

Immer nur den IOD senken? Zum Nutzen von neuroprotektiven Therapie- strategien bei Glaukomerkrankungen

Die in jüngster Zeit erzielten therapeutischen Fortschritte in der Ophthalmologie sind in der Tat beeindruckend: Für vaskuläre Netzhauterkrankungen steht inzwischen eine Auswahl von intravitreal applizierten Wirkstoffen zur Verfügung. Für seltene, genetisch bedingte Sehnervenerkrankungen gibt es eine Gentherapie. Die Kataraktchirurgie bietet so viele Optionen, dass selbst Experten kaum noch die Auswahl an unterschiedlichen IOL-Designs überblicken können – zum Vorteil der Patienten: Diese genießen hierdurch postoperativ einen hohen Sehkomfort und erreichen auch die so häufig gewünschte Brillenfreiheit.

Die Therapie des Glaukoms wirkt vergleichsweise wie ein Relikt: In ihrem Mittelpunkt steht wie in Albrecht von Graefes Tagen die Senkung des Intraokularsdrucks (IOD). Dafür steht eine breite Palette von pharmakologischen, chirurgischen und lasergestützten Optionen zur Verfügung. Der erhöhte IOD wird häufig als der „wichtigste Risikofaktor“ der Erkrankung bezeichnet. Gleichzeitig taucht aber dieser Risikofaktor in aktuellen Definitionen des Glaukoms – wie jener der European Glaucoma Society – gar nicht mehr auf.

Die Augenheilkunde nutzt ihre Möglichkeiten bei weitem nicht aus, wenn eine Glaukomtherapie mit einer IOD-Reduktion gleichgesetzt wird. Dies machten mit Prof. Dr. Verena Prokosch (Köln),

Prof. Dr. Stephanie Joachim (Bochum) und Prof. Dr. Carl Erb (Berlin) drei Experten während eines Symposiums im Rahmen des DOG-Kongresses 2024 deutlich, zu dem die Firma ebiga-VISION GmbH eingeladen hatte. Das Ziel alternativer oder ergänzender Therapieansätze ist die Neuroprotektion. Mit ihr sollen Ganglienzellen vor der Apoptose – oder: der Neurodegeneration – geschützt werden.

Die Neurodegeneration – oder präziser: die Degeneration der retinalen Ganglienzellen – ist ein pathognomonisches Charakteristikum der Glaukomerkrankung. Nach den Worten von Verena Prokosch ist die Neurodegeneration ein Vorgang, den die Patienten meist nicht oder wenn erst in einem sehr fortgeschrittenen Stadium bemerken. Dazu trägt entscheidend bei, dass das Gehirn in der Lage ist, den Ganglienzellrückgang und die Ausfälle durch die glaukotypischen Skotome über lange Zeit zu kompensieren. Die langfristige Tragik bei einer Glaukomerkrankung hat eine Studie aus Schweden deutlich gemacht: Von mehr als 500 erfassten Glaukompatienten sind im Laufe ihres Lebens 42 % auf einem Auge und 16 % auf beiden Augen erblindet. Doch schon ohne diesen ultimativen visuellen Schicksalsschlag sind Glaukompatienten in ihrer Lebensqualität deutlich beeinträchtigt: Schon bei einem verhältnismäßig leichten Gesichtsfeldausfall von 5 dB muss

fast ein Drittel der Betroffenen das Autofahren einstellen. Ferner klagen viele Patienten über eine deutliche Verlangsamung bei ihrer Lesegeschwindigkeit.

Zahlreiche weitere Faktoren an der Pathogenese des Glaukoms beteiligt

V. Prokosch unterstrich, dass die Senkung des Intraokularsdrucks natürlich wünschenswert und wirksam ist. Aber sie sei „nicht alles“ in der Glaukomtherapie. Der IOD ist ein klassischer Triggerfaktor für eine weitere Neurodegeneration und muss behandelt werden. Auch ein vermeintlich gut eingestellter IOD kann die Progression der Erkrankung oft nicht stoppen. Oder, wie es die Kölner Glaukomspezialistin formulierte: „Wir brauchen neuroprotektive Maßnahmen, die das Ganze an der Wurzel packen.“ Die Faktoren, die zur Neurodegeneration führen, sind vielfältig: mechanischer Stress, Vasospasmen, gestörte Autoregulation, Perfusionsstörungen, Ischämie, freie Sauerstoffradikale, Axontransportstörung, Wachstumsfaktormangel und viele mehr – die Aufzählung erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

