

# Alternative Therapieansätze im Glaukommanagement – Fakten und Mythen

Anselm G. M. Jünemann

Nach einer kurzen Darlegung wesentlicher Grundlagen der Glaukompathogenese geht der folgende Beitrag auf einige ausgewählte alternative Therapieansätze ein. Ziel ist es, auf dem Boden der Fakten die Mythen abzugrenzen. Aus der Vielzahl der in Diskussion befindlichen Ansätze kann an dieser Stelle der Fokus nur auf einige wenige gelegt werden.

Die multifaktorielle Ätiologie der neurodegenerativen Glaukomerkrankung ist bis heute im Detail nicht geklärt. Als derzeit einzigem Evidenz-basierten modifizierbaren Risikofaktor für die Entstehung sowie die Progression der glaukomatösen Optikusatrophie steht die medikamentöse und chirurgische Senkung des intraokularen Drucks (IOD) im Zentrum des therapeutischen Glaukom-Managements.

Zwar konnte in großen randomisierten Studien ein therapeutischer Nutzen der IOD-Senkung nachgewiesen werden [1, 2, 3-7], jedoch konnte der neuronale Zelltod bislang nicht verhindert, sondern nur verlangsamt werden [8, 9]. Daher kann trotz Einhalten des Zieldruckniveaus die Erkrankung langsam fortschreiten [10]. Es spielen somit mehrere, bislang noch nicht beeinflusste Faktoren in der Pathogenese sowie der Progression der Glaukomerkrankung eine wichtige Rolle. Zu den zahlreichen Mechanismen, die eine Rolle bei der Apoptose der retinalen Ganglienzellen spielen können, zählen oxidativer Stress [11], endotheliale Dysfunktion [12], mitochondriale Dysfunktion [12], Hypoxie [13] Exzitotoxizität [14], gliale Dysfunktion, gestörter axonaler Transport [15], entzündliche Reaktionen [16] und eine autoimmune Dysregulation [17].

## Pathogenetische Mechanismen der Glaukomerkrankung

### Endotheliale Dysfunktion und vaskuläre Dysregulation stellen ein Kontinuum dar

Der Nachweis einer vaskulären Dysregulation mit Vasospasmen beziehungsweise gestörter Autoregulation bei Offenwinkelglaukomen [18] weist darauf hin, dass der endotheliale Dysfunktion möglicherweise eine zentrale Rolle in der Pathogenese der glaukomatösen Optikusatrophie zukommt. Intakte vaskuläre Endothelzellen sind eine der Schlüsseldeterminanten, welche die vaskuläre Homöostase kontrollieren. Auch bei morphologisch normalen Gefäßen ohne strukturelle Erkrankung führen funktionelle Veränderungen der Gefäßendothelien zu einer reduzierten Freisetzung bzw. Bioverfügbarkeit von Vasodilatoren [19] und so zu einer vaskulären Dysregulation.

Die endotheliale Dysfunktion ist charakterisiert durch eine verminderte vaskuläre Bioverfügbarkeit von Nitritoxid (NO) und Prostazyklin sowie durch eine erhöhte Bildung reaktiver Sauerstoffspezies oder erhöhter Empfindlichkeit der Gefäßwand gegenüber Vasokonstriktoren, wie Angiotensin II

und Endothelin [20]. Die Ursache einer verminderten Reaktion auf Endothel-abhängige Dilatoren ist in erster Linie auf die vermehrte Bildung reaktiver Sauerstoffspezies zurückzuführen. Freie Radikale metabolisieren das vasodilatatorisch wirksame NO und führen damit zu einer verminderten vaskulären NO-Bioverfügbarkeit. Die Folge sind vermehrte Aggregation von Blutplättchen und damit auch Freisetzung von vaso-konstriktorisch wirksamen Substanzen, eine vermehrte Expression von Adhäsionsmolekülen in Endothelzellen sowie eine vermehrte Proliferation von glatten Muskelzellen und damit eine Initiierung bzw. Beschleunigung des atherosklerotischen Prozesses [20]. Ein weiterer Hinweis auf die Bedeutung der endothelialen Dysfunktion bei den alters-assoziierten Erkrankungen ist der altersbezogene Zellverlust der vaskulären Endothelzellen. Dieser Prozess ist bei Vorhandensein kardiovaskulärer Risikofaktoren und damit verbundenem erhöhtem oxidativem Stress gesteigert.

### Eine endotheliale Dysfunktion kann unterschiedlich stark ausgeprägt sein

Die Ausprägung der endothelialen Dysfunktion hängt neben der genetischen Disposition von dem



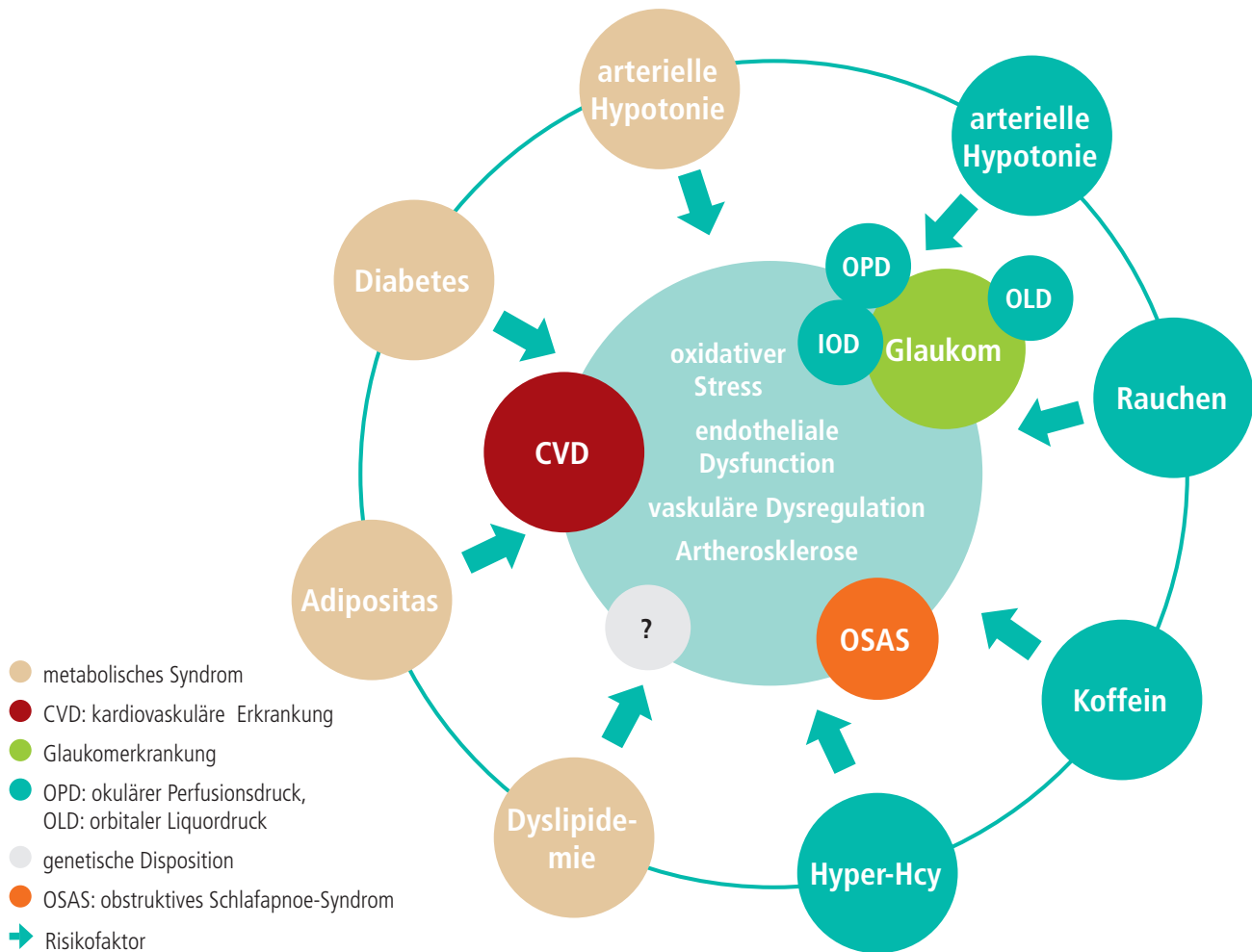


Abbildung 1: Die Risikofaktoren für eine endotheliale Dysfunktion

Quelle: Jünemann

Vorhandensein kardiovaskulärer Risikofaktoren ab (► Abb. 1). So führen die klassischen Risikofaktoren, arterielle Hypertonie [21], Hypercholesterinämie [22], familiäre Disposition [23], Diabetes mellitus [24] und chronisches Rauchen [25] zu einer endothelialen Dysfunktion. Dabei haben die Risikofaktoren exponentiell negative Effekte auf die Endothelfunktion. Die Kombination von mehreren Risikofaktoren (z. B. Hypercholesterinämie und Rauchen) führt zu einer ausgeprägten Verschlechterung der Endothelzellularfunktion [26]. Insofern kann eine zusätzlich bestehende Dyslipidämie bei Glaukomen die Endothelzellularfunktion weiter beeinträchtigen [27].

### Oxidativer Stress und Mitochondrienfunktion spielen eine Schlüsselrolle

Oxidativer Stress, ein Begriff, der erstmals vom deutschen Mediziner und Biochemiker Helmut Sies 1985 eingeführt wurde, stellt einen physiologischen Adaptationsprozess zum Schutze biologischer Systeme dar. Beim oxidativen Stress muss zwischen dem physiologischen Eustress und einem pathologischen Dysstress unterschieden werden. Oxidativer Dysstress stellt einen Gesundheitsrisikofaktor dar, der mit frühem Altern und altersassoziierten Krankheiten wie der Glaukomerkrankung assoziiert ist. Hierbei ist die Frage nach der Henne und dem Ei viel-

fach noch nicht abschließend geklärt.

