

62. Fielmann Akademie Kolloquium

# Update Glaukom

Dienstag, 18. Juni 2024

**Vom Kammerwinkel zum Sehnerv: Strukturelle und funktionelle  
Veränderungen beim Glaukom . . . . . 2**

Prof. Dr. med. Ernst R. Tamm, Leiter des Lehrstuhls für Humananatomie und Embryologie, Universität  
Regensburg

**Screening und Diagnostik: Glaukome effektiv erkennen . . . . . 4**

Prof. Dr. med. Christian Mardin, Leitender Oberarzt, Universitäts-Augenklinik Erlangen

**Bewährtes und Neues: Therapeutisches Management der Glaukome . . . . . 7**

Prof. Dr. med. Carl Erb, Augenklinik am Wittenbergplatz, Berlin

# Vom Kammerwinkel zum Sehnerv: Strukturelle und funktionelle Veränderungen beim Glaukom

*Prof. Dr. med. Ernst R. Tamm, Leiter des Lehrstuhls für Humananatomie und Embryologie, Universität Regensburg*

Die Ergebnisse einer Reihe von prospektiven Studien zeigen eindeutig auf, dass die Höhe des intraokulären Drucks ein entscheidender und gleichzeitig der einzige behandelbare Risikofaktor bei der Pathogenese des primären Offenwinkelglaukoms ist.

Der intraokuläre Druck wird durch das Zirkulationssystem des Kammerwassers im vorderen Augensegment aufgebaut. Kammerwasser wird durch das pigmentierte und nichtpigmentierte Ziliarepithel sezerniert, fließt durch die Pupille in die vordere Augenkammer und verlässt den Bulbus im Kammerwinkel. Im konventionellen oder trabekulären Abflussweg passiert das Kammerwasser das trabekuläre Maschenwerk, kurz Trabekelwerk, um über den Schlemm-Kanal und die Kollektor-Kanäle der Sklera, um ins episclerale Venensystem außerhalb des Bulbus zu gelangen. Der trabekuläre Abflussweg ist verantwortlich für den Aufbau eines Widerstands gegen den Kammerwasserabfluss und dadurch für den intraokulären Druck. Der unkonventionelle oder uveosklere Abflussweg, über den etwa 27% des Kammerwassers abfließen, entsteht dadurch, dass die Kammerwinkelregion im Bereich des vorderen Ansatzes des Ziliarmuskels keine epitheliale Bedeckung aufweist, sodass Kammerwasser an der Vorderseite des Ziliarkörpers in seine interstitiellen Räume gelang-

gen kann. Kammerwasser fließt dann zwischen die Muskelbündel des Ziliarmuskels, gelangt in den suprachoroidalen Raum und verlässt das Auge entlang der Skleradurchtritte der Vortexvenen. Unter normalen Bedingungen nimmt der uveosklere Abfluss keinen Einfluss auf den intraokulären Druck. Die therapeutische Gabe von Prostaglandinderivaten führt zur Erweiterung des Interstitiums des Ziliarmuskels, und somit zur Steigerung des uveoskleren Abflusses und zur Senkung des intraokulären Drucks.

Die inneren Bereiche des Trabekelwerks bilden eine schwammartige Struktur von miteinander vernetzten Bindegewebslamellen, den Trabekeln, die vollständig von flachen Trabekelwerkzellen bedeckt werden. An der Außenseite des Trabekelwerks, zwischen den Lamellen des Trabekelwerks und dem Endothel des Schlemm-Kanals, erstreckt sich das juxtacanalikuläre Gewebe mit einer Tiefe von 2-20  $\mu\text{m}$ . Ein besonders charakteristisches Strukturelement des juxtacanalikulären Gewebes ist ein Netzwerk aus elastischen und kollagenen Fasern, der cribriforme Plexus, der sich tangential zum Endothel des Schlemm-Kanals erstreckt. Seine Fasern sind über Zell-Matrix Kontakte mit den juxtacanalikulären Zellen und den Endothelzellen des Schlemm-Kanals verbunden. Der Schlemm-Kanal ist ein modifiziertes kapillares Gefäß mit Charaktere-

ristika von blut- und lymphatischen Kapillaren. Kammerwasser fließt durch das juxtacanaliculäre Gewebe und tritt in den Schlemm-Kanal über. Dazu bildet das Endothel inter- und intrazelluläre Poren mit einem Durchmesser von bis zu 1  $\mu\text{m}$ .