Es sind Faktoren, die auch bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen wie Alzheimer und Parkinson eine wichtige Rolle spielen. Beschränkt sind die

neurodegenerativen Prozesse im Falle des Glaukoms nicht auf die Ganglienzellen, auch Mikroglia, Müller-Zellen und Astrozyten weisen Veränderungen auf, die eine sekundäre Bedeutung im Krankheitsprozess haben. V. Prokosch unterstrich, dass zwar im Labor unter bestimmten Bedingungen eine Neuroregeneration gelingen könnten, allerdings gelte für die Patienten: Was verloren gegangen ist, kann nicht wieder restituiert werden. Somit muss es in einer vom IOD unabhängigen Glaukomtherapie darum gehen, die Neurodegeneration zu verlangsamen.

Zahlreiche Studien belegen eine Protektion von retinalen Ganglienzellen im Tiermodell

Der Begriff Neuroprotektion schwebt schon seit vielen Jahren durch die Praxis und ist die Vision eines Schutzes der retinalen Nervenzellen und deren Axone, so Stephanie Joachim. Durch die komplexe Pathogenese des Glaukoms sind zahlreiche Ansätze in Ergänzung zur Senkung des IOD denkbar. Jedoch: So vielversprechend die Ergebnisse in

experimentellen Studien oft sind, so schwierig ist die Übertragung in die Klinik. Man arbeite überdies, so die Bochumer Forscherin, in Tiermodellen mit jungen Tieren, während der Organismus des typischen Glaukompatienten bekanntlich schon meist einen deutlichen Alterungsprozess durchlaufen hat. Auch sind die Nebenwirkungen von Neuroprotektiva zu beachten.

Dennoch zeigte sich St. Joachim optimistisch, dass sich in Sachen Neuroprotektion Licht am Ende des Tunnels zeigen werde. Sie fokussierte ihren Vortrag auf evidente Ansätze in der Forschung zu potenziellen Neuroprotektiva. Ginkgo biloba beispielsweise wirkt antioxidativ und als Radikalfänger, Coenzym Q10 verfügt über eine ähnliche vor oxidativem Stress schützende Wirkung. St. Joachim konnte von eigenen Forschungsergebnissen berichten, bei denen nach Induktion von oxidativem Stress an der Schweineretina durch Gabe von Coenzym Q10 der Zellrückgang verhindert und die Mitochondrien nachweislich vor oxidativem Stress geschützt werden konnten. Mit Alpha-Liponsäure konnte in einem Tierversuch eine gute Protektion retinaler Ganglienzellen

und Axone nachgewiesen werden. Citicolin wirkt als Membranstabilisator und führte bei Laborversuchen zu einer Axonprotektion und -regeneration. Ein weiterer Kandidat für die Neuroprotektion ist das antioxidativ und antiinflammatorisch wirkende Nicotinamid oder Vitamin B3. Diese Substanz wurde im Hochdruck-Glaukommodell in verschiedenen Konzentrationen getestet, wobei eine Protektion retinaler Ganglienzellen nachgewiesen werden konnte.

Eine neue Sichtweise: Glaukom als neurodegenerative Hirnerkrankung

Carl Erb unterstrich, dass zwar eine direkte Neuroprotektion der Ganglienzellen in der Praxis schwierig sei, dass man sich aber auf Erfahrungen mit degenerativen Hirnerkrankungen stützen könne. Denn das Glaukom wird von Neurowissenschaftlern ebenfalls als eine solche eingestuft, mit verschiedenen beteiligten, nicht visuellen Hirnstrukturen – wie dem angularen Gyrus, dem rechten inferioren okzipitalen Cortex und dem Cerebellum.