Im Gegensatz zum „adrenergen Stress“ steht der oxidative Stress unter der Kontrolle des sogenannten Redox-Systems. Die Familie der Antioxidantien umfasst eine Anzahl von Enzymen (Superoxid Dismutase SOD, Katalase, Peroxidase, Thioredoxine) und exogene Faktoren (Vitamine und Vitamin-ähnliche Antioxidantien wie Polyphenole, Spurenelemente) [28]. Neurone sind unter anderem auf Grund des vor allem aeroben Stoffwechsels mit hoher Mitochondrien-Aktivität und somit einer ausgeprägten Generierung von Sauerstoffradikalen (ROS, Reactive Oxidative Species) beson-

ders anfällig für oxidativen Stress. Die Rolle der mitochondrialen Dysfunktion in der Pathogenese der Glaukomerkrankung ist inzwischen in zahlreichen großen Studien belegt [29].

Auch die für die Glaukomerkrankung typische reaktive Mikroglia (Astrozyten) ist mit einer verstärkten ROS-Bildung assoziiert. Der Circulus vitiosus aus ROS-Produktion, ROS-bedingter Aktivierung von NF $\kappa$ B, subsequenter Aktivierung von NADPH-Oxidase und nachfolgender ROS-Produktion ist in die Pathogenese der Glaukomerkrankung eingebunden.

### Die Glaukopathogenese bietet Ansätze für IOD-unabhängige adjuvante Therapien

Auf dem Boden dieser Ausführungen liegt es nahe, neben der Augeninnendrucksenkung das Augenmerk auf adjuvante Therapieansätze zu richten, welche in die Homöostase von oxidativem Status und Endothelzellfunktion eingreifen können.

## Cannabis

### Das Recht auf Rausch ist bisher nicht die Lösung

Allein die Aussicht auf Heilung oder Linderung einer Erkrankung sollte entscheidend sein, ob eine Therapiemethode rechtlich zulässig und auch erstattungsfähig durch die gesetzlichen Krankenkassen ist. So liest sich eine Begründung in der Drucksache 18/10902 der Beschlussempfehlung und Bericht des Ausschusses für Gesundheit zum Erwerb von Cannabis zur medizinischen Anwendung (getrocknete Cannabisblüten und Cannabisextrakte) aus der Apotheke. Und so hat der Bun-

destag am 19. Januar 2017 einstimmig einen Gesetzentwurf der Bundesregierung zur Änderung betäubungsmittelrechtlicher Vorschriften angenommen, wonach künftig schwerkranke Patienten auf Kosten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) auch mit hochwertigen Cannabis-Arzneimitteln versorgt werden können. Wie ideologischer Diskurs eine sinnvolle Anwendung von Cannabis bisher verzögert oder verhindert hat, so scheint dieser nun den Gesetzgeber ganz nach dem Motto „in ebriate sanitas“ beflügelt zu haben.

Für den Einsatz Cannabinoid-haltiger Zubereitungen ( $\Delta$ 9-Tetrahydrocannabinol, THC und Cannabidiol, CBD) fehlt es jedoch nach wie vor vielfach an Evidenz. Aber (Der Medizinalhanf überschätzt, Joachim Müller-Jung, FAZ 18.1.2017) nach Auffassung der amerikanischen Nationalen Wissenschaftsakademie wird der medizinische Nutzen von Cannabis und künstlich hergestellten Cannabinoiden überschätzt. So weist der auf der Auswertung von knapp 107.000 wissenschaftlichen Publikationen beruhende Bericht „The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research (2017)“ auf die enormen Forschungslücken hinsichtlich Nutzen und Nebenwirkungen von Cannabis sativa hin. Es liegen nur für wenige Cannabinoide ( $\Delta$ 9-Tetrahydrocannabinol, THC und Cannabidiol, CBD) qualitativ akzeptable Studien vor, aus denen sich zuverlässige Wirkprofile ableiten lassen [30].

Bevor das „Recht auf medizinischen Rausch“ in der ophthalmologischen Welt überhaupt angekommen ist, mangelte es hierzu

schon vorher nicht an warnenden Stimmen. So warnt Joachim Müller-Jung in der FAZ vom 10.3.2017, dass ein Rausch selten allein komme und Vivek Murphy, Leiter des amerikanischen Gesundheitsdienstes, forderte das Ende der Opioid-Epidemie. Denn die Verschreibungswelle hat in den Vereinigten Staaten zu zwei Millionen Süchtigen und zwölf Millionen Missbrauchsfällen aufgrund eigenmächtiger Verlängerung und Weitergabe an Freunde, Familienmitglieder und Bekannte in der Schmerztherapie geführt. Erfolgte die Verschreibung von Opioiden bisher von Spezialisten zur Behandlung von Schwerverletzten oder todkranken Krebspatienten auf Palliativstationen, so erfolgt sie nun von Hausärzten, Zahnärzten und Psychiatern. Die Aussicht auf Linderung wurde mit Kosten des Opioid-Missbrauchs in den USA im Jahr 2016 von geschätzten 80 Milliarden Dollar erkaufte.

### Cannabis kann prinzipiell den IOD senken – aber nur sehr kurz

Hinsichtlich des Endocannabinoidsystems (ECS) des Auges sowie der Anwendung von Cannabis im Hinblick auf die Glaukomerkrankung ist unser Wissen allenfalls lückenhaft. Bisher wurde nur eine Studie publiziert, welche die Endocannabinoidspiegel bei Patienten mit Glaukomen untersucht hat. Die Endocannabinoide (2-AG/PEA) waren im Ziliarkörper reduziert. THC senkt den IOD durch Wirkung am CB1-Rezeptor im Ziliarkörper. Bei oraler und intravenöser Gabe sowie beim Rauchen kann der IOD um ca. 25 % bei etwa 60-65 % der Patienten gesenkt werden. Die IOD-Senkung hält jedoch nur 3-4 Stunden an. Das Ausmaß, nicht jedoch die Dauer der IOD-Senkung scheint

dosisabhängig zu sein. Bei lokaler Applikation fällt der IOD-senkende Effekt geringer aus. Ein Blutdruck-senkender Effekt von Cannabis kann ggf. den okulären Perfusionsdruck verringern und sich so negativ auf die glaukomatöse Optikusatrophie auswirken. Auf der anderen Seite soll Cannabis auch eine direkt neuroprotektive Wirkung an den retinalen Ganglienzellen haben.

### Die Nebenwirkungen bei Cannabis dürfen nicht aus dem Auge verloren werden

Sowohl Cannabis-Missbrauch als auch Cannabis-Abhängigkeit kann zum klinischen Bild der Cannabis Use Disorder (CUD) führen. Langjährige und tägliche Cannabiseinnahme weist ein hohes Sucht-/Missbrauchspotential auf. Dieses kann bei täglicher Einnahme bei bis zu jedem Zweiten eintreten. Da Glaukompatienten für eine anhaltende IOD-Senkung 6-8 mal täglich Cannabis zuführen müssten, ist das Risiko für eine Cannabisabhängigkeit bei der chronischen Glaukomerkrankung sehr hoch. Ein weiteres Problem der chronischen Einnahme stellt die Tachyphylaxie mit fortschreitender Abnahme des IOD-senkenden Effekts dar. Das abrupte Absetzen von Cannabis kann beim Cannabis-abhängigen Glaukompatienten zum sogenannten Cannabis Withdrawal Syndrome (CWS) mit Reizbarkeit, Schlafstörungen, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Angststörung, Depression, Ruhelosigkeit und abdominalen Schmerzen führen.

Da die bisherige medikamentöse und chirurgische Therapie der Cannabis-Therapie im Sinne der anhaltenden IOD-Senkung überlegen ist, gleichzeitig die notwendige tägliche Cannabisdosis für ei-

ne effektive IOD-Senkung ein sehr hohes Risiko einer Cannabis-Abhängigkeit mit Entwicklung einer CUD mit körperlichem und mentalem Schaden des Patienten birgt, ist allenfalls ein möglicher Einsatz von Cannabis im Endstadium der Glaukomerkrankung nach Ausschöpfung der medikamentösen und operativen Glaukomtherapie denkbar. Diese Therapie gehört dann jedoch in die Hände spezialisierter Glaukomezentren. Denn es ist noch viel Forschung notwendig, bevor Cannabis sativa als eine effektive und sichere Therapieoption bei Glaukomen gelten kann.

### Der Joint fürs Auge – Cannabis-haltige Augentropfen

Eine Lösung kann in Cannabis-haltigen Augentropfen bestehen. Die Arbeitsgruppe um Philipp Steven von der Universitätsaugenklinik Köln entwickelt zusammen mit einem Heidelberger Pharmaunternehmen Tetrahydrocannabinol-haltige Augentropfen zur Behandlung von Patienten mit schmerzhaftem trockenem Auge. Die schlechte Wasserlöslichkeit der Cannabinoide erschwert die Herstellung von Cannabis-haltigen Augentropfen.

