationalen und internationalen Projekten beteiligt, die sich u.a. mit funktionellen Nahrungsmitteln und deren Bewertung im Bereich der Krankheitsprävention beschäftigen.

Literatur

- 1 Snodderly DM. Evidence for protection against age-related macular degeneration by carotenoids and antioxidant vitamins. *Am J Clin Nutr* 1995;62(6 Suppl):1448S-1461S.
- 2 Landrum JT, Bone RA. Lutein, zeaxanthin, and the macular pigment. *Arch Biochem Biophys* 2001;385:28-40.
- 3 Evans JR, Fletcher AE, Wormald RP. MRC Trial of Assessment and Management of Older People in the Community. Causes of visual impairment in people aged 75 years and older in Britain: an add-on study to the MRC Trial of Assessment and Management of Older People in the Community. *Br J Ophthalmol* 2004;88:365-370
- 4 Seddon JM. Epidemiology of age-related macular degeneration. In Albert DM, Jakobiec FA, Azar DT, Gragoudas ES (eds): Principles and Practice of Ophthalmology, 2nd edition. Philadelphia, London, Toronto, W.B. Saunders Company, 2000, pp. 521-531
- 5 Klein R, Peto T, Bird A, Vannewkirk MR. The epidemiology of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2004;137:486-495
- 6 Csaky K. Anti-Vascular Endothelial growth factor therapy for neovascular Age-Related Macular degeneration. - Promises and Pitfalls - *Ophthalmology* 2003;110:879-881
- 7 D'Amico DJ et al. Anecortave acetate as monotherapy for treatment of subfoveal neovascularization in age-related macular degeneration: twelve-month clinical outcomes. *Ophthalmology* 2003;110:2372-2383
- 8 Hooper CY, Guymer RH. New treatments in age-related macular degeneration. *Clin Experiment Ophthalmol* 2003;31:376-391.
- 9 Klingel R, Fassbender C, Fassbender T, Gohlen B. Clinical studies to implement Rheopheresis for age-related macular degeneration guided by evidence-based-medicine. *Transfus Apheresis Sci* 2003;29:71-84.
- 10 Deutsche Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie e.V.: Apherese-Standard, <http://www.nephrologie.de/> unter dem



EIN REFERAT
AUS DER
PHARMAZEUTISCHEN
WISSENSCHAFT

Diesen und weitere Artikel
finden Sie
auch im Internet unter
www.kojda.de



Stichwort Fachinformation

11 Bone RA, Landrum JT, Tarsis SL. Preliminary identification of the human macular pigment. *Vision Res* 1985;25:1531-1535

12 Krinsky NI, Landrum JT, Bone RA. Biologic mechanisms of the protective role of lutein and zeaxanthin in the eye. *Annu Rev Nutr* 2003;23:171-201

13 Bernstein PS, Khachik F, Carvalho LS, Muir GJ, Zhao DY, Katz NB. Identification and quantitation of carotenoids and their metabolites in the tissues of the human eye. *Exp Eye Res* 2001;72:215-223.

14 Olson JA, Krinsky NI. Introduction: the colorful, fascinating world of the carotenoids: important physiologic modulators. *FASEB J* 1995;9:1547-1550.

15 Pelz R, Schmidt-Faber B, Hesecker H. Carotenoid intake in the German National Food Consumption Survey. *Z Ernährungswiss* 1998;37:319-327

16 Muller H. [Daily intake of carotenoids (carotenes and xanthophylls) from total diet and the carotenoid content of selected vegetables and fruit]. *Z Ernährungswiss* 1996;35:45-50

17 Hart DJ, Scott KJ. 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* 1995;54:101-111

18 Handelman GJ, Nightingale ZD, Lichtenstein AH, Schaefer EJ, Blumberg JB. Lutein and zeaxanthin concentrations in plasma after dietary supplementation with egg yolk. *Am J Clin Nutr* 1999;70:247-251

