

---

# **Erforschung der Neuroprotektion im Glaukom-Management**

---

Assoc Prof Dr Daniela Oehring

Tag der Optometrie

---

SICHT.**KONTAKTE** 2023

- Kein Interessenkonflikt
- Keine finanziellen Interessen

Ich versichere, die Darstellung meiner Beiträge  
**produkt- und firmenneutral** zu halten.



I. Einleitung

II. Die Rolle des erhöhten IOP bei Glaukom und seine Grenzen

III. Neuroprotektive Strategien und ihr Potenzial

I. Degenerative Mechanismen

II. Stoffwechsel

III. Insulin

IV. Axon Transport

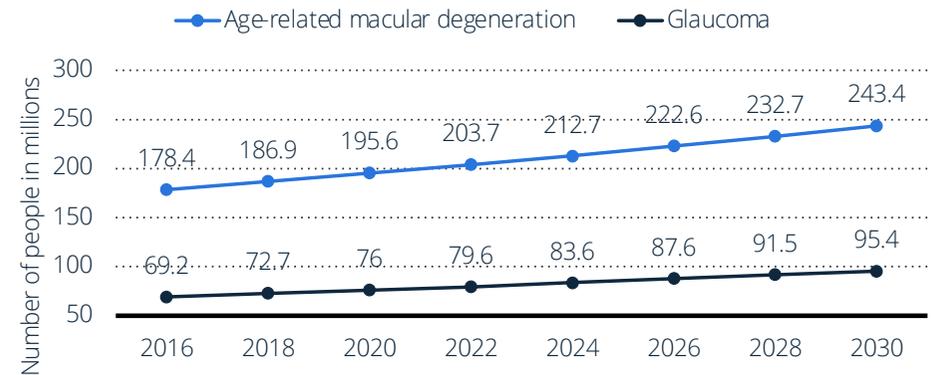
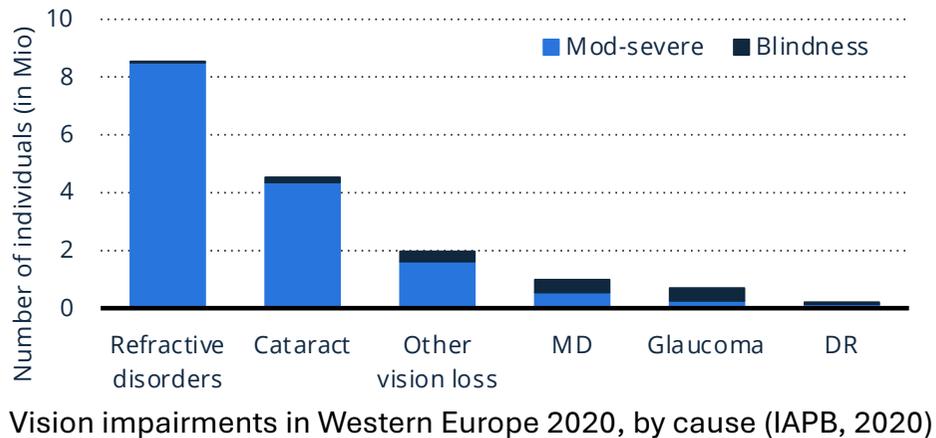
V. Apoptose und Autophagie

VI. Neuroinflammation

IV. Schlussfolgerung und Fragen



- **Definition:** Glaukom ist eine Gruppe von Augenerkrankungen, die den Sehnerv schädigen und ohne Behandlung zu dauerhaftem Sehverlust führen können.
- **Globale Auswirkungen:** Glaukom ist weltweit eine der Hauptursachen für irreversible Blindheit. Es wird geschätzt, dass rund 80 Millionen Menschen betroffen sind.

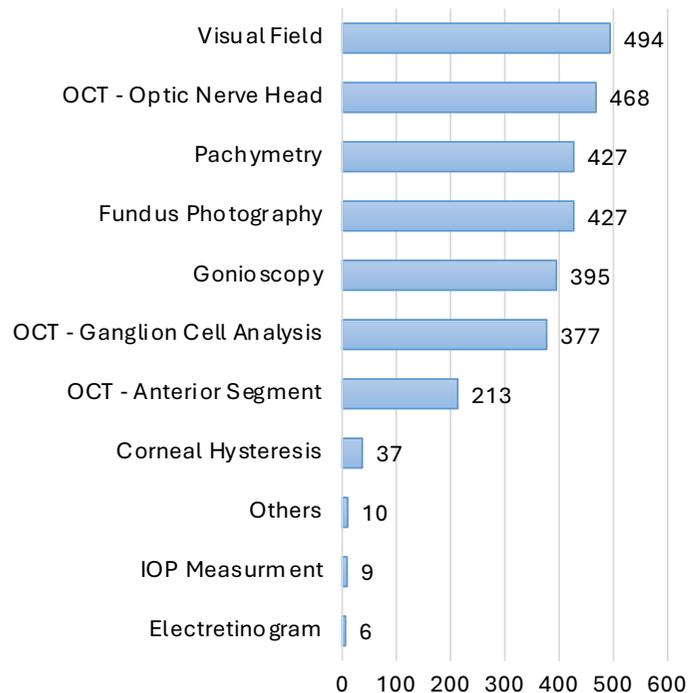


People with glaucoma and age-related macular degeneration worldwide 2016-2030 (WHO, 2019)



- **Traditioneller Behandlungsfokus:** Die meisten Therapieansätze konzentrieren sich auf die Senkung des Augeninnendrucks (IOP), da dies als der wichtigste Risikofaktor für die Krankheitsentwicklung gilt.