Etwa ein Drittel der Trabekelwerkzellen besitzen kontraktile Eigenschaften, durch Bildung von  $\alpha$ -Smooth Muscle Aktin, der für kontraktile Myofibroblasten typischen Aktin-Isoform. Diese Zellen kommen vor allem in den posterioren Bereichen des Trabekelwerks vor und durchsetzen den gesamten Skleralsporn (Skleralspornzellen). Der für den Aufbau des intraokulären Drucks erforderliche trabekuläre Abflusswiderstand entsteht an der Grenzfläche zwischen dem juxtacanaliculären Gewebe des Trabekelwerks und den inneren Endothelzellen des Schlemm-Kanals, der Innenwandregion. Bei Kontraktion der Myofibroblasten wird der Widerstand höher. Man geht davon aus, dass im kontrahierten Zustand die Wege des Kammerwassers zu den Poren des Endothels eingeschränkt sind, sodass das Kammerwasser nur wie durch einen Trichter dorthin fließen kann und sich dabei zurück staut (Trichter-Theorie). Bei Relaxation der Zellen sinkt der Widerstand, da sich nun zusätzliche Wege für das Kammerwasser öffnen, um die Poren zu erreichen. Der Kontraktionszustand der Myofibroblasten kann humoral und neuronal beeinflusst werden. Eine erhöhte, durch den Fluss des Kammerwassers hervorgerufene, Scherbeanspruchung der Endothelzellen führt zur Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO), wodurch es zur Relaxation der Myofibroblasten kommt. Auch eine Einschränkung der Kontraktion der Myofibroblasten

des Trabekelwerks durch Hemmung der Rho-Kinasen, Enzyme, die für die Stabilisierung von Aktin-Filamenten wichtig sind, senkt den Augeninnendruck.

Bei Patienten mit primärem Offenwinkelglaukom und erhöhtem intraokulären Druck ist der Abflusswiderstand des Kammerwassers in den trabekulären Abflusswegen erhöht. Damit assoziiert sind Veränderungen der extrazellulären fibrillären Matrix in der juxtacanaliculären Region. Die Gewebe der Innenwandregion verlieren beim primären Offenwinkelglaukom an Elastizität, was zur Erhöhung des intraokulären Drucks beiträgt. Eine Relaxation der kontraktilen Trabekelwerkzellen (z.B. durch Freisetzung von NO oder Hemmung der Rho-Kinasen) wirkt dem Verlust an Elastizität und der Widerstandserhöhung entgegen und senkt den intraokulären Druck.

# Screening und Diagnostik: Glaukome effektiv erkennen

Prof. Dr. med. Christian Mardin, Leitender Oberarzt, Universitäts-Augenklinik Erlangen

Glaukome frühzeitig zu erkennen ist eine Notwendigkeit, bei einer Erkrankung die meist vom Patienten un bemerkt beginnt und dann irreparable Schäden zurücklässt. Auch volkswirtschaftlich ist Glaukomfrüherkennung wertvoll, da sich die Kosten für die Behandlung von Spätstadien vervierfachen. Folgt man der Empfehlung jeden Menschen ab dem 40. Lebensjahr alle zwei Jahre und ab dem 60. jährlich zu untersuchen oder zu screenen, so ist der Erfolg mit den heutigen Methoden ernüchternd: von 1000 Untersuchungen bei 40-Jährigen gibt es 48 Fehlalarme, zwei Glaukome bleiben unentdeckt und zwei Glaukome werden detektiert, wobei ein Glaukomepatient von der Behandlung profitiert.