19 Levy A, Harel S, Palevitch D, Akiri B, Menagem E, Kanner J. Carotenoid pigments and beta-carotene in paprika fruits (*Capsicum Spp.*) with different genotypes. *J Agric Food Chem* 1995;43:362-366

20 Khachik F, Beecher GR, Lusly WR. Separation, identification, and quantification of the major carotenoids in extracts of apricots, peaches, cantaloupe, and pink grapefruit by liquid chromatography. *J Agric Food Chem* 1989;37:1465-1473

21 Philip T, Chen TS, Nelson DB. Liquid chromatographic profiles of major carotenoid esters in commercially processed California Navel and Valencia orange juice concentrates. *J Chromatogr* 1988;442:249-265.

22 Weller P, Breithaupt DE. Identification and quantification of zeaxanthin esters in plants using liquid chromatography-mass spectrometry. *J Agric Food Chem* 2003;51:7044-7049

23 Breithaupt DE, Bamedi A. Carotenoids and carotenoid esters in potatoes (*Solanum tuberosum* L.): new insights into an ancient vegetable. *J Agric Food Chem* 2002;50:7175-7181

24 O'Neill ME, Thurnham DI. Intestinal absorption of beta-carotene, lycopene and lutein in men and women following a standard meal: response curves in the triacylglycerol-rich lipoprotein fraction. *Br J Nutr* 1998;79:149-159

25 Olmedilla B, Granado F, Gil-Martinez E and Blanco I. Supplementation with lutein (4 months) and alpha-tocopherol (2 months) in separate or combined oral doses, in control men. *Cancer Lett* 1997;114:179-181

26 Heinrich U, Gartner C, Wiebusch M, Eichler O, Sies H, Tronnier H, Stahl W. Supplementation with beta-carotene or a similar amount of mixed carotenoids protects humans from UV-induced erythema. *J Nutr* 2003;133:98-101

27 Berendschot TT, Goldbohm RA, Kloppling WA, van de Kraats J, van Norel J, van Norren D. Influence of lutein supplementation on macular pigment, assessed with two objective techniques. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:3322-3326.

28 Landrum JT, Bone RA, Joa H, Kilburn MD, Moore LL, Sprague KE. A one year study of the macular pigment: the effect of 140 days of a lutein supplement. *Exp Eye Res* 1997;65:57-62.

29 Chung H, Rasmussen HM, Johnson EJ. Lutein Bioavailability Is Higher from Lutein-Enriched Eggs than from Supplements and Spinach in Men. *J Nutr* 2004;134, in press

30 Bowen PE, Herbst-Espinosa SM, Hussain EA, Stacewicz-Sapuntzakis M. Esterification does not impair lutein bioavailability in humans. *J Nutr* 2002;132:3668-3673

31 Breithaupt DE, Weller P, Wolters M, Hahn A. Plasma response to a single dose of dietary beta-cryptoxanthin esters from papaya (*Carica papaya* L.) or non-esterified beta-cryptoxanthin in adult human subjects: a comparative study. *Br J Nutr* 2003;90:795-801

32 Breithaupt DE, Weller P, Wolters M, Hahn A. Comparison of plasma responses in human subjects after the ingestion of 3R,3R'-zeaxanthin dipalmitate from wolfberry (*Lycium barbarum*) and non-esterified 3R,3R'-zeaxanthin using chiral high-performance liquid chromatography. *Br J Nutr* 2004 May;91(5):707-713.

33 Ham WT, Mueller WA. The photopathology and nature of the blue light and near-UV retinal lesion produced by lasers and other optical sources. In Wolbarsht ML (ed): *Laser Applications in Medicine and Biology*. New York, Plenum Press, 1989, pp 191-246

34 Rapp LM, Maple SS, Choi JH. Lutein and zeaxanthin concentrations in rod outer segment membranes from perifoveal and peripheral human retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:1200-1209.