Diagnostic tests used for glaucoma diagnosis in optometry (US); Glaucoma Report 2023 (n=554)



**1. Verschreibungspflichtige Augentropfen:** Diese sind die am häufigsten verwendete Behandlung für Glaukom, da sie den Druck im Auge senken und so Schäden am Sehnerv verhindern. (88.9% of Optometrists as first choice, Glaucoma Report 2023).

**2. Orale Medikamente:** Sie sind eine weitere Option, um den intraokularen Druck zu senken. Sie werden in der Regel in Verbindung mit anderen Behandlungen verwendet.

**3. Laserbehandlung:** Diese Methode wird verwendet, um den Abfluss von Augenflüssigkeit zu verbessern und den Druck im Auge zu senken.



## Retinale Ganglienzellen

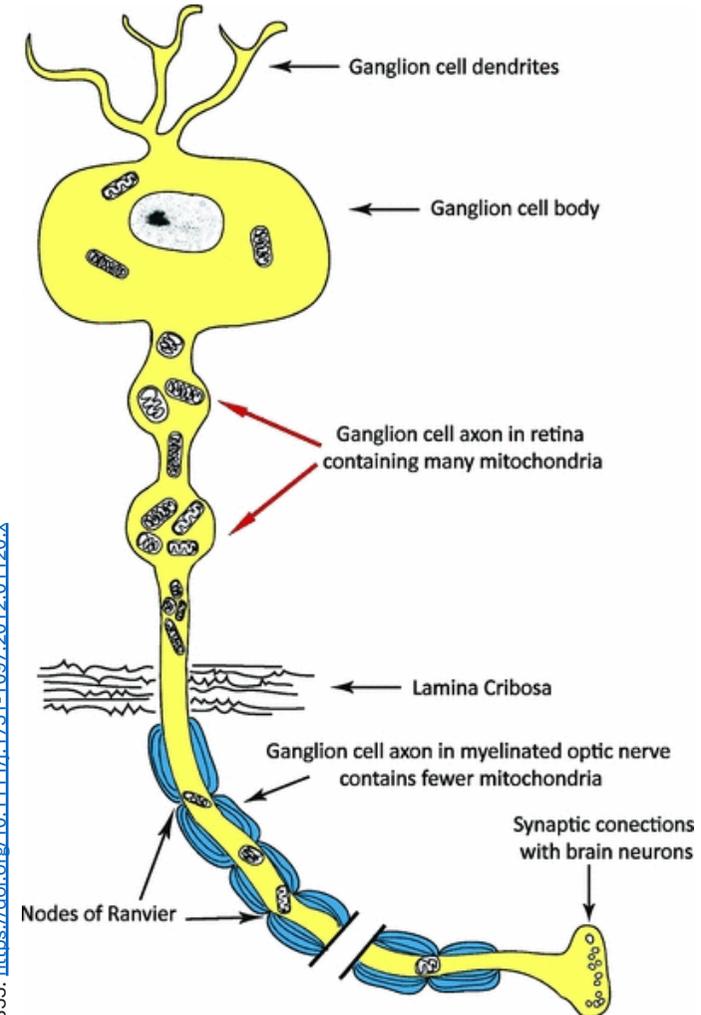
- Rolle im Sehsystem
- Verschiedene Ziele im Gehirn
- Stressoren und degenerative Prozesse

## Kompartimentierte Natur von Glaukom

- Anatomische Unterteilungen in retinalen Ganglienzellen
- Lokale vs. systemische Einflüsse



del Olmo-Aguado, S., Manso, A.G. and Osborne, N.N. (2012), Light Might Directly Affect Retinal Ganglion Cell Mitochondria to Potentially Influence Function. *Photochemistry and Photobiology*, 88: 1346-1355. <https://doi.org/10.1111/j.1751-1097.2012.01120.x>