Der „Joint fürs Auge“ kann somit eine duale Therapie darstellen, zum einen für die Neurodegeneration, zum anderen für das mit einer Glaukomerkrankung assoziierte trockene Auge. Das ist insbesondere von Bedeutung, als die wechselseitigen Veränderungen der Augenoberfläche durch das trockene Auge und die antiglaukomatösen Augentropfen die okulären und periokulären klinischen Befunde verstärken und so die Adhärenz und Persistenz zur medikamentösen Glaukomtherapie reduzieren können. Darüber hinaus be-

einflussen die Augenoberflächenveränderungen bei trockenem Auge die Glaukomdiagnostik, insbesondere die Augeninnendruckmessung mit der Goldmann Applanationstonometrie und die Perimetrie. Und zu guter Letzt reduzieren die inflammatorischen Veränderungen des konjunktivalen und subkonjunktivalen Gewebes, verstärkt durch den Einfluss von Benzalkoniumchlorid, den Operationserfolg nach filtrierender Glaukomchirurgie.

### Ginkgo biloba

#### Ginkgo biloba hat neuroprotektive, durchblutungsfördernde und antioxidative Wirkung

Der Blätterextrakt des Ginkgo biloba (GBE) wird seit 3.000 Jahren AC in der traditionellen chinesischen Medizin verwendet [31]. In der Evidenz-basierten Medizin ist GBE indiziert bei der Therapie von kognitiven Störungen und Demenz [32] sowie altersassoziierten Erkrankungen wie vaskulären Erkrankungen, Tinnitus, Asthma und erektiler Dysfunktion. Da die Glaukomerkrankung und Alzheimer-Demenz zahlreiche Gemeinsamkeiten aufweisen [33], ist GBE auch bei Behandlung der glaukomatösen Optikneuropathie angewandt worden. Die Wirkmechanismen von GBE können prinzipiell zu der Behandlung von IOD-unabhängigen Risikofaktoren genutzt werden [34]. Denn die wesentlichen Wirkstoffe des GBE sind die Flavonoide (Quercetin und Rutin) und Terpene (Bilobalid und Ginkgolide) [35, 36] mit neuroprotektiver, durchblutungsfördernder und antioxidativer Wirkung. So kann GBE durch Hemmung der Glutamatfreisetzung neuroprotektiv bei der glaukomatösen Optikusatrophie wirken [37], durch Reduzierung der Blutviskosität den Blutfluss



CME

verbessern und durch Hemmung der Lipidperoxidation das vaskuläre Endothel vor einem ROS-Schaden schützen [38].

In einer randomisierten, prospektiven, doppel-blinden Cross-over-Studie verbesserte orales GBE bei Normalprobanden den okulären Blutfluss ohne Einfluss auf Blutdruck, Herzfrequenz und IOD [39]. Bei Patienten mit Normaldruckglaukom führte orales GBE zu einer Verbesserung der Gesichtsfeldbefunde [40]. Dieser Effekt konnte in einer Studie mit chinesischen Patienten mit Normaldruckglaukom nicht bestätigt werden [41]. Die kleine Fallzahl und kurze Verlaufsbeobachtung limitieren jedoch die Aussagekraft dieser Studien.

### GBE sollte nicht bei einer Therapie mit Antikoagulantien gegeben werden

GBE hat ein gutes Sicherheitsprofil [42]. Es kann zu Magen-Darm-Beschwerden, Kopfschmerzen und allergischem Juckreiz kommen. GBE sollte jedoch nicht bei Patienten mit Antikoagulantientherapie gegeben werden [43], da es ein starker Inhibitor des platelet-activating Factor (PAF) [44, 45] ist und mit Antikoagulantien und Thrombozytenaggregationshemmern interagiert [46]. Unter GBE sind subarachnoidale [47, 48] und subdurale [49] Spontanblutungen sowie Hyphämata [50] beschrieben. Daher sollte GBE vor (Augen-)Operationen pausiert werden. Gegebenenfalls kann nach Rücksprache mit dem behandelnden Allgemein- oder Hausarzt eine ASS-Therapie durch GBE ersetzt werden.

Trotz widersprüchlicher klinischen Studien hinsichtlich eines neuroprotektiven Effekts kann GBE als adjuvante Therapie über lange

Jahre verschrieben werden und ist unter Glaukomspezialisten auch gängige Praxis [51]. Orales GBE ist mit 120 mg täglich effektiv und sicher [42].

## Citicolin

### Citicolin hat neuroprotektive und neuroregenerative Eigenschaften

Citicolin, auch CDP-Cholin, CDPCho oder Cytidin-5'-Diphosphocholin genannt, ist ein Vorläufer des Neurotransmitters Acetylcholin und anderer neuronaler Zellmembrankomponenten wie Phosphatidylcholin und Sphingomyelin. Es ist eine sogenannte nootrope Substanz, d. h. ein zentrales Stimulans („Gehirndoping-Mittel“) und zählt zu den oralen Nahrungsergänzungsmitteln [52]. Citicolin spielt eine wichtige Rolle in der Biosynthese der Phospholipide und ihrer Vorläufer wie Phosphatidylcholin [53]. Aufgrund der hohen Umsatzrate benötigen Zellmembranen eine ununterbrochene Zufuhr von Phospholipiden und der Citicolinmetabolismus stellt einen limitierenden Schritt in diesem Prozess dar [54].

Citicolin hat zahlreiche positive Effekte auf die neuronale Funktion. So reduziert Citicolin die Glutamata excitotoxizität [55] und oxidativen Stress [56], steigert Neurotrophinspiegel, verbessert den axonalen Transport [57], steigert die Mitochondrienfunktion einschließlich der Cardiolipinsynthese [58] und stellt die Zellmembranintegrität wieder her [59]. Die axonale und mitochondriale Zellmembranintegrität spielt eine zentrale Rolle in der Neurodegeneration. Citicolin ist somit aufgrund neuroprotektiver und neuroregenerativer Eigenschaften ein möglicher Kandidat für die Glaukomtherapie.

### Citicolin hat einen positiven Effekt auf die vordere und hintere Sehbahn

Citicolin stimuliert das dopaminerge System in der Sehbahn einschließlich retinaler und postretinaler Strukturen [60] und kann zu einer Verbesserung von der Sehschärfe, visuell evozierten Potentialen (VEP), Kontrastsensitivität und Okklusionstherapie bei Amblyopie führen [61]. In zahlreichen in vitro und in vivo Studien einschließlich retinaler Zellkulturen, experimenteller Tiermodelle und klinischen Studien konnte der positive Effekt von Citicolin auf die glaukomatöse Neurodegeneration gezeigt werden. So zeigte sich unter 500 mg oralem Citicolin 2 x / Tag (ca. 14 mg / kg Körpergewicht / Tag) bei Glaukompatienten eine signifikante Verbesserung der visuell evozierten Potentiale [62]. Zwei weitere randomisierte Placebo-kontrollierte Studien konnten bei intramuskulärer Injektion eine signifikante Verbesserung von VEP und Muster-ERG nachweisen [63, 64]. Interessanterweise hielt dieser Effekt nach der Auswaschphase über die Nachbeobachtungszeit von 8 Jahren an. Citicolin scheint somit nicht nur zu einer Verbesserung der retinalen, sondern auch der kortikalen bioelektrischen Antworten bei Glaukompatienten zu führen. Dies ist insofern von großer Bedeutung, als die Glaukomerkrankung auch mit einer transsynaptischen Degeneration postretinaler Strukturen entlang der zentralen Sehbahn verbunden ist [65].

### Als Nahrungsergänzungsmittel ist Citicolin im Prinzip frei von Nebenwirkungen

Citicolin wird nach oraler oder parenteraler Aufnahme inner-

halb von Minuten zu Pyrimidin und Cholinderivaten, zwei wichtigen bioaktiven und natürlich vorkommenden Substanzen, metabolisiert [59]. Die Einnahme von Citicolin ist somit im Prinzip frei von Nebenwirkungen, auch wenn vereinzelt milde Verdauungsstörungen beschrieben worden sind. Die therapeutische Dosis von Citicolin beträgt 500-2000 mg / Tag oder 7-29 mg / kg Körpergewicht pro Tag [59]. Auf dem Boden des derzeitigen Kenntnisstands kann Citicolin als adjuvante neuroprotektive und neuroregenerative Therapie empfohlen werden.

## Senkung des Homocystein-Serumspiegels

### Der „Steckbrief“ des Homocysteins passt zur Glaukom-Erkrankung

Der „Steckbrief“ des Homocysteins (Hcy) – Interaktion mit extrazellulärer Matrix, vasotoxische und apoptotische Wirkung auf Neurone – legt nahe, eine mögliche Rolle bei der Glaukomerkrankung zu untersuchen. Homocystein kann ein „Missing Link“ in der Pathogenese und Progression der glaukomatösen Optikusatrophie und der damit verbundenen Stoffwechselprozesse darstellen [66].

In tierexperimentellen Studien kann Hcy dosisabhängig Trabekelmaschenwerkszellen via oxidativen Stress [67] schädigen und eine Apoptose retinaler Ganglienzellen induzieren [68]. In eigenen Untersuchungen hat Hcy Dosisabhängig zu Migration und gesteigerter metabolischer Aktivität von prälaminaeren Astrozyten im Sinne von für die Glaukomerkrankung typischen reaktiven Astrozyten [69] geführt.

### Wie beim IOD jeder mmHg kann beim Homocystein jedes $\mu\text{mol/l}$ zählen

Der Referenzbereich für Gesamthomocystein beträgt 5-10  $\mu\text{mol/l}$  (Nüchternplasmaspiegel) [70]. In Populationen ohne Nachweis eines nutritiven Defizits (Vitaminmangel, Fehlernährung) wurde jedoch ein Referenzintervall zwischen 4,9-11,7  $\mu\text{mol/l}$  ermittelt [71]. Schon eine milde Hyperhomocysteinämie mit Werten über 12  $\mu\text{mol/l}$  kann als Risikofaktor von Bedeutung sein. So steigt bei kardiovaskulären Erkrankungen mit einer Erhöhung des Plasma-Homocysteinspiegels um 4-5  $\mu\text{mol/l}$  das kardiovaskuläre Risiko zwischen 32 % und 60 % an [72].