35 Sommerburg OG, Siems WG, Hurst JS, Lewis JW, Kliger DS, van Kuijk FJ. Lutein and zeaxanthin are associated with photoreceptors in the human retina. *Curr Eye Res* 1999;19:491-495.

36 Malinow MR, Feeney-Burns L, Peterson LH, Klein ML, Neuringer M. Diet-related macular anomalies in monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1980;19:857-863

37 Neuringer M, Johnson EJ, Snodderly DM, Sandstrom MM, Schalch W. Supplementation of carotenoid-depleted rhesus monkeys with lutein or zeaxanthin: Effects on serum and adipose tissue carotenoids and macular pigment. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:S224 (Abstract).

38 Bone RA, Landrum JT, Mayne ST, Gomez CM, Tibor SE, Twaroska EE. Macular pigment in donor eyes with and without AMD: a case-control study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:235-240.

39 Schweitzer D, Lang GE, Rensch H, Beuermann B, Hammer M, Thamm E, Spraul CW, Lang GK. [Age-related maculopathy. Comparative studies of patients, their children and healthy controls] *Oph-*

thalmologie 2000;97:84-90

40 Bernstein PS, Zhao DY, Wintch SW, Ermakov IV, McClane RW, Gellermann W. Resonance Raman measurement of macular carotenoids in normal subjects and in age-related macular degeneration patients. *Ophthalmology* 2002;109:1780-1787.

41 Beatty S, Murray IJ, Henson DB, Carden D, Koh H, Boulton ME. Macular pigment and risk for age-related macular degeneration in subjects from a Northern European population. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:439-446

42 Wustemeyer H, Jahn C, Nestler A, Barth T, Wolf S. A new instrument for the quantification of macular pigment density: first results in patients with AMD and healthy subjects. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002;240:666-671

43 Trieschmann M, Spital G, Lommatzsch A, van Kuijk E, Fitzke F, Bird AC, Pauleikhoff D. Macular pigment: quantitative analysis on autofluorescence images. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2003;241:1006-1012

44 Hammond BR Jr, Johnson EJ, Russell RM, Krinsky NI, Yeum KJ, Edwards RB, Snodderly DM. Dietary modification of human macular pigment density. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:1795-1801

45 Johnson EJ, Hammond BR, Yeum KJ, Qin J, Wang XD, Castaneda C, Snodderly DM, Russell RM. Relation among serum and tissue concentrations of lutein and zeaxanthin and macular pigment density. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1555-1562.

46 Landrum JT, Chen Y, Bone RA, Dixon Z, Micah S. Serum and macular pigment response to 2.4mg dosage of lutein. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:S601 (Abstract)

47 Duncan JL et al. Macular pigment and lutein supplementation in chorioideremia. *Exp Eye Res* 2002;74:371-381.

48 Bone RA, Landrum JT, Guerra LH, Ruiz CA. Lutein and zeaxanthin dietary supplements raise macular pigment density and serum concentrations of these carotenoids in humans. *J Nutr* 2003;133:992-998

49 Richer S, Stiles W, Statkute L, Pulido J, Frankowski J, Rudy D, Pei K, Tshipursky M, Nyland J. Double-masked, placebo-controlled, randomized trial of lutein and antioxidant supplementation in the intervention of atrophic age-related macular degeneration: the Veterans LAST study (Lutein Antioxidant Supplementation Trial). *Optometry* 2004;75:216-230

50 Seddon JM et al. Dietary carotenoids, vitamins A, C, and E, and advanced age-related macular degeneration. *JAMA* 1994;272:1413-1420.

51 Eye Disease Case-Control Study Group. Antioxidant status and neovascular age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1993;111:104-109

52 Mares-Perlman JA, Brady WE, Klein R, Klein BE, Bowen P, Stacewicz-Sapuntzakis M, Palta M. Serum antioxidants and age-related macular degeneration in a population-based case-control study. *Arch Ophthalmol* 1995;113:1518-1523.