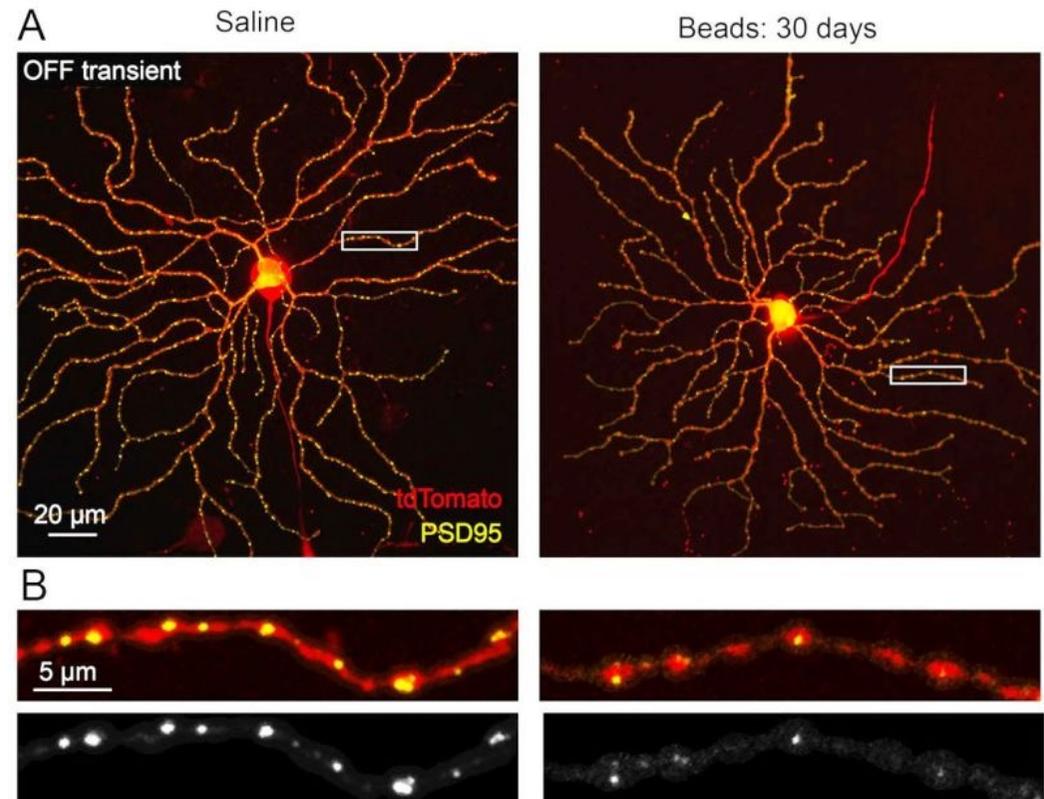


## Dendritische Degeneration

- Veränderungen in der Dendritenstruktur
- Zelltypspezifische Anfälligkeit

**Experimentelle Therapieansätze**, die darauf abzielen, dendritische Strukturen bei retinalen Ganglienzellen zu schützen oder wiederherzustellen:

1. Exogene Neurotrophine
2. Peptidmimetika
3. Antioxidative Therapie
4. Stammzelltherapie
5. Gen-Therapie
6. RNA-Interferenz (RNAi)
7. Pharmakologische Inhibitoren



Križaj D. 2019: Veränderung der Dendriten bei erhöhtem IOP – Rechts: Dendrit (Maus) bei normalen IOP – Links: Dendrit (Maus) bei hohem IOP

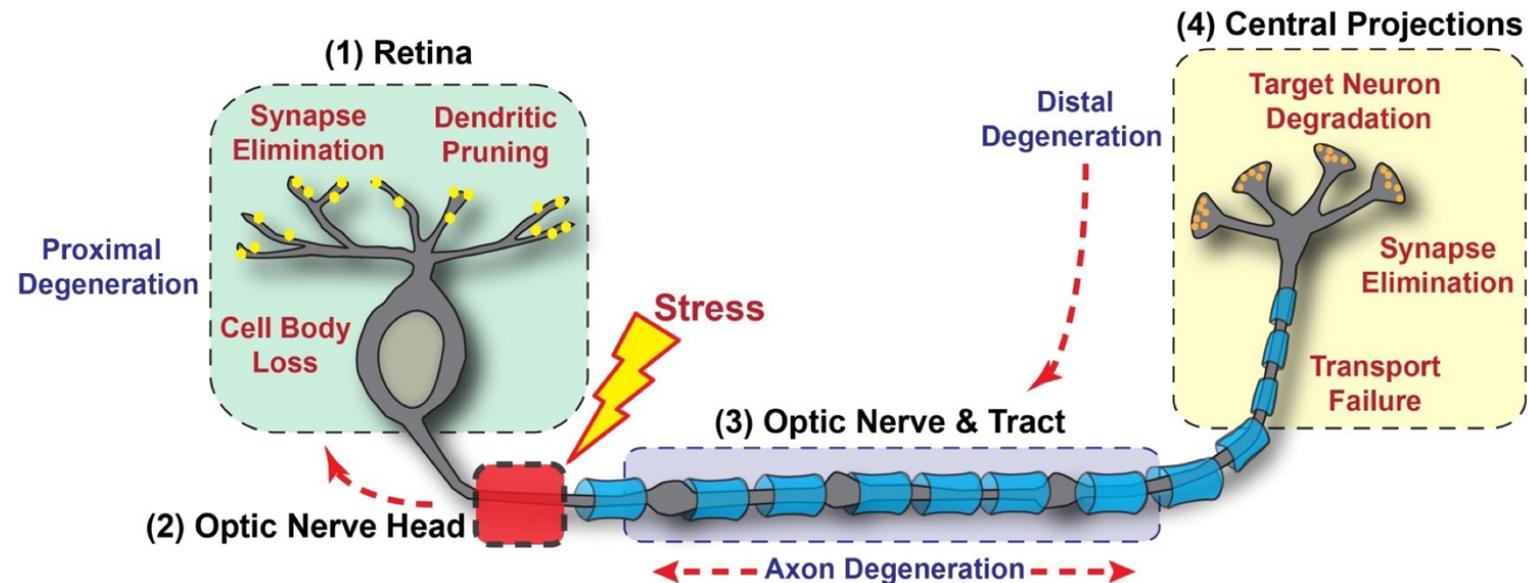


## Axonale Degeneration

- Waller'sche Degeneration (WldS-Allels)
- NMNAT1 & NMNAT2
- SARM1

### Aktuelle Forschung und Therapieansätze

- SARM1-Hemmer
- NAD- und NMN-Vorläufer



Die Pathologie folgt einer distal-zu-proximalen Progression ("dying back"-Neuropathien). Schlüsselereignisse, die die RGC-Degeneration definieren, umfassen vier kritische Regionen: Retina, Sehnervenkopf, Sehnerv und Trakt sowie die zentrale Projektion zum Gehirn. Glaukomrelevanter Stress entsteht im Sehnervenkopf (2) und löst ein Degenerationsprogramm aus, das den Ausfall des axonalen Transports zu den zentralen Projektionen (4), die Degeneration der RGC-Axone im Sehnerv und Trakt (3) sowie den letztendlichen somatischen Ausfall in der Retina (1) einschließt. (Calkins 2012, Crish 2010)