### Die Glaukomerkrankung kann mit einer Hyper-Homocysteinämie einhergehen

In zahlreichen Studien wurde im Plasma bei primärem Offenwinkelglaukom (POWG) sowie bei sekundärem Offenwinkelglaukom bei Pseudoexfoliations-Syndrom (PEXG) [73-75] ein erhöhter Homocysteinspiegel nachgewiesen. Die Ergebnisse zweier Metaanalysen ergaben, dass sowohl das POWG [76] als auch das PEXG [77] mit einer Hyperhomocysteinämie assoziiert sind. Beim Normaldruckglaukom (NDG) konnte nur in einer Studie ein erhöhter Homocysteinspiegel nachgewiesen werden [78]. Auch in einer aktuellen Metaanalyse konnte kein Zusammenhang zwischen NDG und erhöhten Homocysteinspiegeln gefunden werden [79].

### Hyper-Hcy im Kammerwasser und Tränenflüssigkeit bei POWG und PEXG

Den Analysen von Kammerwasser und Tränenflüssigkeit kommt auf-

grund ihres direkten Kontaktes zu dem Zielgewebe eine besondere Bedeutung zu. Sowohl beim POWG als auch beim PEXG fanden sich erhöhte Hcy-Spiegel im Kammerwasser [80, 81] und in der Tränenflüssigkeit [75, 82]. Möglicherweise spielt Homocystein eine Rolle bei den mit dem PEX-Syndrom assoziierten Veränderungen der Augenoberfläche einschließlich des trockenen Auges. Auch beim POWG war der Homocysteinspiegel in der Tränenflüssigkeit bei Vorliegen einer Sicca signifikant höher [75].

### Klinische Relevanz einer Hyper-Homocysteinämie bei Glaukom-Erkrankung

Es stellt sich nun die Frage, ob die nachgewiesenen mittleren Homocysteinspiegel und die Prävalenzen der Hyperhomocysteinämie, auch wenn sie im Vergleich zu den Kontrollgruppen signifikant sind, klinisch relevant sind. Bisher konnte gezeigt werden, dass bei höheren Homocysteinspiegeln häufiger Defekte der retinalen Nervenfaserschicht vorlagen [83]. Verlaufsstudien im Sinne einer höheren Progressionsrate in Abhängigkeit vom Homocysteinspiegel liegen bisher jedoch nicht vor.

### Therapeutische Optionen zur Senkung des Homocysteinspiegels

Die Supplementierung mit Folsäure, Vitamin B12 und Vitamin B6 zur Reduzierung des Homocysteinspiegels ist in zahlreichen Studien untersucht worden. In nationalen prospektiven Kohortenstudie NHANES mit einem Verlauf über 20 Jahre waren zwar die Homocystein-Spiegel nicht bestimmt worden, aber die Nahrungsergänzung mit Folat war mit einem signifikant reduzierten Risiko für ein PEXG verbunden [84]. Da eine Vitamin-Supplementation eine

kosteneffiziente Therapie unter Vermeidung von Nebenwirkungen darstellt, kann jedoch auch zu diesem Zeitpunkt auf dem Boden der derzeitigen Datenlage bei therapierefraktärer Glaukomerkrankung eine Senkung des Hcy-Spiegels in Erwägung gezogen werden.

## Akupunktur

### Akupunktur kann einen kurzfristigen Effekt auf den IOD haben

Der Effekt von Akupunktur auf das Auge ist bisher in Tiermodellen und klinischen Studien mit kleinen Fallzahlen untersucht worden. In diesen Studien wurde eine Senkung des IOD [85-91] und eine Verbesserung der zentralen Sehschärfe bzw. des Gesichtsfeldes beobachtet. Unterschiedliches Studiendesign und Akupunkturtechnik, letztere im Hinblick auf die Lokalisation der Akupunktur-Punkte sowie Intensität, Dauer und Häufigkeit der Stimulation machen eine wissenschaftliche Bewertung jedoch schwierig. Ein weiteres Problem in der Bewertung von Akupunkturergebnissen sind der Placebo-Effekt und der nicht-spezifische Akupunkturerfolg. In einer prospektiven, randomisierten, doppelt-maskierten Cross-over-Studie führte eine Akupunktur mit Augenspezifischen Triggerpunkten 15 Minuten nach der ersten Behandlung zu einem leichten IOD-Anstieg. Der systolische Blutdruck zeigte einen leichten Abfall direkt nach der Akupunktur mit Augenspezifischen Triggerpunkten. Nach 12 Sitzungen zeigte sich kein Effekt mehr auf den IOD, während der Effekt auf den Blutdruck anhielt [92]. In einer anderen kleinen Fallserie fand sich 10 Minuten nach Akupunktur ein signifikanter Anstieg des pulsatilen okulären Blutflusses, während parapapillärer re-

tinaler Blutfluss, systemischer Blutdruck und IOD unverändert blieben [93]. Eine Cochrane Metaanalyse kommt zu dem Schluss, dass derzeit keine hinreichende Evidenz vorliegt, Akupunktur als adjuvante Therapie bei der Glaukomerkrankung zu empfehlen [94].

## Lebensstil

Nach Günter W. Maier und Manfred Kirchgeorg (Gabler Wirtschaftslexikon) ist Lebensstil eine „für eine Person oder eine Personengruppe kennzeichnende Kombination von Verhaltensweisen“. Ein Lebensstil kann soziokulturell, kulturell, individuell psychologisch oder medizinisch definiert werden. Im Hinblick auf die Gesundheit stellen sich Fragen nach Ernährung, Bewegung, Stressbewältigung oder Schlaf. Aber was bedeutet „gesund“ im Hinblick auf die Glaukomerkrankung? Welchen Beitrag kann die „Lebensstilmedizin“ zur Prävention und Therapie der Glaukomerkrankung bzw. ihrer Progression leisten? Welche Empfehlungen sind sinnvoll? Wie interdisziplinär mit Einbindung von Fachrichtungen wie Innere Medizin, Präventivmedizin, Biologie, Psychologie, Ernährungswissenschaften und Bewegungswissenschaften sollte heute das Glaukom-Management sein?

### Der Lebensstil kann bei der Glaukomerkrankung präventive Wirkung haben

Die vorliegende Literatur gibt hinreichende Evidenz, dass die Glaukomerkrankung zahlreiche Komorbiditäten aufweisen kann. Pache und Flammer formulierten diese pathogenetischen Zusammenhänge treffend als „A sick eye in a sick body“ [95]. Auch wenn sich zum Teil widersprechende Ergebnisse in der Litera-

tur finden, welche großteils auf methodischen Unterschieden in den Assoziationsstudien beruhen [27], so sind es vor allem zum metabolischen Syndrom zählende kardiovaskuläre Erkrankungen, welche wie die Glaukomerkrankung durch eine endotheliale Dysfunktion charakterisiert sind. Stellvertretend für die zahlreichen Studien sei an dieser Stelle nur die Studie von Erb und Wiederholt zitiert, die bei 13.506 Patienten mit Offenwinkelglaukom und 6.201 Kontrollen eine hochsignifikante Assoziation zwischen Hypercholesterinämie, arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus, Claudicatio intermittens und Gedächtnisstörungen und der Glaukomerkrankung nachweisen konnten [96].

Die Assoziation der Glaukomerkrankung mit diesen Systemerkrankungen eröffnet Möglichkeiten der Prävention wie bei den kardiovaskulären Erkrankungen. Bei diesen können die meisten der Risikofaktoren primär durch eine Änderung des Lebensstils, wie Gewichtsreduktion, Modifizierungen der Ernährung und gesteigerte körperliche Aktivität, behandelt, d.h. weitestgehend neutralisiert werden. So konnte durch Therapie der assoziierten Risikofaktoren die Inzidenz der koronaren Herzerkrankung um 80 % [97] und ihre Mortalität in den letzten 20 Jahren um mehr als 50 % reduziert werden [98]. Ein sogenannter gesunder Lebensstil kann das Risiko für Diabetes um 90 %, für Herzinfarkt und Schlaganfall um 75 % und für Darmkrebs um 60 % senken [99].

### Ungesättigte Fettsäuren können den Glaukomverlauf beeinflussen

Die zu den ungesättigten Fettsäuren (PUFA = Poly Unsaturated

Fatty Acids) zählenden Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren sind essentielle Nahrungsbestandteile und durch ihren vorwiegenden Einbau in Phospholipide wichtige strukturelle Bestandteile von Zellmembranen [100]. Über ihre Beeinflussung von Zellmembraneigenschaften wie Flüssigkeitstransport, Permeabilität, membran-assoziiierter Enzym- und Rezeptoraktivität [101] tragen sie wesentlich zur neuronalen Membranintegrität und Funktion bei und beeinflussen wichtige Hirnprozesse wie synaptische Plastizität, Neurogenese, Synaptogenese und Neuritenwachstum [100].