Die drei Säulen der Diagnostik sind immer noch der intraokulare Druck, das Gesichtsfeld und die Darstellung der Atrophie des Sehnervs und der Netzhaut.

Der Augeninnendruck und seine Senkung ist derzeit das einzige Ziel einer konventionellen Glaukomtherapie, da dieser das Hauptrisiko für ein Fortschreiten der Erkrankung darstellt. Für die Frühdiagnose hat der intraokulare Druck keinen hohen Stellenwert. 67%-82% der Glaukomekranken zeigten bei der Erstdiagnose einen Augeninnendruck von  $<22$  mmHg. Bestrebungen sind diesen nicht nur punktuell, sondern kontinuierlich zu messen. Das Argos-2 Projekt versucht mit einem intraokularen Implantat

Druckwerte zu messen und telemetrisch an einen Sensor zu übertragen. Die Erfassung hoher Amplituden können für die Beurteilung der Prognose wichtig sein. Goldstandard der Augeninnendruckmessung ist die Applanations tonometrie nach Goldmann. Sie ist jedoch abhängig von der Hornhautdicke, unterliegt subjektiven Messschwankungen und erfasst die Rigidität der Hornhaut nicht. Das CORVIS-Gerät stellt eine neue Methode dar, bei der nach einem definierten Luftpuls auf die Hornhaut die Relaxationszeit derselben gemessen wird. Hiermit erhält man eine Aussage zur Hysterese des Auges was für die Progressionsbeurteilung bedeutsam sein kann.

Der Gesichtsfeldverlust ist eine wichtige funktionelle Veränderung die den Patienten zunehmend einschränkt. 30% der retinalen Nervenfaserschichtdicke muss verloren gehen, bevor in der konventionellen weiß-weiß Computerperimetrie Defekte bemerkt werden. Durch die Verdichtung des Prüfrasters von  $24.0^\circ$  auf  $10.0^\circ$  werden nicht mehr Defekte detektiert, aber die Korrelation von Funktion zum morphologischen Verlust von retinalen Ganglienzellen der Makula – mit dem OCT gemessen – kann verbessert werden. Die Makula enthält 50% unserer Ganglienzellen und sie stellen die Zellkörper der Axone dar, die in der retinalen Nervenfaserschicht verloren gehen. Für die Häufigkeit der subjektiv beeinflussten, perimetrischen Un-

tersuchung besteht dahingehend Einigkeit, dass bei niedrigem Progressionsrisiko alle zwölf und bei erhöhtem Risiko alle sechs Monate getestet wird. Die Ortsauflösung, Zuordnung der Messpunkte und Wiederholbarkeit der Messung kann mit Systemen wie der Fundus-tracking Perimetrie verbessert werden. Auch gibt es Ansätze die Perimetrie von der Arztpraxis oder Klinik Orts zu entkoppeln. Eine Methode stellt hier die VR-Brillen gestützte Perimetrie dar. Die Vergleichbarkeit mit der konventionellen Perimetrie ist noch technisch herausfordernd, die Verfügbarkeit für den Patienten im häuslichen Umfeld bestechend.

Der Verlust des neuroretinalen Randsaums und die Vergrößerung der Exkavation der Sehnervenpapille ist ein sehr typisches Zeichen für die glaukomatöse Atrophie. Die richtige Beurteilung, gerade in den Frühstadien oder bei morphologischen Anomalien erfordert viel Erfahrung und ist subjektiv. Die Vermessung der Schichtdicken von Randsaum, Nervenfaserschicht und Ganglienzellschicht mit der OCT verbessert die Beurteilbarkeit im Vergleich zu einer Normalpopulation und präzisiert die Verlaufsbeobachtung. Glaukome zeigen im Gegensatz zu anderen Optikusatrophien typische Ausfallmuster mit Betonung der Atrophie der Nervenfaserbündel temporal unten und oben an der Papille in frühen Stadien, mit Verlust des gesamten Randsaums bei fortgeschritten Erkrankten. Durch die hochauflösende OCT lässt sich mit der Schichtdickenmessung der glaukombedingte Verlust vom physiologischen Altersverlust unterscheiden. Klinisch stabile Glaukome verlieren pro Jahr  $1,2 \mu\text{m}$  retinale Nervenfaserschichtdicke, Gesunde  $0,6 \mu\text{m}$  und progressive Erkrankte über  $2,0 \mu\text{m}$