- **Stoffwechsel und Netzhaut**

- Hohe metabolische Aktivität der retinalen Ganglienzellen
- Energieabhängigkeit und Balance der essentiellen Metaboliten

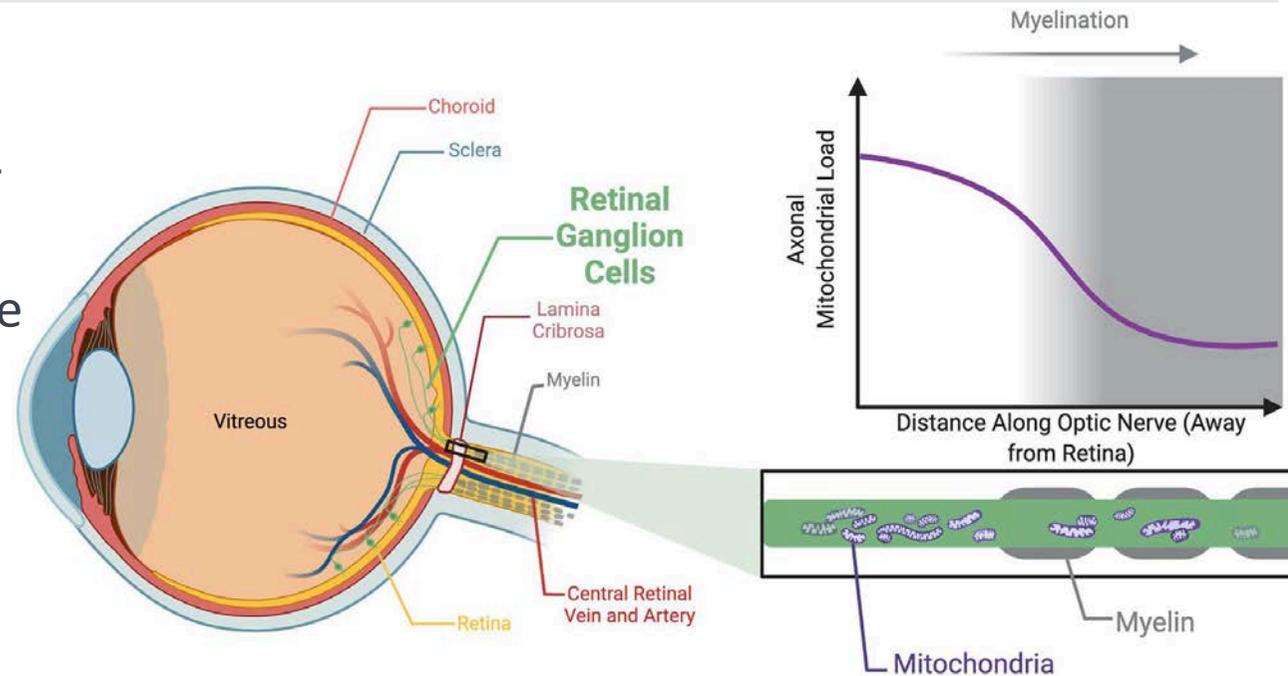
- **Glykolyse und OXPHOS**

- **Risiken bei Dysfunktion**

- Freisetzung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS)
- Zellschädigung und Zelltod

- **Mögliche Therapien:**

- Coenzym Q10, Nicotinamid, Ketogene Diät



Nicht-myelinisierte Axone innerhalb des Sehnervs weisen eine höhere Anzahl von Mitochondrien auf. Die Axone der Netzhautganglienzellen sind innerhalb der Netzhaut unisoliert, eine Anpassung, die wahrscheinlich existiert, um zu verhindern, dass Myelin das Licht stört, das die Fotorezeptoren erreicht. Die Myelinisierung beginnt nach der Lamina cribrosa. (Strachan, 2021)