Es gibt mehrere Gründe, warum PUFA eine Rolle in der adjuvanten Glaukomtherapie spielen können. Omega-3-Fettsäuren haben einen protektiven Effekt auf die Endothelzellen [102,103] und können zu einer Verbesserung der Mikrozirkulation durch Reduzierung der Blutviskosität [105] aufgrund möglicherweise erhöhter Verformbarkeit der Erythrozyten [104] führen. Des Weiteren haben Omega-3-Fettsäuren anti-inflammatorische Eigenschaften, welche als therapeutisches Potential im Hinblick auf die inflammatorischen Aspekte der Glaukomerkrankung genutzt werden können. So sind unter anderem VEGF, Interleukine und Tumor-Nekrose-Faktor alpha (TNF $\alpha$ ) bei der Glaukomerkrankung hochreguliert, welche in das Remodelling der extrazellulären Matrix des Trabekelmaschenwerks involviert sind [106, 107]. So senkte die Einnahme von Omega-3-Fettsäuren den IOD bei gesunden Erwachsenen nach 3 Monaten signifikant um fast 1 mmHg ( $14.3 \pm 0.3$  auf  $13.6 \pm 0.3$  mmHg) [108]. Auch bei Patienten mit sekundärem Offenwinkelglaukom bei Pseudoexfoli-

ationssyndrom wurde der IOD nach 6 Monaten signifikant um fast 3 mmHg gesenkt bei gleichzeitiger signifikanter Zunahme der sogenannten antioxidativen Gesamtkapazität im Blut. Möglicherweise erfolgt die Beeinflussung des IOD über die Konzentration von endogenem Prostaglandin-F2 [109].

Auch wenn man aus der derzeitigen Datenlage folgern kann, dass Nahrungsfette einen Einfluss auf die Glaukomerkrankung haben können, so ist noch unklar, welche Komponenten einen positiven Effekt haben [110]. Bei einem Vergleich von Patienten mit OHT und POWG konnte in einem multivariaten Modell gezeigt werden, dass eine vermehrte Nahrungsaufnahme von Omega-3-Fettsäuren mit einem geringeren Glaukomrisiko assoziiert war [111]. Auch in einer kleinen Fall-Kontroll-Studie waren hohe Blutspiegel von Omega-3-Fettsäuren mit einem reduzierten POWG-Risiko verbunden [112]. Auch die Daten von mehr als 80 Millionen Teilnehmern des National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) von 2005-2008 weisen darauf hin, dass die tägliche Aufnahme von Omega-3-Fettsäuren das Glaukomrisiko signifikant reduziert [113]. Diese Wirkung der Omega-3-Fettsäuren, deren präventive Rolle bei kardiovaskulären Erkrankungen durch epidemiologische und randomisierte Studien etabliert ist, kann zum einen auf ihrem Effekt auf die endotheliale Funktion und Hämodynamik [114] beruhen. Zum anderen können neuroprotektive Mechanismen eine Rolle spielen. So sind eine hohe Nahrungsaufnahme bzw. hohe Blutspiegel von Omega-3-Fettsäuren mit einem reduzierten Risiko für den Morbus Alzheimer verbun-

den [115]. In einer großen epidemiologischen Studie konnte jedoch kein Zusammenhang zwischen der Nahrungsaufnahme von Omega-3-Fettsäuren und dem Glaukomrisiko gefunden werden [116]. Im Gegensatz dazu war ein höheres Verhältnis von Omega-3- / Omega-6-Fettsäuren mit einem höheren Glaukomrisiko assoziiert [116].

Auf dem Boden der derzeitigen Datenlage scheint die Nahrungsaufnahme von ungesättigten Fettsäuren, insbesondere Omega-3-Fettsäuren, sinnvoll zu sein. Eine eindeutige Empfehlung für eine spezifische Ernährung mit einzelnen Fettsäuren hinsichtlich der Glaukomerkrankung kann jedoch nicht gegeben werden. Allgemein kann bei der Ernährung auf die sogenannte antioxidative Kapazität von Lebensmitteln geachtet werden. Diese spiegelt sich in den ORAC (Oxygen Radical Absorbing Capacity)-Einheiten ( $\mu\text{molTE} / 100 \text{ g}$ ) wieder, wobei TE für Trolox Equivalent (Vitamin E Standard) steht. Dieser Wert kann um den Faktor  $<100$  differieren (Ananas 373, Backschokolade 49.926, Nutrition Data Laboratory, U.S. Department of Agriculture (USDA), [http://www.ars.usda.gov/nutrient\\_data](http://www.ars.usda.gov/nutrient_data)).

### Der positive Einfluss sportlicher Aktivität hat mehrere Väter

In einer rezenten Studie wurde unter Verwendung eines Beschleunigungsmessers gezeigt, dass sich Glaukompatienten weniger bewegen. Geringere körperliche Bewegung korrelierte hierbei mit dem Gesichtsfeldschaden [117]. Es bleibt offen, ob dabei der Gesichtsfeldschaden Folge oder Ursache war. Sportliche Aktivität kann aber bei der Glaukomerkrankung über verschiedene



Mechanismen einen positiven Effekt ausüben: Eine geringere sportliche Aktivität war mit einem niedrigeren okulären Perfusionsdruck korreliert [118]. Auch wenn sowohl arterielle Hypertonie [119, 120, 121], als auch Hypotonie als Risikofaktor für die Glaukomerkrankung beschrieben sind und eine klare und direkte Beziehung zwischen Blutdruckniveau und Glaukomschaden nicht etabliert ist [122], so ist ein niedriger okulärer Perfusionsdruck, als Resultante von IOD und Blutdruck, als Risikofaktor für Prävalenz, Inzidenz und Progression der Glaukomerkrankung in epidemiologischen Studien, wie der Barbados Eye Study [123], Proyecto VER [124], Egna Neumarkt [119] und EMGT [10], nachgewiesen worden.

Sportliche Aktivität reduziert darüber hinaus den IOD. Der IOD kann bis zu 6 mmHg bei Gesunden [125] und bis zu 13 mmHg bei Glaukompatienten [126] nach sportlichen Aktivitäten, wie Laufen oder Fahrradfahren, sinken. Der IOD steigt nach 20 bis 60 Minuten wieder auf das Ausgangsniveau an, wobei bei Glaukompatienten der Wiederanstieg bis zu 50 % verlängert sein kann [126]. Aber auch normale tägliche körperliche Bewegung, wie zügiges Gehen über 20 Minuten, führte zu einer Reduktion des IOD um etwa 1.5 mmHg, über 20 Minuten danach anhaltend [127].

Darüber hinaus hat sportliche Aktivität einen moderaten Effekt auf den Serumspiegel und die Funktion von HDL-Cholesterin [128]. Die derzeitige Datenlage bezüglich eines potentiellen Einflusses von Sport auf den okulären Perfusionsdruck, IOD und Lipidmetabolismus lässt einen positiven Einfluss auf die Glaukomerkrankung als möglich erscheinen.

### Nicht nur Alkohol kann aufgrund der Polyphenole eine protektive Wirkung haben

Epidemiologische Studien zum Alkoholkonsum und der Glaukomerkrankung haben zu inkonsistenten Ergebnissen geführt. Während es direkt nach der Alkoholaufnahme dosisabhängig zu einem transienten IOD-Abfall von 1-3 Stunden kommt [129], ist in Querschnittsstudien auch ein höherer IOD bei höherem Alkoholkonsum gefunden worden (Lit Kang). In einer großen, prospektiven Studie (Nurses' Health Study NHS mit 121.700 amerikanischen weiblichen Pflegekräften, Health Professionals Follow-Up Study HPFS mit 51.529 amerikanischen männlichen Gesundheitsexperten) fand sich kein Zusammenhang zwischen dem Glaukomrisiko und einem geringeren Alkoholkonsum (1-29 g Alkohol / Tag), während ein höherer Alkoholkonsum (>30 g / Tag) mit einem nicht signifikant reduzierten Glaukomrisiko einherging [129]. Diese Zusammenhänge waren unabhängig von der Art des Alkohols.

Aber treffen die Worte des deutschen Zeichners, Malers und Schriftstellers Wilhelm Busch „Rotwein ist für alte Knaben, eine von den besten Gaben“ aus „Abenteuer eines Junggesellen (Tobias Knopp)“ auch für den Glaukompatienten zu? Hinsichtlich des Junggesellen möglicherweise, da Ledige einen geringeren BMI aufweisen als Verheiratete (24.6 vs 26.3; Microzensus 2013, Fragen zur Gesundheit, DESTATIS 2013), hinsichtlich des Rotweins möglicherweise aufgrund seines Polyphenolgehalts.

Polyphenole sind organische Substanzen, die in Abhängigkeit von der Anzahl der Phenolringe in vier

Klassen unterteilt werden: einfache Phenolsäuren (z. B. Caffein, Vanillin), Stilbene (z. B. Resveratrol), Cumarine und Flavinoide. Alle Polyphenole weisen eine schlechte Bioverfügbarkeit aufgrund geringer intestinaler Absorption auf. Ihre antioxidative Wirkung beruht auf der Induktion endogener Antioxidantien durch Hemmung von NFκB und Synthese von Nuclear factor erythroid-2-related factor 2 (Nrf2) (57) sowie insbesondere der Reduktion mitochondrialer ROS-Spezies. Polyphenole können darüber hinaus auch die Gefäßreaktivität durch Aktivierung der endothelialen NO-Synthetase regulieren. Insofern können Schokolade, Tee und Rotwein aufgrund ihres Polyphenolgehalts einen positiven Effekt auf die Glaukomerkrankung haben. Von dem abendlichen Glas Rotwein muss somit nicht abgesehen werden.