pro Jahr. Bei fortgeschrittenen Glaukomen mit einem mittleren Empfindlichkeitsverlust von 20 dB zeigt sich der OCT Messung ein Bodeneffekt, der eine weitere Progressionsbeurteilung mit der OCT nicht mehr erlaubt. Hier ist die Perimetrie in der Progressionsbeurteilung wichtig.

Die neueste Messmethode mit der OCT Technik ist die OCT-Angiographie zur nicht invasiven Darstellung feinsten Kapillaren der Netzhaut und der Aderhautgefäße. Der Verlust dieser Kapillaren um die Papille und in der Makula scheint bei Glaukomen den strukturellen Veränderungen voraus zu gehen und der Bodeneffekt bei fortgeschrittenen Stadien tritt später ein. Noch fehlt hier die ausreichende Vergleichbarkeit unter den Geräten verschiedener Hersteller.

Subjektive Schwankungen in der Papillenbeurteilung, als auch Unsicherheiten der OCT und Gesichtsfeldbeurteilungen bei Behandlern können in Zukunft mit der Anwendung der Künstlichen Intelligenz (KI) gemindert werden. Studien der letzten Jahre konnten zeigen, dass in der Bewertung von Papillenphotos, OCT-Aufnahmen und Gesichtsfeldern die KI mit Deep Learning Algorithmen einem erfahrenen Untersucher ebenbürtig, wenn nicht überlegen sein kann. Sie übertrifft auf jeden Fall die Empfindlichkeit von Einzelvariablen wie Vessel Density der OCTA, Gesunde von Glaukomen zu trennen. Deep Learning ist in der Lage komplexe Strukturen zu erfassen, die unserem Auge und Gehirn verborgen bleiben. Jedoch sind viele Fragen der KI noch nicht geklärt, was sicher nur eine Frage der Zeit ist. Diese sind Fragen nach Vergleichbarkeit verschiedener Deep Learning Modelle, der Übertragbarkeit

auf andere Populationen, der wirklichen Diagnose, der Berücksichtigung anatomischer Besonderheiten wie hoher Myopie und der Differentialdiagnosen zur glaukomatösen Atrophie. Am Ende muss der Behandler verstehen wie die verwendete KI funktioniert und trainiert wurde, da die Behandlungsentscheidung für den Patienten nur ihm obliegen kann.

# Bewährtes und Neues: Therapeutisches Management der Glaukome

Prof. Dr. med. Carl Erb, Augenklinik am Wittenbergplatz, Berlin

Glukomatöse Optikusneuropathien haben gemeinsam, dass sie zu einem Absterben von retinalen Ganglienzellen und damit zum Verlust von retinalen Nervenfasern führen. Aber die Ursachen für diesen Prozess sind sehr vielfältig und definieren die verschiedenen Glaukomformen. Beispielsweise gibt es Glaukome, die vor allem nur durch einen zu hohen Augeninnendruck (AID) entstehen, wie das traumatische Glaukom oder das Pigmentdispersionsglaukom. In Europa ist mit 74% das primäre Offenwinkelglaukom (POWG) die häufigste Glaukomform [1], das zu zirka 70% mit einem erhöhtem AID, jedoch mit mindestens 30% als Normaldruckglaukom (NDG) ohne statistisch erhöhten AID in Erscheinung tritt [2]. Mit dieser kurzen Darstellung der unterschiedlichen Glaukomformen soll bewusst auf die ungleiche Ausgangssituation hingewiesen werden, weil jede einzelne Glaukomform für sich betrachtet werden muss, um die jeweils auf sie abgestimmte optimale Therapiestrategie zu definieren.