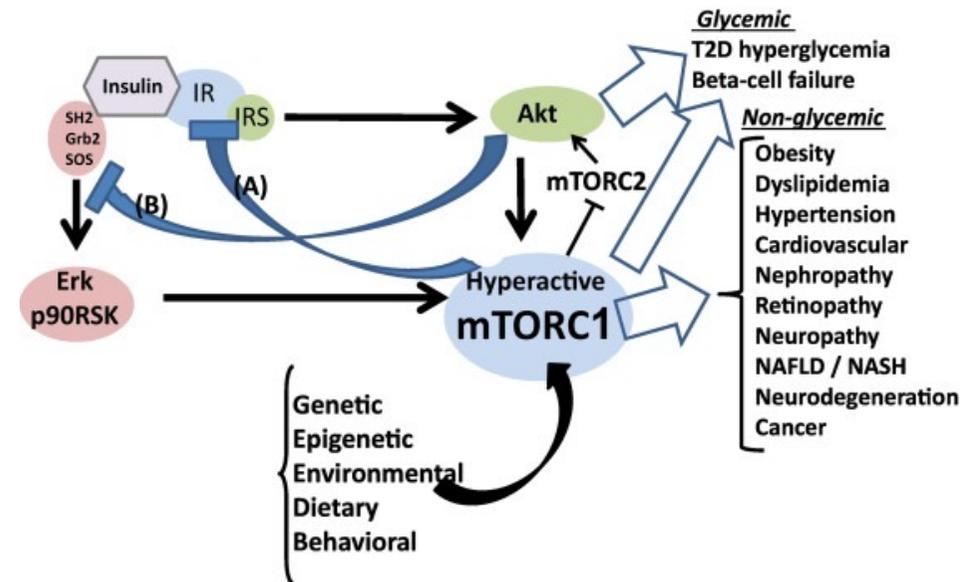


- **mTOR = "mammalian Target of Rapamycin"**

- Es handelt sich um ein Protein, das eine zentrale Rolle in vielen zellulären Prozessen spielt, darunter Wachstum, Teilung und Energiemanagement.

- **Insulin**

- Insulin ist ein Hormon, das vielen Menschen als das "Zuckerkontrollmittel" im Körper bekannt ist. Es hilft den Zellen, Zucker aus dem Blut aufzunehmen und als Energie zu verwenden oder zu speichern. Insulin interagiert auch mit mTOR, um zu signalisieren, ob die Zelle wachsen oder sich teilen sollte.



Jacob Bar-Tana, 2023

DOI:<https://doi.org/10.1016/j.tem.2023.01.001>

Trends in Endocrinology & Metabolism

- **AMPK als Energiesensor in der Zelle**

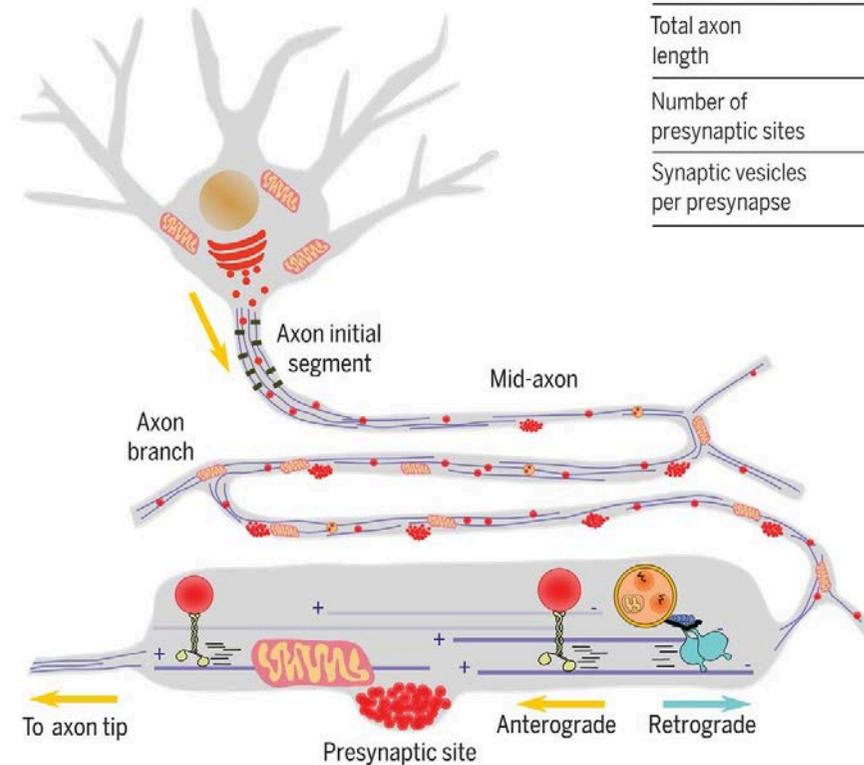
- **Insulin als Schlüsselrolle zur Aktivierung der mTOR1 und 2**



- Axontransport als Autobahn des Nervensystems
- Bidirektionaler Verkehr: Kinesin & Dynein
- Bedeutung von ATP: "Das Benzin der Autobahn"
- Konsequenzen von Störungen im Axontransport

Pedro Guedes-Dias, Erika L. F. Holzbaur, Axonal transport: Driving synaptic function. *Science* 366, eaaw9997 (2019). DOI:10.1126/science.aaw9997

Single human CNS neurons	
Total axon length	10 mm to >100 m
Number of presynaptic sites	hundreds to >1 million
Synaptic vesicles per presynapse	40 to 850