### Auf die Tasse Kaffee muss nicht verzichtet werden

Im Kaffee wie in zahlreichen anderen Getränken wie Tee oder Cola findet sich Caffein (1,3,7-Trimethylxanthin), ein Alkaloid aus der Gruppe der Xanthine. Eine normale Tasse Kaffee (236 ml), die 135-150 mg Caffeine enthält, kann den IOD um 1 mmHg steigern [130]. In den meisten Studien fand sich ein IOD-Anstieg von 2 mmHg für 2 Stunden [131]. In der großen prospektiven NHANES-Studie über 20 Jahre fand sich kein Zusammenhang zwischen Caffein-Aufnahme und dem Risiko für ein primäres Offenwinkelglaukom [131]. Das Risiko war jedoch bei Patienten mit positiver Familienanamnese für Glaukom erhöht, welche mehr als 4 Tassen Kaffee pro Tag konsumierten. Im Gegensatz zum primären Offenwinkelglaukom war

in derselben Studienkohorte die Caffein-Aufnahme mit einem höheren Risiko für ein PEXG assoziiert [132]. Kann Kaffeetrinken auf der einen Seite zu einem Anstieg von Homocystein-Plasmaspiegeln führen, so fand sich auf der anderen Seite eine verringerte allgemeine Mortalität [133]. Moderater Kaffeekonsum kann somit beibehalten werden. Bei hohem Kaffeekonsum und Glaukomprogression, insbesondere beim PEXG, sollte der Kaffeekonsum eingeschränkt werden.

### Rauchen ist nicht nur für eine Glaukomerkrankung schädlich

Zahlreiche aktive Komponenten des Tabakrauchs schädigen aufgrund ischämischer und oxidativer Mechanismen das Augengewebe [134]. Dennoch ist der Zusammenhang zwischen Glaukomerkrankung und Rauchen nicht abschließend geklärt. Große Populationsstudien wie die Beaver Dam Eye Study, Proyecto VE-Studie, Los Angeles Latino Eye Study und die Rotterdam Study fanden keinen Zusammenhang zwischen Rauchen und Glaukomerkrankung. In einer 2018 publizierten großen Populationsstudie (US National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES) war starkes Rauchen (>32.9 pack-years, >12.000 Zigaretten) mit einem signifikant höheren Glaukomrisiko assoziiert [135]. In einer prospektiven Kohortenstudie an 32.570 afroamerikanischen Frauen über 12 Jahre sind 366 POWG mittels Fragebögen (alle 2 Jahre) identifiziert worden. Diabetes und Alkohol waren hierbei unabhängige, Adipositas und Rauchen additive Risikofaktoren für das POWG [136]. Trotz der widersprüchlichen Literatur sollte bei Vorliegen einer Glaukomerkrankung eine Nikotinkarenz empfohlen werden.

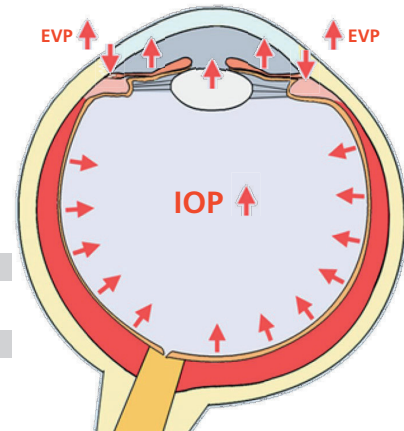
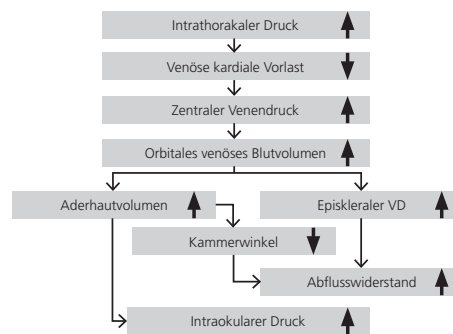


Abbildung 2: Einfluss der des orbitalen Blutflusses (Valsalva-Manöver) auf die okuläre Perfusion und den Augeninnendruck (IOD)

Quelle: Jünemann

### Valsalva-Manöver sollten bei der Glaukomerkrankung vermieden werden

Aufgrund der fehlenden Autoregulation der orbitalen Venen führt jede Zunahme des orbitalen venösen Blutflusses zu einer Zunahme des intraokularen Blutvolumens. Aus dem erhöhten Aderhautvolumen, der hierdurch bedingten Einengung des Kammerwinkels und des erhöhten episkleralen Venendrucks resultiert ein Anstieg des IOD (►Abb. 2). Selbst im Liegen unter Ruhebedingungen steigt der IOD bereits im Mittel um 2 mmHg im Vergleich zum Sitzen an. Somit ist jedes Valsalva-Manöver mit einer mehr oder weniger ausgeprägten IOD-Steigerung verbunden, welche bei unverändertem mittleren Druck in der Arteria ophthalmica zu einem verminderten okulären Perfusionsdruck führt [137-140].

Dementsprechend kann das Spielen eines Hochwiderstandblasinstruments wie Oboe, Trompete, Waldhorn und Fagott als Risikofaktor für eine Glaukomerkrankung angesehen werden. Der zur Tonerzeugung beim Spielen dieser Blasinstrumente notwendige höhere Druck in den Atemwegen ist mit einem höheren IOD verbun-

den. So konnten während des forcierten Spielens eines Hochwiderstandblasinstruments IOD-Werte von bis zu 42 mmHg gemessen werden [141]. Der beim Trompetespielen stärker als der IOD ansteigende zentrale retinale Venendruck kann in Glaukomaugen mit gestörter Autoregulation eine größere Bedeutung für die retinale Perfusion haben [142]. Auch der Yoga-Kopfstand (Sirsasana), Gewichtheben und die relative Kompression der Jugularvenen bei engem Hemdkragen führen zu einem passageren IOD-Anstieg. Die Kenntnis derartiger IOD-Steigerungen ist für die Beratung essentiell.

### Dosis facit venenum

Diese Worte des Arztes, Alchimisten, Astrologen, Theologen, Mystikers und Philosophen Theophrastus Bombast von Hohenheim, allgemein bekannt unter dem Namen Paracelsus, waren immer und sind wieder von aktueller Bedeutung: Studien der letzten Jahre haben gezeigt, dass Zusammenhänge meist nicht linear-monoton sind, sondern einer U-Funktion folgen. So sinkt beim Diabetes mellitus die Mortalität unter Insulintherapie bis zu einem HbA1C von 7.5 % und steigt bei weiter gesenk-

### Fazit für die Praxis

- Der IOD ist nach wie vor der entscheidende therapeutische Parameter.
- Die Glaukomerkrankung benötigt jedoch ein interdisziplinäres Management.
- Komorbiditäten, insbesondere metabolisches Syndrom und kardiovaskuläre Erkrankungen, müssen diagnostiziert sein und behandelt werden.
- Neben dem IOD ist der okuläre Perfusionsdruck entscheidend (24-Stunden-Blutdruckmessung).
- Bei Glaukomprogression trotz „optimalem“ IOD kann eine adjuvante Therapie mit Ginkgo biloba und Citicolin empfohlen werden.
- Bei Homocystein-Serumspiegeln über 12 mmol/l kann eine Senkung des Homocysteinspiegels mittels Methylfolat und Vitaminen (B6, B12) angedacht werden.
- Eine Lebensstil-Beratung sollte fester Bestandteil des Glaukommanagements sein (ggf. Gewichtsreduktion, Omega-3-Fettsäuren, Polyphenole, Nikotinkarenz, mäßiger Kaffee-Konsum, nicht exzessive, aerobe sportliche Aktivität).

tem HbA1C wieder signifikant an [143]. Dasselbe gilt für den täglichen Salzkonsum. Nicht die salzfreie Ernährung, sondern die Salzaufnahme von 4-5 g pro Tag (entsprechend 2 Teelöffeln) ist mit der geringsten Rate an kardiovaskulären Ereignissen verbunden [144].

„Sport ist Mord“ gilt nur, wenn der wöchentliche Kalorienverbrauch durch sportliche Aktivität 4.000 Kalorien überschreitet. War die Rate für tödliche Herzinfarkte bei einem Kalorienverbrauch unter 500 am höchsten, so war sie zwischen 2.000 und 3.000 am niedrigsten [145]. Dies muss auch hinsichtlich der Empfehlung zu sportlicher Aktivität bei der Glaukomerkrankung berücksichtigt werden. Denn hier gilt nicht „je mehr Sport, desto geringer das Glaukomrisiko“, da extensiver Sport zu einer Akkumulation freier Radikale führen kann. So war das Glaukomrisiko bei täglicher im Vergleich zu wöchentlich dreimaliger sportlicher Aktivität signifikant erhöht [146]. Es ist

somit eine moderate aerobe sportliche Aktivität zu empfehlen.