Der Berliner Experte beschrieb zahlreiche pathophysiologische Grundlagen des Offenwinkelglaukoms und stellte dabei die primäre glaukomatöse Mitochondriopathie heraus. Beim Offenwinkelglaukom sind verschiedene mitochondriale DNA-Veränderungen nachgewiesen worden. Die Patienten weisen im Schnitt eine um 21% reduzierte mitochondriale respiratorische Aktivität auf. Auslöser sind vielfach primäre mitochondriale Gendefekte, hinzu kommt oxidativer Stress, dessen Marker in zahlreichen Publikationen sowohl im Serum wie im Kammerwasser von Patienten mit Offenwinkelglaukom nachgewiesen wurden. Ein Schutz vor den Auswirkungen des oxidativen Stresses und anderer pathogener Faktoren sollte nach C. Erbs Einschätzung durchaus auch erfolgen,

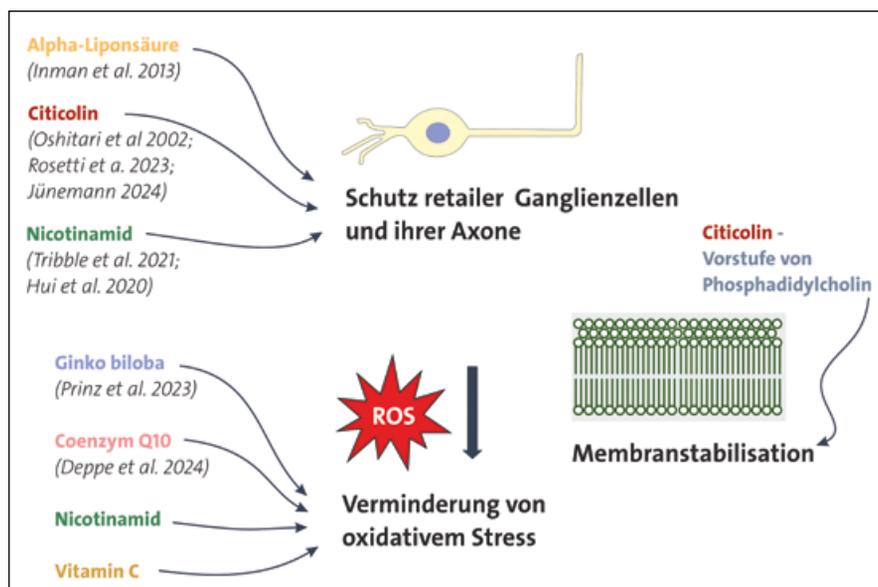


Abbildung 1: Neuroprotektive Ansätze in der Forschung (in Anlehnung an St. Joachim, 2024)

wenn bereits ein fortgeschrittener Glaukomschaden vorliegt – gerade auch bei älteren Menschen sei es sinnvoll, nach neuen und ergänzenden Wegen zum Schutz des noch verbliebenen Sehvermögens zu suchen.

Die Grenzen der Wirksamkeit einer Reduktion des Intraokularsdrucks

C. Erb begann seinen Überblick über etablierte und potenzielle Methoden zur Protektion der Ganglienzellen mit dem Klassiker – der IOD-Senkung. Er zog eine für die Zuhörer zweifellos etwas ernüchternde Bilanz. Natürlich sollte der IOD bei Glaukompatienten unter Kontrolle gebracht werden. Ein großer Review* aus den USA fand jedoch keine klassische Evidenz für die Effizienz dieser Strategie. C. Erb berichtete, dass es nach Einführung der medikamentösen Glaukomtherapie 138 Jahre gedauert habe, bis mit der „United Kingdom Glaucoma Treatment Study“ (UKGTS) die erste wirklich prospektive, kontrollierte Studie zur Wirksamkeit des klassischen Ansatzes durchgeführt wurde – und dies ohne schwere Glaukomerkrankungen im Patientenkollektiv. Ermittelt wurde dabei eine „Number necessary to treat“ (NNT) von 10: So müssen 10 Patienten behandelt werden, damit 1 von ihnen keine Progression entwickelt. Anders interpretiert: Von 100 mit lokaler

Tropfentherapie behandelten Patienten weisen nach 2 Jahren (die Beobachtungsdauer der UKGTS) nur 10 Patienten keine Gesichtsfeldprogression auf.