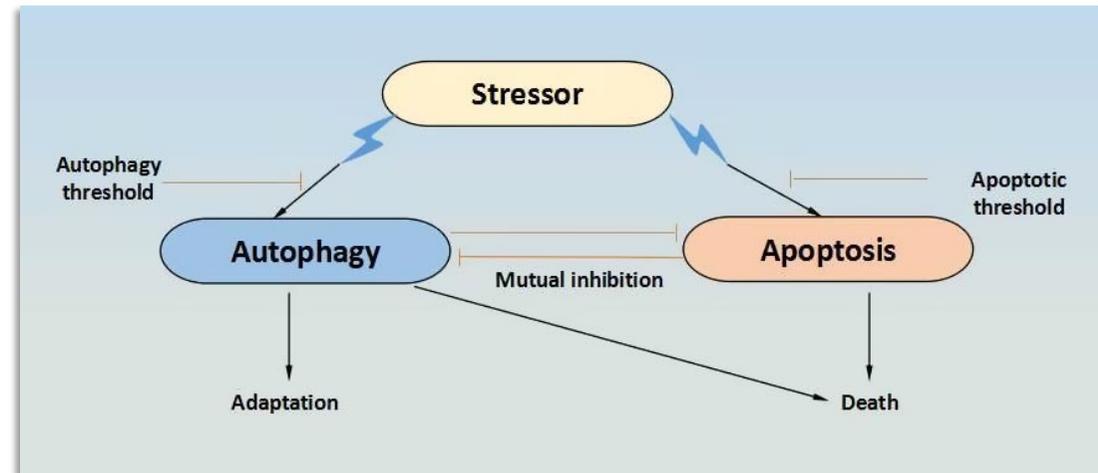


- Einzigartigkeit retinaler Ganglienzellen (RGCs)
- Axonale Anatomie und bioenergetische Anforderungen
- Anfälligkeit für Transportprobleme und Krankheiten
- Frühe Anzeichen als Warnsignale
  
- **Wiederherstellung des axonalen Transports als neuroprotektive Strategie**



- **Apoptose bei Glaukom**

- Apoptose ist ein programmierter Zelltod, bei dem die Zelle auf geregelte Weise stirbt.
- Untersuchungen zeigen, dass die retinalen Ganglienzellen durch Apoptose bei Glaukom geschädigt werden.



- **Autophagie bei Glaukom**

- Autophagie ist ein natürlicher Reinigungsprozess der Zelle, bei dem beschädigte Bestandteile recycelt werden. Diese Funktion kann entweder schützend wirken oder, in manchen Fällen, den Zelltod fördern.
- Der Prozess ist im Kontext von Glaukom noch nicht vollständig verstanden.



- **Apoptose-Inhibitoren**

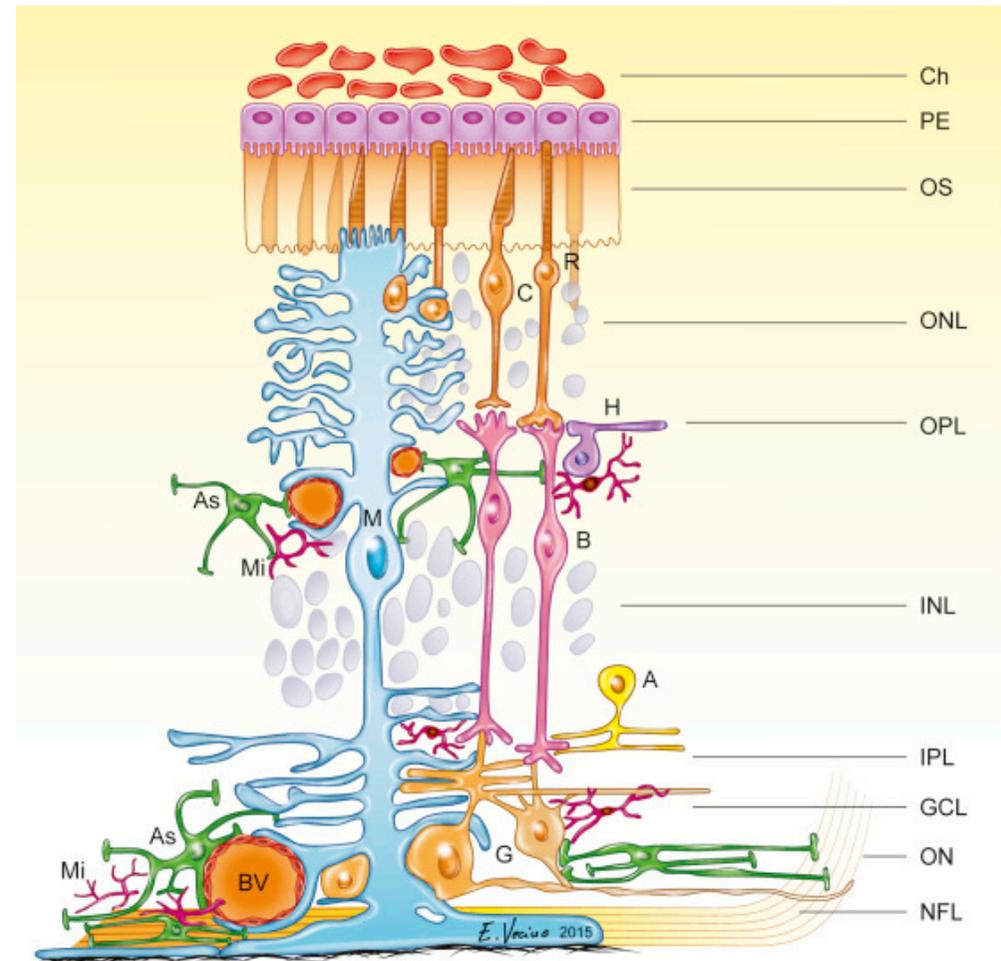
- Neuroprotektive Medikamente: Diese zielen darauf ab, die Ganglienzellen der Netzhaut vor dem Tod durch Apoptose zu schützen. Beispiele sind Memantin und Brimonidin.
- Antiapoptotische Medikamente: Diese verhindern oder verlangsamen die Freisetzung von Caspasen, Enzymen, die für den programmierten Zelltod wichtig sind.