Da das POWG klinisch am häufigsten auftritt, sollen sich die folgenden Ausführungen ausschließlich auf das POWG beziehen.

Das POWG wird nach derzeitigem Wissensstand als eine primäre Mitochondriopathie eingestuft [3,4], bei der es durch genetische Mutationen der mitochondrialen DNS

zu einer um 21% verminderten mittleren mitochondrialen respiratorischen Aktivität kommt [5]. Dieser Zustand kann sich durch die veränderte Aktivität des OPA-1-Gens [6] oder durch einen Gen-Polymorphismus der Cholesterol 24(S)-Hydroxylase [7] weiter verschlechtern. Diese mitochondriale Dysfunktion äußert sich unter anderem in einer verminderten Verstoffwechslung von freien Radikalen und damit einhergehend vermehrtem oxidativen Stress, einer verminderten ATP-Produktion, einer Instabilität der zellulären Plasmamembran mit unkontrolliertem Einströmen von Botenstoffen und Kalzium in die Zelle, und der Induktion von metabolischen Dysfunktionen [8]. Als Folge kommt es zu einer überschießenden zellulären Immunantwort und Entzündungsreaktion, was zu einer Beschleunigung der zellulären Alterung und der Apoptose führt. Für das POWG konnten diese inflammatorischen Prozesse nachgewiesen werden [9], die zusätzlich eine Neuroinflammation bedingen [10] und später in eine Neurodegeneration münden [11]. Hinzu kommt, dass das POWG mit zahlreichen Systemerkrankungen überlagert wird, wie die arterielle Hypertonie, der Diabetes mellitus und eine Dyslipidämie [12,13], die selbst zu einer sekundären Mitochondriopathie führen [14,15,16] und damit die primäre Mitochondriopathie beim POWG verstärken.

In Folge dieser Entzündungsprozesse kommt es zu einer

glaukomatösen inflammatorischen Trabekulopathie [17], die zu einem Umbau des Trabekelwerks führt, der konsekutiv in einem erhöhten Abflusswiderstand mit Erhöhung des AID resultiert [18].

Aus diesen pathophysiologischen Überlegungen heraus wird ersichtlich, dass die Therapie des POWG sehr vielschichtig ist und dass eine Senkung des Augeninnendrucks zwar eine notwendige Maßnahme ist, um den Druck auf die retinalen Ganglienzellen und Nervenfasern auf ein individuelles AID-Niveau zu normalisieren (sogeannter Zieldruck). Auf der anderen Seite hat sich gezeigt, dass für die ausschließliche AID-Senkung die „number needed to treat“ (NNT) beim POWG bei 10 liegt, das heißt, bei zehn Patienten muss eine den AID-senkende Therapie initiiert werden, damit einer von ihnen keine Glaukomprogression zeigt [19]. Noch ungünstiger sieht es mit der Therapie der okulären Hypertension aus, bei der die NNT bei zwölf bis 20 liegt [19,20]. Zudem konnte im Early Manifest Glaucoma Trial (EMGT) gezeigt werden, dass trotz Therapie und Absenkung des AID auf durchschnittlich 15,5 mmHg in 8 Jahren Nachbeobachtung die Progression des Glaukoms bei 59% lag, und damit nur um 17% besser war als ohne jegliche Therapie (76%) [21]. In Anbetracht dieser recht ernüchternden Therapieergebnisse ist es notwendig, das derzeitige therapeutische Vorgehen beim POWG mit alleiniger Fokussierung auf den Zieldruck zu hinterfragen. Daraus ergeben sich neben einer Zieldruck-orientierten Augeninnendrucksenkung folgende begleitende Therapie-Empfehlungen für das POWG:

1. Therapie von Risikofaktoren: Zu den klassischen Risikofaktoren, die das kardiovaskuläre Risiko erhöhen, zählt das Rauchen, die ungesunde Ernährung, der Bewegungsmangel und das Übergewicht. Deshalb sind Maßnahmen erforderlich, diese Risikofaktoren zu minimieren, was meistens nicht ohne fremde Hilfe gelingt. Insofern sollten unter anderem eine Raucherentwöhnungstherapie, eine Bewegungstherapie und eine Ernährungsberatung empfohlen werden.
2. In aktiver Zusammenarbeit mit den Hausärzten, Internisten und Kardiologen soll die Behandlung von allgemeinen Systemerkrankungen optimiert werden. Diese interdisziplinäre Zusammenarbeit ist erforderlich, weil eine Progression eines Glaukoms auch durch die nicht gut eingestellten Systemerkrankungen, wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Dyslipidämie erfolgen kann. Insofern sind die Augenärzte gefordert, sich mit den wichtigsten Systemerkrankungen auseinanderzusetzen und Empfehlungen für die entsprechenden Zielkorridore anzugeben [22].
3. An eine ergänzende mitochondriale Therapie soll zur Stärkung der mitochondrialen Atemkette gedacht werden. Da beim POWG sowohl eine primäre als auch eine sekundäre Mitochondriopathie vorliegt, kann als unterstützende Therapie die Anwendung von Nahrungsergänzungsmitteln empfohlen werden. Als sinnvolle begleitende Therapie empfiehlt sich Coenzym Q10 lokal als Augentropfen



und systemisch (zum Beispiel 100-200mg/Tag), begleitend mit alpha-Liponsäure 150 mg/Tag und Citicolin 500mg/Tag [23]. Die erzielten Evidenzgrade sind bereits auf einem sehr hohen Level [24].

4. Zudem stehen physikalische Therapien, wie zum Beispiel die Elektrostimulation, zur Verfügung. Mit dem CE-zugelassenen Eyetric® System (Neuro-modtronic GmbH, Potsdam, Germany) wird über supra- und infraorbitale Elektroden eine Elektrostimulation des Sehnervs und des visuellen Cortex erzielt. Mit einer Elektrodenkappe werden die EEG-Signale aufgenommen und registriert. Bei Patienten mit fortgeschrittenen Glaukomschäden und Progredienz wird immerhin bis zu einem Jahr eine Stabilität in 63% der Fälle erreicht [25].
5. Es ist eine Darm-Auge-Achse bekannt [26], die über ein gestörtes enterales Mikrobiom, der Gesamtheit aller enteralen Mikroorganismen, läuft. In einer Meta-Analyse ist bei POWG-Patienten ein statistisch gehäuftes Vorkommen von *Helicobacter pylori* nachgewiesen worden [27]. Dieses Gram-negative Bakterium greift die Darmwand an und führt zu Entzündungsreaktionen, die auch eine Neurodegeneration unterstützen können [28]. Bei chronischen Darmproblemen sollte somit nach *Helicobacter pylori* gesucht und bei einem positiven Nachweis entsprechend therapiert werden.
6. Ergänzend ist eine psychologische Beratung und Therapie von POWG-Patienten sinnvoll, die oft psychisch betroffen sind und neben sich auch ihr fa-

miliäres Umfeld belasten. Bei Patienten mit einem POWG sind Persönlichkeitsstörungen [29], eine Neigung zur Depression [30] und eingeschränkte Stressbewältigungsstrategien [31] nachgewiesen worden. Nur mit professioneller Hilfe können diese Beeinträchtigungen therapeutisch stabilisiert werden.