Ein sinnvoller und mit der medikamentösen Glaukomtherapie verbundener Schritt ist das Vermeiden von Konservierungsmitteln in den Antiglaukomatosa. Vor allem Benzalkoniumchlorid trägt zur mitochondrialen Dysfunktion bei – auch deshalb, weil die Substanz nicht auf der Oberfläche verbleibt, sondern im Trabekelwerk und sogar in der Choroidea nachweisbar ist. „Wenn wir Neuroprotektion betreiben wollen,“ so Carl Erb, „ist es der erste Schritt, die Konservierungsmittel wegzulassen.“

Lebensstil bei Glaukom und systemischen Erkrankungen lässt sich beeinflussen

Vermeiden gilt auch für bestimmte Verhaltensweise im Lebensstil, die sowohl bei Glaukom als auch bei allgemeiner, vor allem kardiovaskulärer Gesundheit eine Rolle spielen: Rauchen, Adipositas, Bewegungsmangel, Fehlernährung. Der Zusammenhang ist 2016 in einer großen, sich über 11 Jahre erstreckenden Kohortenstudie** dokumentiert worden: Glaukompatienten leiden deutlich häufiger als Menschen

** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27649414/>

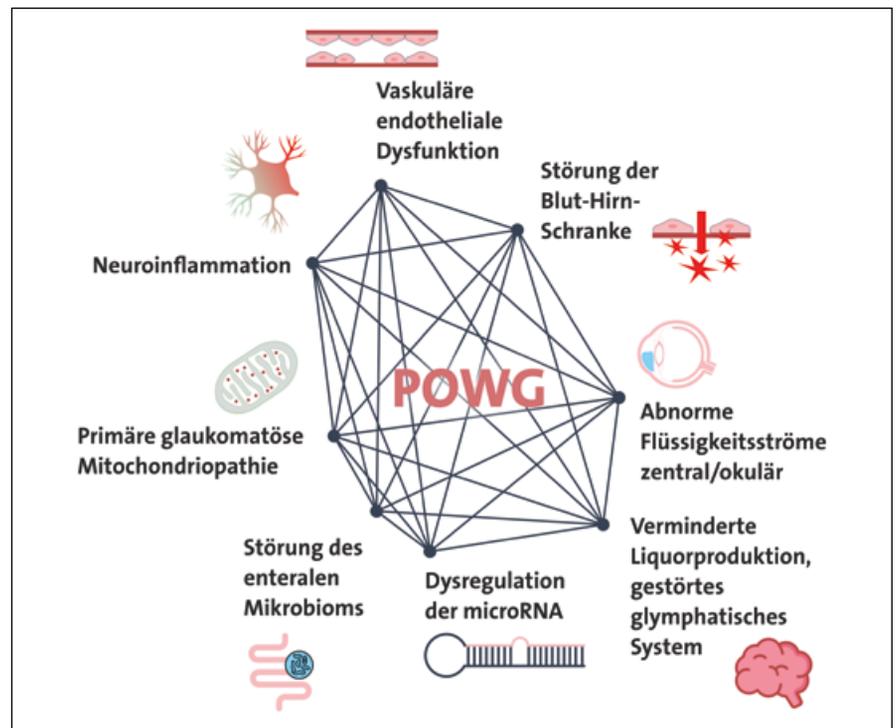


Abbildung 2: Grundlagen der neurodegenerativen Erkrankung POWG (in Anlehnung an C. Erb, 2024)

* <https://effectivehealthcare.ahrq.gov/products/glaucoma-treatment/research>



Abbildung 3: Neuroprotektive Strategien beim POWG (in Anlehnung an C. Erb, 2024)

ohne Glaukom an ischämischen Herz-erkrankungen. Es ist nach C. Erbs Einschätzung eine essenzielle Notwendigkeit, die systemischen Grunderkrankungen der Glaukompatienten ebenfalls zu behandeln: Bis zu 75% leiden an einem arteriellen Hypertonus, 50% weisen Auffälligkeiten des Fettstoffwechsels auf und rund 30% haben einen Diabetes mellitus. Etwas ungewohnt für Ophthalmologen mag es sein, sich mit dem enteralen Mikrobiom zu beschäftigen – den rund 100 Billionen bakterieller Mitbewohner im Darm (vor allem im Dickdarm) eines Menschen. Doch Störungen des Mikrobioms bahnen den Weg zu Autoimmunerkrankungen und Neurodegeneration, auch retinaler Neurodegeneration. Zur Verbesserung des Mikrobioms trägt eine gesunde Ernährung mit Probiotika, Nahrungsergänzungsmitteln, der Vermeidung toxischer Substanzen sowie Sport und körperliche Bewegung bei. Gerade körperliche Aktivität ist (auch unabhängig vom Mikrobiom) eine neuroprotektive Strategie. Körperliche Aktivität wurde in mehreren Studien mit einer geringeren Inzidenz von degenerativen Leiden wie Alzheimer und Demenz assoziiert.