- **Autophagie-Modulatoren**

- Autophagie-Aktivatoren: Medikamente wie Rapamycin können die Autophagie erhöhen, was theoretisch dazu beitragen könnte, die Zellen besser „aufzuräumen“ und ihre Überlebensfähigkeit zu erhöhen.
- Autophagie-Inhibitoren: In einigen Fällen könnte eine überaktive Autophagie schädlich sein, und das Blockieren dieses Prozesses könnte nützlich sein. Chloroquin ist ein Beispiel für einen Autophagie-Inhibitor.



- **Müller-Glia in der Netzhaut**
- **Funktionen:** Gliazellen sind für die Aufrechterhaltung der Homöostase, also des inneren Gleichgewichts, wichtig. Sie schützen Neuronen, regulieren Substanzen wie Glutamat und sind für den Stoffwechsel und den osmotischen Ausgleich verantwortlich.
- **Reaktionen auf Krankheiten:** Bei neurodegenerativen Erkrankungen wie dem Glaukom spielen Gliazellen eine komplexe Rolle. Sie können entzündliche Reaktionen hervorrufen oder hemmen.



- Rolle der Gliazellen bei Glaukom
- Astrozyten und Müller-Glia: Spezialisierte Funktionen
- Pro-entzündliche Marker: TNF- $\alpha$ , Interleukine
- Komplexe Interaktionen: Retinale Ganglienzellen, Astrozyten und ECM
  - Veränderte ECM-Zusammensetzung
  - Einfluss auf Zelladhäsion und Migration
  - Wechselseitige Signale und Feedback-Schleifen
- Therapeutische Implikationen



## 1. Minocyclin

1. Wirkmechanismus: Begrenzt die Produktion proinflammatorischer Zytokine.
2. Timing: Wirksam, wenn in einem frühen Stadium der Erkrankung verabreicht.

## 2. Valproinsäure

1. Wirkmechanismus: Breit wirksamer HDAC-Inhibitor, der die Produktion proinflammatorischer Zytokine und Chemokine begrenzt.

## 3. Strahlenbehandlung

1. Wirkmechanismus: Hochdosis- $\gamma$ -Bestrahlung führt zu tiefgreifendem Neuroschutz.
2. Timing: Stark zeit- und kontextabhängig.