### Schlussfolgerung

Die zunehmend umfassenderen Kenntnisse hinsichtlich der Pathogenese der glaukomatösen Neurodegeneration sowie assoziierter pathogenetischer Mechanismen erweitern die therapeutischen Ansätze im Rahmen des Glaukommanagements. Auch wenn die Evidenz in vielerlei Hinsicht weiter verbessert werden muss, so kann schon heute der therapeutische Ansatz der prophylaktischen IOD-Senkung zur Vermeidung einer Konversion oder Progression durch alternative neuroprotektive und antioxidative Therapien ergänzend unterstützt werden. Die Empfehlungen zum Lebensstil sollten nicht dem „Alles-oder-nichts-Gesetz“ folgen, sondern sollten unter Berücksichtigung der U-Funktion der Zusammenhänge immer auf die individuellen Bedürfnisse und Möglichkeiten angepasst sein. Und ein letztes Wort: „Wir sollten das Prä-

ventionsverhalten der Ärzte fördern, weil davon auch die Gesundheit der Patienten profitieren könnte“ (Frank). Wie wichtig ein solches Vorhaben ist, zeigt die Vorbildfunktion des Arztes: 50 % treiben keinen, 18 % zweimal wöchentlich Sport, 20 % sind Raucher, 38 % haben Übergewicht, ihr Alkohol-/Drogenkonsum ist doppelt so hoch und ihre Suizidrate 5,7 mal höher im Vergleich zu anderen Berufsgruppen. Die Änderung des Lebensstils ist jedoch beschwerlich und langwierig oder um mit Mark Twain zu sprechen: „Eine Gewohnheit kann man nicht einfach zum Fenster hinauswerfen; man muss sie Stufe für Stufe die Treppe hinunterlocken.“

**Schlüsselwörter:** Glaukommanagement – Augeninnendruck (IOD) – Komorbiditäten – adjuvante Glaukomtherapie – Cannabis – Ginkgo biloba – Citolin – Homocystein – Lebensstil-Beratung

#### Literatur:

Die umfangreiche Literaturliste steht online zur Verfügung unter : <https://medizin.mgo-fachverlage.de/ophthalmologie/concept-ophthalmologie/concept-archiv.html> oder kann als PDF in der Redaktion angefordert werden bei: [s.wolters@mgo-fachverlage.de](mailto:s.wolters@mgo-fachverlage.de)

#### Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med.  
Anselm G. M. Jünemann, FEBO  
Schliemannstraße 38  
18059 Rostock  
Tel.: 0381/4948501  
[anselm.juenemann@outlook.de](mailto:anselm.juenemann@outlook.de)

Prof. Dr. med.  
Anselm G. M.  
Jünemann



## Alternative Therapieansätze im Glaukommanagement - Fakten und Mythen

### Literatur:

1. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ 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
2. Leske MC, Heijl A, Hyman L, Bengtsson B. Early Manifest Glaucoma Trial: design and baseline data. *Ophthalmology* 1999; 106:2144-2153
3. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B et al. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol* 2002; 120:1268-1279
4. Musch DC, Gillespie BW, Lichter PR et al. Visual field progression in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study the impact of treatment and other baseline factors. *Ophthalmology* 2009; 116:200-207
5. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1998; 126:498-505
6. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS) 4. Comparison of treatment outcomes within race. Seven-year results. *Ophthalmology* 1998; 105:1146-1164
7. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS) 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. The AGIS Investigators. *Am J Ophthalmol* 2000; 130:429-440
8. Cockburn DM. Does reduction of intraocular pressure (IOP) prevent visual field loss in glaucoma? *Am J Optom Physiol Opt* 1983; 60:705-711
9. Chauhan BC, Drance SM. The relationship between intraocular pressure and visual field progression in glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1992; 230:521-526
10. Leske MC, Heijl A, Hyman L et al. Predictors of long-term progression in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology* 2007; 114:1965-1972
11. Izzotti A, Bagnis A, Saccà SC. The role of oxidative stress in glaucoma. *Mutat. Res.* 2006; 612: 105-114
12. Izzotti A, Saccà SC, Di Marco B, Penco S, Bassi AM. Antioxidant activity of timolol on endothelial cells and its relevance for glaucoma course. *Eye* 2008; 22:445-453
13. Flammer J, Konieczka K. Retinal venous pressure: The role of endothelin. *Epma J* 2015; 6: 21
14. Gauthier AC, Liu J. Neurodegeneration and Neuroprotection in Glaucoma. *Yale J Biol Med* 2016; 89: 73-79
15. Cooper ML, Collyer JW, Calkins DJ. Astrocyte remodelling without gliosis precedes optic nerve Axonopathy. *Acta Neuropathol Commun* 2018; 6:38
16. Russo R, Varano GP, Adornetto A, Nucci C, Corasaniti MT, Bagetta G, Morrone LA. Retinal ganglion cell death in glaucoma: Exploring the role of neuroinflammation. *Eur J Pharmacol* 2016; 787:134-142
17. Bell K, Gramlich OW, Von Thun Und Hohenstein-Blaul N, Beck S, Funke S, Wilding C, Pfeiffer N, Grus FH. Does autoimmunity play a part in the pathogenesis of glaucoma? *Prog Retin Eye Res* 2013; 36:199-216
18. Flammer J, Konieczka K. The discovery of the Flammer syndrome: a historical and personal perspective. *EPMA J* 2017; 8:75-9
19. Freiman PC, Mitchell GG, Heistad DD et al. Atherosclerosis impairs endothelium-dependent vascular relaxation to acetylcholine and thrombin in primates. *Circ Res* 1986; 58: 783-7897
20. Münzel T. Endotheliale Dysfunktion: Pathophysiologie, Diagnostik und prognostische Bedeutung *Dtsch Med Wochenschr* 2008; 133: 2465-2470
21. Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE Jr et al. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1990; 323: 22-27
22. Vita JA, Treasure CB, Nabel EG et al. Coronary vasomotor response to acetylcholine relates to risk factors for coronary artery disease. *Circulation* 1990; 81: 491-497
23. Celermajer DS, Sorensen KE, Bull C et al. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1468-1474
24. Calver A, Collier J, Vallance P. Inhibition and stimulation of nitric oxide synthesis in the human forearm arterial bed of patients with insulin-dependent diabetes. *J Clin Invest* 1992; 90: 2548-2554
25. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D et al. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 1993; 88: 2149-2155
26. Heitzer T, Yla-Herttuala S, Luoma J et al. Cigarette smoking potentiates endothelial dysfunction of forearm resistance vessels in patients with hypercholesterolemia. Role of oxidized LDL. *Circulation* 1996; 93: 1346-1353
27. Jünemann AG, Huchzermeyer C, Rejdak R, Hohberger B. Dyslipidemia and glaucoma. *Klin Monbl Augenheilkd* 2014; 231:1203-1214
28. Cadenas E, Packer L, Traber MG. Antioxidants, oxidants and redox impacts on cell function—A tribute to Helmut Sies. *Arch. Biochem. Biophys* 2016; 595: 94-99
29. Kong GY, Van Bergen NJ, Trounce IA, Crowston JG. Mitochondrial dysfunction and glaucoma. *J Glaucoma* 2009; 18: 93-100
30. Hill KP. Medical Use of Cannabis in 2019. *JAMA* 2019; doi: 10.1001/jama.2019.11868
31. Deng Q. Chinese medicine: The dawn, the founders and the first pharmacopeia. *Drug New Perspect* 1988; 1:57-58
32. Birks J, Grimley Evans J. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 21; 1:CD003120
33. Ghiso JA, Doudevski I, Ritch R, Rostagno AA. Alzheimer's disease and glaucoma: Mechanistic similarities and differences. *J Glaucoma* 2013; 22 (Suppl. 5): S36-S38
34. Ritch R. Potential role for Ginkgo biloba extract in the treatment of glaucoma. *Med Hypotheses* 2000; 54:221-235
35. Huh H, Staba EJ. The botany and chemistry of Ginkgo biloba L. *J Herbs Spices Med Plants* 1992;