Mikronährstoffe: Weltweite Unterversorgung, sinnvoll zur Minderung von oxidativem Stress

C. Erb unterstrich die Bedeutung von Mikronährstoffen und wies auf die weiterhin wenig bekannte Tatsache hin, die im August 2024 in der Zeitschrift Lancet von einer amerikanischen Studiengruppe in einer Analyse dargelegt wurde:

Die weltweite Unterversorgung und die Tatsache, dass vier Milliarden Menschen nicht genügend Eisen, Riboflavin, Folate und Vitamin C zu sich nehmen. Europa beispielsweise ist bei der Aufnahme von Vitamin C ziemliches Schlusslicht. Die weit verbreitete Vorstellung, dass wir alle notwendigen Nährstoffe mit der Nahrung zu uns nehmen, sei nicht richtig, so C. Erb.

Gerade Vitamin C, das eine wichtige Rolle in der mitochondrialen Atmungskette spielt, ist bei der Betrachtung von Neurodegenerationen relevant. Erst vor zwei Jahren hat eine Meta-Analyse belegt, dass eine Assoziation von Alzheimererkrankung und niedriger oder nicht ausreichender Vitamin C-Zufuhr besteht. Doch auch beim Offenwinkelglaukom ist Vitamin C, ein Hauptfänger von freien Radikalen im Kammerwasser, dort ebenso wie im Plasma verringert. Umgekehrt kann eine orale Substitution den Vitamin C-Spiegel im Kammerwasser signifikant erhöhen. Auch im Trabekelmaschenwerk ist Vitamin C relevant. Dort fördert es unter anderem die Produktion von Fibronectin, das als Sensor fungiert, um eine IOD-induzierte mechanische Dehnung an die Trabekelwerkzellen weiterzuleiten und um mit einer IOD-Senkung gegenzusteuern. Ferner unterstützt Vitamin C auch die Produktion von Laminin und Hyaluronsäure. In einer großen, 2022 publizierten Studie mit mehr als 19.000 Teilnehmern führte eine hohe Vitaminzufuhr (eine Kombination der Vitamine A, C und E) zu einer 27%igen Reduktion des Erkrankungsrisikos für ein Glaukom mit einer „Odds ratio“ (OR) von 0,73.

Man kann, so resümierte C. Erb, viel tun und mit einer sinnvollen Kombination von Mikronährstoffen in Degenerati-

ons- und Regenerationskreisläufe eingreifen. „Mit dem, was wir heute haben,“ so schloss der Referent, „können wir einiges bewirken. Wenn wir die Erkenntnisse zum Einfluss der Lebensweise sinnvoll anwenden, haben wir schon viel gewonnen.“

Stephanie Joachim berichtete noch von einem weiteren erfolgreichen Versuch zur Neuroprotektion, allerdings unter Laborbedingungen: Dem intermittierenden Fasten. Im Tiermodell erhielten Ratten jeden zweiten Tag keine Nahrung. Bei jenen Tieren, bei denen experimentell ein Glaukom induziert wurde, führte das Fasten zu einer Protektion der Ganglienzellen. Doch wie die Wissenschaftlerin mehrfach betonte: Solche Laborbedingungen sind nicht ohne weiteres auf den Menschen zu übertragen. Es darf vermutet werden, dass Glaukompatienten in Ergänzung zur IOD-Senkung die Zufuhr von Mikronährstoffen als neuroprotektivem Ansatz deutlich einer regelmäßigen Nulldiät vorziehen würden.

Das Video zum Symposium finden Sie online unter: <https://ebiga-vision.com/neurodegeneration-beim-glaukom-grundlagen-forschungsansatze-therapiestrategien//>