## 4. NLY01

1. Wirkmechanismus: GLP-1-Rezeptoragonist mit schützenden Effekten auf Astrozyten und retinale Ganglienzellen..

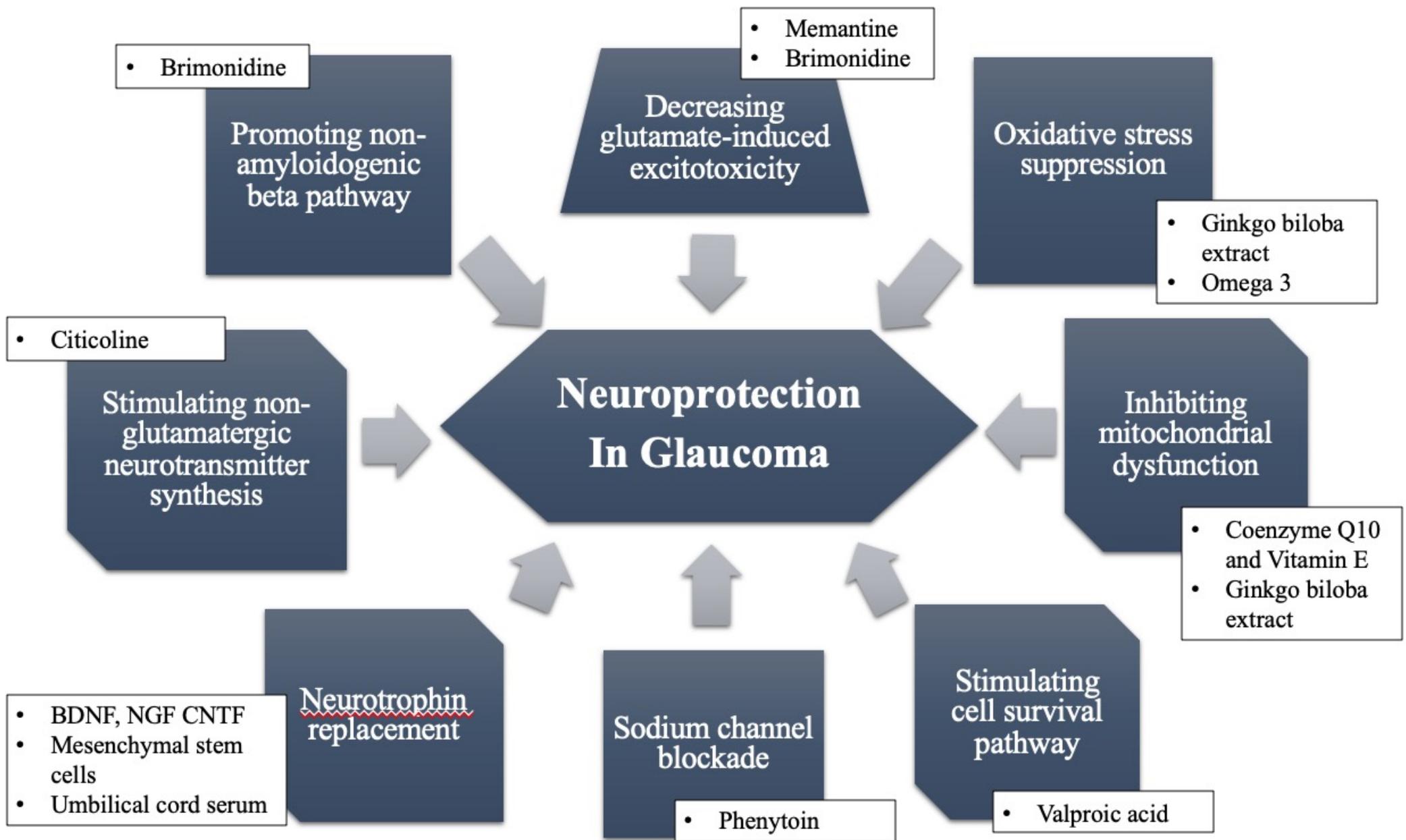
## 5. Genetische Deletion

1. Wirkmechanismus: Deletion von Tnf (TNF- $\alpha$ ), Il1a (IL-1 $\alpha$ ), und C1qa verbessert das Überleben der retinalen Ganglienzellen.

## 6. Pharmakologische Blockade des Monozyteneintritts

1. Wirkmechanismus: Tiefgreifend neuroprotektiv.





## References

---

- Allison, K., D. Patel, and O. Alabi. 2020. 'Epidemiology of Glaucoma: The Past, Present, and Predictions for the Future', *Cureus*, 12: e11686.
- Baden, T., P. Berens, K. Franke, M. Roman Roson, M. Bethge, and T. Euler. 2016. 'The functional diversity of retinal ganglion cells in the mouse', *Nature*, 529: 345-50.
- Bar-Tana, J. 2023. 'mTORC1 syndrome (TorS): unified paradigm for diabetes/metabolic syndrome', *Trends Endocrinol Metab*, 34: 135-45.
- Calkins, D. J., and P. J. Horner. 2012. 'The cell and molecular biology of glaucoma: axonopathy and the brain', *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 53: 2482-4.
- Catania, C., E. Binder, and D. Cota. 2011. 'mTORC1 signaling in energy balance and metabolic disease', *Int J Obes (Lond)*, 35: 751-61.
- Dada, T., S. Verma, M. Gagrani, S. Bhartiya, N. Chauhan, K. Satpute, and N. Sharma. 2022. 'Ocular and Systemic Factors Associated with Glaucoma', *J Curr Glaucoma Pract*, 16: 179-91.
- Dias, M. S., X. Luo, V. T. Ribas, H. Petrs-Silva, and J. C. Koch. 2022. 'The Role of Axonal Transport in Glaucoma', *Int J Mol Sci*, 23.
- Fang, Clarissa E. H., Li Guo, Daniel Hill, Timothy E. Yap, and M. Francesca Cordeiro. 2020. 'Neuroprotective Strategies in Glaucoma - Translation to Clinical Trials', *OBM Neurobiology*, 4: 1-17.
- Garcia-Bermudez, M. Y., K. K. Freude, Z. A. Mouhammad, P. van Wijngaarden, K. K. Martin, and M. Kolko. 2021. 'Glial Cells in Glaucoma: Friends, Foes, and Potential Therapeutic Targets', *Front Neurol*, 12: 624983.
- Kim, U. S., O. A. Mahroo, J. D. Mollon, and P. Yu-Wai-Man. 2021. 'Retinal Ganglion Cells-Diversity of Cell Types and Clinical Relevance', *Front Neurol*, 12: 661938.
- Lin, Y., B. Jiang, Y. Cai, W. Luo, X. Zhu, Q. Lin, M. Tang, X. Li, and L. Xie. 2023. 'The Global Burden of Glaucoma: Findings from the Global Burden of Disease 2019 Study and Predictions by Bayesian Age-Period-Cohort Analysis', *J Clin Med*, 12.
- Liu, Y., X. Shen, Y. Zhang, X. Zheng, C. Cepeda, Y. Wang, S. Duan, and X. Tong. 2023. 'Interactions of glial cells with neuronal synapses, from astrocytes to microglia and oligodendrocyte lineage cells', *Glia*, 71: 1383-401.
- Reichenbach, A., and A. Bringmann. 2013. 'New functions of Muller cells', *Glia*, 61: 651-78.
- Storgaard, L., T. L. Tran, J. C. Freiberg, A. S. Hauser, and M. Kolko. 2021. 'Glaucoma Clinical Research: Trends in Treatment Strategies and Drug Development', *Front Med (Lausanne)*, 8: 733080.
- Strachan, E. L., D. Mac White-Begg, J. Crean, A. L. Reynolds, B. N. Kennedy, and N. C. O'Sullivan. 2021. 'The Role of Mitochondria in Optic Atrophy With Autosomal Inheritance', *Front Neurosci*, 15: 784987.



---

**??? Fragen ???**



---

**Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!**