Abschließend wird durch die Ausführungen des Beitrages klar, dass nicht jeder Glaukomepatient in gleicher Weise behandelt werden kann. Vor allem beim POWG hat sich pathophysiologisch die Sichtweise einer lokalisierten Optikusneuropathie zu einer systemischen Neurodegeneration gewandelt, die dann aber auch ganzheitlich therapiert werden muss. Die obligatorische Augeninnendruck-Senkung wird damit zu einem Teil eines ganzen Therapiesystems, sie hat aber ihre therapeutische Alleinstellung verloren. Gerade durch die neuen Erkenntnisse wird eine allumfassende Gesamtstrategie bei der Therapie erforderlich, um das POWG vernünftig in den Griff zu bekommen. Es ist wichtig, alle Teilbereiche anzusprechen und sie dem Patient verfügbar zu machen [32]. Er selbst als mündiger Bürger muss entscheiden, ob und in welchem Ausmaß er die Therapiemöglichkeiten in Anspruch nehmen will. Aber erst durch das Zusammenwirken aller Teilbereiche wird es gelingen, das POWG in seiner Progression einzudämmen.

- [1] Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol*. 2006;90(3):262-7
- [2] Prokosch V, Zwingelberg SB, Mercieca K. Normaldruckglaukome. *Klin Monbl Augenheilkd* 2022. doi:10.1055/a-1758-3486.
- [3] Jassim AH, Inman DM, Mitchell CH. Crosstalk Between Dysfunctional Mitochondria and Inflammation in Glaucomatous Neurodegeneration. *Front Pharmacol* 2021; 12: 699623.
- [4] Duarte JN. Neuroinflammatory Mechanisms of Mitochondrial Dysfunction and Neurodegeneration in Glaucoma. *J Ophthalmol* 2021; 2021: 4581909
- [5] Abu-Amero KK, Morales J, Bosley TM. Mitochondrial abnormalities in patients with primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47(6):2533-41.
- [6] Bosley TM, Hellani A, Spaeth GL, Myers J, Katz LJ, Moster MR, Milcarek B, Abu-Amero KK. Down-regulation of OPA1 in patients with primary open angle glaucoma. *Mol Vis*. 2011; 17: 1074-9.
- [7] Fourgeux C et al. Primary open-angle glaucoma: association with cholesterol 24S-hydroxylase (CYP46A1) gene polymorphism and plasma 24-hydroxycholesterol levels. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50: 5712-7.
- [8] Geto Z, Molla MD, Challa F, Belay Y, Getahun T. Mitochondrial Dynamic Dysfunction as a Main Triggering Factor for Inflammation Associated Chronic Non-Communicable Diseases. *J Inflamm Res*. 2020; 13:97-107.
- [9] Baudouin C, Kolko M, Melik-Parsadaniantz S, Messmer EM. Inflammation in Glaucoma: From the back to the front of the eye, and beyond. *Prog Retin Eye Res* 2021;83:100916.
- [10] Vernazza S, Tirendi S, Bassi AM, Traverso CE, Saccà SC. Neuroinflammation in Primary Open-Angle Glaucoma. *J Clin Med*. 2020;9(10):3172.
- [11] Chan JW, Chan NCY, Sadun AA. Glaucoma as Neurodegeneration in the Brain. *Eye Brain*. 2021; 13:21-28.
- [12] Erb C, Gast U, Schremmer D. German register for glaucoma patients with dry eye. I. Basic outcome with respect to dry eye. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008; 246: 1593-1601
- [13] Lin HC, Chien CW, Hu CC et al. Comparison of comorbid conditions between open-angle glaucoma patients and a control cohort: a case-control study. *Ophthalmology* 2010;117:2088-2095
- [14] Touyz RM, Rios FJ, Alves-Lopes R et al. Oxidative Stress: A Unifying Paradigm in Hypertension. *Can J Cardiol* 2020;36:659-670
- [15] Miller YI, Shyy JY. Context-Dependent Role of Oxidized Lipids and Lipoproteins in Inflammation. *Trends Endocrinol Metab* 2017;28:143-152