53 Mares-Perlman JA, Klein R, Klein BE, Greger JL, Brady WE, Palta M, Ritter LL. Association of zinc and antioxidant nutrients with age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1996;114:991-997.

54 Hammond BR Jr, Wooten BR, Curran-Celentano J. Carotenoids in the retina and lens: possible acute and chronic effects on human visual performance. *Arch Biochem Biophys* 2001;385:41-46

55 Richer S. Part II: ARMD - pilot (case series) environmental intervention data. *J Am Optom Assoc* 1999;70:24-36.

56 Olmedilla B, Granado F, Blanco I, Vaquero M, Cajigal C. Lutein in patients with cataracts and age-related macular degeneration: a long-term supplementation study. *J Sci Food Agric* 2003;81:904-909

57 Dagnelie G, Zorge IS, McDonald TM. Lutein improves visual function in some patients with retinal degeneration: a pilot study via the Internet. *Optometry* 2000;71:147-164.

58 Falsini B, Piccardi M, Iarossi G, Fadda A, Merendino E, Valentini P. Influence of short-term antioxidant supplementation on macular function in age-related maculopathy: a pilot study including electrophysiologic assessment. *Ophthalmology* 2003;110:51-60

59 Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1417-1436

60 Age-Related Eye Disease Study Research Group. Potential Public Health Impact of Age-Related Eye Disease Study Results: AREDS Report No. 11. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1621-1624

61 SCF, Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Zinc (expressed on 19 March 2003) http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out177_en.pdf

62 Institute of Medicine Food and Nutrition Board. Zinc. In *Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc*. National Academy Press, Washington DC (2001), pp 442-501

63 Albanes D et al. Alpha-Tocopherol and beta-carotene supplements and lung cancer incidence in the alpha-tocopherol, beta-carotene cancer prevention study: effects of base-line characteristics and study compliance. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1560-1570

64 Omenn GS et al. Risk factors for lung cancer and for intervention effects in CARET, the Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1550-1559

65 Hennekens CH et al. Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996;334:1145-1149.

66 Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart protection study of antioxidant vitamin supplementation in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360 23-33.

67 Liu C, Russell RM, Wang XD. Alpha-tocopherol and ascorbic acid decrease the production of beta-apo-carotenals and increase the formation of retinoids from beta-carotene in the lung tissues of cigarette smoke-exposed ferrets in vitro. *J Nutr* 2004;134:426-430.

EIN REFERAT
AUS DER
PHARMAZEUTISCHEN
WISSENSCHAFT

Fortbildungs-Fragebogen 10/2004

Hier finden Sie 8 Fortbildungsfragen zum Hauptartikel. Bei Beantwortung und Faxantwort erhalten Sie einen Fortbildungspunkt auf dem Postweg. Sie erhalten den Fortbildungspunkt für die Kategorie „Bearbeiten von Lektionen“ (zertifiziert durch die Apothekerkammer Niedersachsen, Veranstaltungs-Nr. 3064). Es ist pro Aufgabe nur eine Antwort richtig. Die Lösungen werden Ihnen zusammen mit dem Fortbildungspunkt mitgeteilt. Alle Einsender nehmen an der Lehrbuchverlosung teil (Rechtsweg ausgeschlossen). **Bitte tragen Sie unbedingt Ihre Postanschrift und Ihre Telefonnummer (für evtl. Rückfragen) in das Faxformblatt ein!** Die Faxnummer lautet: 02 11 / 81-1 47 81.

1. Bei der AMD kommt es zur

- A) fortschreitenden, irreversiblen Schädigung der Macula lutea und in Folge zum Verlust des zentralen Gesichtsfeldes und der Orientierung im Raum.
- B) fortschreitenden, irreversiblen Schädigung der Netzhaut und in Folge zum Verlust des zentralen Gesichtsfeldes und der Orientierung im Raum.
- C) fortschreitenden, reversiblen Schädigung der Netzhaut und in Folge zum Verlust des zentralen Gesichtsfeldes bei Erhalt der Orientierung im Raum.
- D) fortschreitenden, irreversiblen Schädigung der Macula lutea und in Folge zum Verlust des zentralen Gesichtsfeldes bei Erhalt der Orientierung im Raum.