- [16] Burgos-Morón E, Abad-Jiménez Z, Marañón AM et al. Relationship Between Oxidative Stress, ER Stress, and Inflammation in Type 2 Diabetes: The Battle Continues. *J Clin Med* 2019; 8: 1385
- [17] Cela D, Brignole-Baudouin F, Labbé A, Baudouin C. The trabecular meshwork in glaucoma: An inflammatory trabeculopathy? *J Fr Ophthalmol*. 2021;44(9):e497-e517.
- [18] Saccà SC, Paluan F, Gandolfi S, Manni G, Cutolo CA, Izzotti A. Common aspects between glaucoma and brain neurodegeneration. *Mutat Res Rev Mutat Res*. 2020; 786:108323.
- [19] Hamedani M, Mehana O, Henein C, Mathew RG. Infographic of the UK Glaucoma Treatment Study (UKGTS). *Eye (Lond)*. 2021 Aug;35(8):2077.
- [20] Kass MA et al. The ocular hypertension treatment study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002; 120:701-713.
- [21] Heijl A, Leske MC, Bengtsson B et al. Early Manifest Glaucoma Trial Group. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol* 2002; 120: 1268-1279.
- [22] Hacke C, Erb C, Weisser B. Risikofaktoren und Zielwerte in der kardiovaskulären Primär- und Sekundärprävention: Bedeutung für das Glaukom. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2018;235(2):151-156.
- [23] Erb C. Sekundäre Neuroprotektion beim Glaukom durch ergänzende medikamentöse Therapiekonzepte [Secondary Neuroprotection in Glaucoma Through the Concepts of Complementary Drug Therapy]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2020;237(2):163-174.
- [24] Fang CEH, Guo L, Hill D, Yap TE, Cordeiro MF. Neuroprotective Strategies in Glaucoma - Translation to Clinical Trials. *OBM Neurobiology* 2020; 4(2): 062; doi:10.21926/obm.neurobiol.2002062.
- [25] Erb C, Eckert S, Gindorf P, Köhler M, Köhler T, Neuhann L, Neuhann T, Salzmann N, Schmickler S, Ellrich J. Electrical neurostimulation in glaucoma with progressive vision loss. *Bioelectron Med*. 2022;8(1):6.
- [26] Floyd JL, Grant MB. The Gut-Eye Axis: Lessons Learned from Murine Models. *Ophthalmol Ther*. 2020;9(3):499-513.
- [27] Doulberis M, Papaefthymiou A, Polyzos SA, Bargiotas P, Liatsos C, Srivastava DS, Zavos C, Katsinelos P, Kountouras J. Association between Active Helicobacter pylori Infection and Glaucoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Microorganisms*. 2020;8(6):894.
- [28] Kountouras J, Doulberis M, Papaefthymiou A, Polyzos SA, Zavos C, Kazakos E, Arapoglou S, Kyraïlidi F, Mouratidou MC, Boziki M, Vardaka E. Controlling the Impact of Helicobacter pylori-Related Hyperhomocysteinemia on Neurodegeneration. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(3):504.
- [29] Tan Z, Tung TH, Xu SQ et al. Personality types of patients with glaucoma: A systematic review of observational studies. *Medicine (Baltimore)* 2021; 100: e25914
- [30] Chen YY, Lai YJ, Wang JP et al. The association between glaucoma and risk of depression: a nationwide population-based cohort study. *BMC Ophthalmol* 2018; 18: 146
- [31] Freeman EE, Lesk MR, Harasymowycz P et al. Maladaptive coping strategies and glaucoma progression. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e4761.
- [32] Schröder A, Meyer M, Winter R, Erb C. Management von Glaukompatienten, *Z. prakt. Augenheilkd* 2003;24:21-26.

Kontakt zum Autor:

Prof. h.c. Dr. Carl Erb

Ärztlicher Leiter

Augenklinik am Wittenbergplatz

Kleiststr. 23-26, 10787 Berlin

E-Mail: erb.glaukom@gmail.com