2. Bei welcher der folgenden Kombinationen sind alle drei genannten Punkte Risikofaktoren für AMD?

- A) Alter, Vererbung und Rauchen
- B) Vererbung, Hyperurikämie und Hypertonie
- C) weibliches Geschlecht, Hyperurikämie und Alter
- D) Hypertonie, männliches Geschlecht und Hypercholesterinämie

3. Die atrophische AMD ist therapierbar durch

- A) PDT
- B) Angiogenese-Inhibitoren
- C) PDT in Kombination mit Angiogenese-Inhibitoren
- D) keine der drei Lösungen

4. Welche Funktionen erfüllen Lutein und Zeaxanthin in Netzhaut bzw. Macula lutea?

- A) Antioxidans und Rolle im Sehprozess
- B) Sehprozess und UV-Filter
- C) Blaulichtfilter und Antioxidans
- D) Antioxidans und UV-Filter

5. Welche Carotinoide stellen keine Vorstufe für Vitamin A für den Menschen dar?

- A) Lutein und β -Carotin
- B) Lutein und Zeaxanthin
- C) β -Carotin
- D) β -Carotin und Zeaxanthin

6. In welcher Größenordnung bewegt sich die tägliche Zufuhr von Lutein und Zeaxanthin in Deutschland im Durchschnitt?

- A) 1–2 g
- B) 100–200 mg
- C) 10–20 mg
- D) 1–2 mg

7. Die Bioverfügbarkeit von Carotinoiden aus Carotinoidestern

- A) ist schlechter als aus freien Carotinoiden
- B) ist vergleichbar oder schlechter als aus freien Carotinoiden
- C) ist vergleichbar oder besser als aus freien Carotinoiden
- D) ist besser als aus freien Carotinoiden.

8. Beim Empfehlen der in AREDS eingesetzten hochdosierten Mikronährstoffkombination in der Apotheke sollte wegen des enthaltenen β -Carotins berücksichtigt werden, ob der Patient

- A) Nichtraucher
- B) ehemaliger Raucher
- C) aktiver Raucher
- D) Nichtraucher, ehemaliger Raucher oder aktiver Raucher ist.



02 11 / 81-1 47 81



Fax-Formblatt mit Ihrem Anliegen

BITTE UNBEDINGT IHRE POST-ANSCHRIFT HIER EINTRAGEN!

Apothekenstempel

Chemie

PD Dr. K.-J. Schleifer
Fax: 0211-81-13847 · Tel. 81-12532
Email: kjs@pharm.uni-duesseldorf.de

Biologie

PD Dr. C. Paßreiter
Fax: 0211-81-11923 · Tel. 81-14172
Email: passreit@uni-duesseldorf.de

Technologie

Prof. Dr. C. Leopold
Fax: 0341-4123007 · Tel. 4229745
Email: cleopold@uni-leipzig.de

Pharmakologie

Prof. Dr. G. Kojda
Fax: 0211-81-14781 · Tel: 81-12518
Email: kojda@uni-duesseldorf.de

Ich möchte das Apotheken-Magazin regelmäßig erhalten.

Ich abonniere das Apotheken-Magazin zum Jahresvorzugspreis von 25,- EUR (10 Ausgaben inkl. MwSt. und Versand, Inland). Das Abonnement gilt für ein Jahr und kann danach jederzeit gekündigt werden. Wichtig: Dieses Angebot gilt nur in der Bundesrepublik Deutschland.

Gebr. Storck GmbH & Co. Verlags oHG · Bebelstraße 102 · 46049 Oberhausen
Telefon 02 08-8 48 02 24 · Fax 02 08-8 48 02 42

Name, Vorname

Straße / Haus-Nr. / PLZ / Ort

Datum / Unterschrift