- 1:92–124
36. Sticher O. Quality of Ginkgo preparations. *Planta Med* 1993; 59:2–11
  37. Weinreb RN, Levin LA. Is neuroprotection a viable therapy for glaucoma? *Arch Ophthalmol* 1999; 117:1540–1544
  38. Chen J X, Chen WZ, Huang HL. Protective effects of Ginkgo biloba extract against lysophosphatidylcholine induced vascular endothelial cell damage. *Zhongguo Yao Li Xue Bao* 1998; 19:359–363
  39. Chung HS, Harris A, Kristinsson JK, Ciulla TA, Kagemann C, Ritch R. Ginkgo biloba extract increases ocular blood flow velocity. *J Ocul Pharm* 1999; 15:233–240
  40. Quaranta L, Bettelli S, Uva MG, Semeraro F, Turano R, Gandolfo E. Effect of Ginkgo biloba extract on preexisting visual field damage in normal tension glaucoma. *Ophthalmology* 2003; 110: 359–362
  41. Guo X, Kong X, Huang R, Jin L, Ding X, He M, Liu X, Patel MC, Congdon NG. Effect of Ginkgo biloba on visual field and contrast sensitivity in Chinese patients with normal tension glaucoma: A randomized, crossover clinical trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014; 55:110–116
  42. Le Bars PL, Kastelan J. Efficacy and safety of a Ginkgo biloba extract. *Public Health Nutr* 2000; 3:495–499
  43. Kidd PM. A review of nutrients and botanicals in the integrative management of cognitive dysfunction. *Altern Med Rev* 1999; 4:144–161
  44. Braquet P. Proofs of involvement of PAF-receptor in various immune disorders using BN 52021 (ginkgolide B): A powerful PAF-receptor antagonist isolated from Ginkgo biloba. *Adv Prost Thromb Leuk Res* 1986; 16:179–198
  45. Soybir G, Koksoy F, Ekiz F, Yalçın O, Fincan K, Haklar G, Yüksel M. The effects of free oxygen radical scavenger and platelet-activating factor antagonist agents in experimental acute pancreatitis. *Pancreas* 1999; 19:143–149
  46. Cupp, M.J. Herbal remedies: Adverse effects and drug interactions. *Am. Fam. Phys.* 1999, 59, 1239–1245.
  47. Matthews MK Jr. Association of ginkgo biloba with intracerebral hemorrhage. *Neurology* 1998; 50:1934
  48. Vale S. Subarachnoid haemorrhage associated with ginkgo biloba. *Lancet* 1998; 352: 36
  49. Rowin J, Lewis SL. Spontaneous bilateral subdural hematomas associated with chronic Ginkgo biloba ingestion. *Neurology* 1996; 46:1775–1776
  50. Rosenblatt M, Mindel J. Spontaneous hyphema associated with ingestion of ginkgo biloba extract. *N Engl J Med* 1997; 336:1108
  51. Cybulska-Heinrich AK, Mozaffarieh M, Flammer J. Ginkgo biloba: An adjuvant therapy for progressive normal and high tension glaucoma. *Mol Vis* 2012; 18:390–402
  52. Colucci L, Bosco M, Rosario Ziello A, Rea R, Amenta F, Fasanaro AM. Effectiveness of nootropic drugs with cholinergic activity in treatment of cognitive deficit: a review. *J. Exp. Pharmacol* 2012; 4:163–172
  53. Grieb P. Neuroprotective properties of citicoline: facts, doubts and unresolved issues. *CNS Drugs* 2014; 28:185–193
  54. Jackowski S. Coordination of membrane phospholipid synthesis with the cell cycle. *J Biol Chem* 1994; 269:3858–386
  55. Mir C, Clotet J, Aledo R, Durany N, Argemi J, Lozano, R, Cervos-Navarro J, Casals N. CDP-choline prevents glutamate-mediated cell death in cerebellar granule neurons. *J Mol Neurosci* 2003; 20:53–60
  56. Qian K, Gu Y, Zhao Y, Li Z, Sun M. Citicoline protects brain against closed head injury in rats through suppressing oxidative stress and calpain over-activation. *Neurochem Res* 2014; 39;1206–1218
  57. Grieb P, Junemann A, Rekas M, Rejdak R. Citicoline: a food beneficial for patients suffering from or threatened with glaucoma. *Front Aging Neurosci* 2016; 8:73
  58. Zazueta C, Buelna-Chontal M, Macias-Lopez A, Roman-Anguiano NG, Gonzalez-Pacheco H, Pavon N, Springall R, Aranda-Frausto A, Bojalil R, Silva-Palacios A, Velazquez-Espejel R, Galvan Arzate S, Correa F. Cytidine-5'-Diphosphocholine protects the liver from ischemia/reperfusion injury preserving mitochondrial function and reducing oxidative stress. *Liver Transplant* 2018; 24:1070–1083
  59. Yildirim T, Eylen A, Lule S, Erdener SE, Vural A, Karatas H, Ozveren MF, Dalkara T, Gursoy-Ozdemir Y. Poloxamer-188 and citicoline provide neuronal membrane integrity and protect membrane stability in cortical spreading depression. *Int. J. Neurosci* 2015; 125:941–946
  60. Rejdak R, Toczolowski J, Solski J, Duma D, Grieb P. Citicoline treatment increases retinal dopamine content in rabbits. *Ophthalmic Res* 2022; 34:146–149
  61. Faiq MA, Wollstein G, Schuman JS, Chan KC. Cholinergic nervous system and glaucoma: From basic science to clinical applications. *Prog Retin Eye Res* 2019; 72:100767. doi: 10.1016/j.preteyeres.2019.06.003
  62. Rejdak R, Toczolowski J, Kurkowski J, Kaminski ML, Rejdak K, Stelmasiak Z, Grieb P. Oral citicoline treatment improves visual pathway function in glaucoma. *Med Sci Monit* 2003; 9:PI24–28
  63. Parisi, V. Electrophysiological assessment of glaucomatous visual dysfunction during treatment with cytidine-5'-diphosphocholine (citicoline): a study of 8 years of follow-up. *Doc. Ophthalmol* 2005; 110:91–102
  64. Parisi V, Manni G, Colacino G, Buccini MG. Cytidine-5'-diphosphocholine (citicoline) improves retinal and cortical responses in patients with glaucoma. *Ophthalmology* 1999; 106:126–1134
  65. Gupta N, Ang LC, Noel de Tilly L, Bidaisee L, Yucel YH. Human glaucoma and neural degeneration in intracranial optic nerve, lateral geniculate nucleus, and visual cortex. *Br J Ophthalmol* 2006; 90:674–678
  66. Junemann A, Rejdak R, Hohberger B. Significance of Homocysteine in Glaucoma. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2018; 235:163-174
  67. You ZP, Zhang YZ, Zhang YL, Shi L, Shi K. Homocysteine induces oxidative stress to damage trabecular meshwork cells. *Exp Ther Med* 2018; 15:4379-4385
  68. Moore P, El-sherbeny A, Roon P, Schoenlein PV, Ganapathy V, Smith SB. Apoptotic cell death in the mouse retinal ganglion cell layer is induced in vivo by the exci-

- tatory amino acid homocysteine. *Exp Eye Res* 2001; 73:45-57
69. Hernandez MR. The optic nerve head in glaucoma: role of astrocytes in tissue remodeling. *Prog Retin Eye Res* 2000; 19:297-321
  70. Škovierová H, Vidomanová E, Mahmood S, Sopková J, Drgová A, Cervenová T, Halašová E, Lehotský J. The Molecular and Cellular Effect of Homocysteine Metabolism Imbalance on Human Health. *Int J Mol Sci* 2016; 17:pil: E1733
  71. Ubbink JB. Homocysteine--an atherogenic and a thrombogenic factor? *Nutr Rev* 1995; 53:323-325
  72. Meleady R, Graham I. Plasma homocysteine as a cardiovascular risk factor: causal, consequential, or of no consequence? *Nutr Rev* 1999; 57:299-305
  73. Bleich S, Jünemann A, von Ahsen N, Lausen B, Ritter K, Beck G, Naumann GO, Kornhuber J. Homocysteine and risk of open-angle glaucoma. *J Neural Transm* 2002; 109:1499-1504
  74. Roedl JB, Bleich S, Reulbach U, Rejdak R, Naumann GO, Kruse FE, Schlötzer-Schrehardt U, Kornhuber J, Jünemann AG. Vitamin deficiency and hyperhomocysteinemia in pseudoexfoliation glaucoma. *J Neural Transm* 2007; 114:571-575
  75. Roedl JB, Bleich S, Schlötzer-Schrehardt U, von Ahsen N, Kornhuber J, Naumann GO, Kruse FE, Jünemann AG. Increased homocysteine levels in tear fluid of patients with primary open-angle glaucoma. *Ophthalmic Res* 2008; 40:249-256
  76. Xu F, Zhao X, Zeng SM et al, Homocysteine, B Vitamins, Methylene-tetrahydrofolate Reductase Gene, and Risk of Primary Open-Angle Glaucoma. A Meta-analysis. *Ophthalmology* 2012; 119: 2493-2499
  77. Xu F, Zhang L, Li M. Plasma homocysteine, serum folic acid, serum vitamin B12, serum vitamin B6, MTHFR and risk of pseudoexfoliation glaucoma: a meta-analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012; 250: 1067-1074
  78. Clement CI, Goldberg I, Healey PR, Graham SL. Plasma homocysteine, MTHFR gene mutation, and open-angle glaucoma. *J Glaucoma* 2009; 18:73-8
  79. Li J, Xu F, Zeng R et al. Plasma Homocysteine, Serum Folic Acid, Serum Vitamin B12, Serum Vitamin B6, MTHFR, and Risk of Normal-Tension Glaucoma. *J Glaucoma* 2016; 25: e94-e98
  80. Roedl JB, Bleich S, Reulbach U, von Ahsen N, Schlötzer-Schrehardt U, Rejdak R, Naumann GO, Kruse FE, Kornhuber J, Jünemann AG. Homocysteine levels in aqueous humor and plasma of patients with primary open-angle glaucoma. *J Neural Transm (Vienna)* 2007; 114:445-450
  81. Bleich S, Roedl J, Von Ahsen N, Schlötzer-Schrehardt U, Reulbach U, Beck G, Kruse FE, Naumann GO, Kornhuber J, Jünemann AG. Elevated homocysteine levels in aqueous humor of patients with pseudoexfoliation glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2004 Jul; 138:162-164
  82. Roedl JB, Bleich S, Reulbach U, Rejdak R, Kornhuber J, Kruse FE, Schlötzer-Schrehardt U, Jünemann AG. Homocysteine in tear fluid of patients with pseudoexfoliation glaucoma. *J Glaucoma* 2007; 16:234-239
  83. Lee JY, Kim JM, Kim IT, Yoo CK, Won YS, Kim JH, Kwon HS, Park KH. Relationship between Plasma Homocysteine Level and Glaucomatous Retinal Nerve Fiber Layer Defect. *Curr Eye Res* 2017; 42:918-923
  84. Kang JH, Loomis SJ, Wiggs JL, Willett WC, Pasquale LR. A prospective study of folate, vitamin B<sub>12</sub> and vitamin B<sub>6</sub> intake in relation to exfoliation glaucoma or suspected exfoliation glaucoma. *JAMA Ophthalmol* 2014; 132:549-59
  85. Ralston NS. Successful treatment and management of acute glaucoma using acupuncture. *Am J Acupuncture* 1977; 5:283-285
  86. Dabov S, Goutoranov G, Ivanova R, Petkova N. Clinical application of acupuncture in ophthalmology. *Acupuncture Electrother Res* 1985; 10:79-93
  87. Liu W, Yang G, Zhao XJ, et al. Impact of acupuncture on 24 h intraocular pressure of glaucoma. *Zhongguo Zhen Jiu* 2011; 31:518-520
  88. Chu TC, Potter DE. Ocular hypotension induced by electroacupuncture. *J Ocul Pharmacol Ther* 2002; 18:293-305
  89. Uhrig S, Hummelsberger J, Brinkhaus B. Standardized acupuncture re therapy in patients with ocular hypertension or glaucoma--results of a prospective observation study. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd* 2003; 10:256-261
  90. Kim MS, Seo KM, Nam TC. Effect of acupuncture on intraocular pressure in normal dogs. *J Vet Med Sci* 2005; 67:1281-1282
  91. Kurusu M, Watanabe K, Nakazawa T, et al. Acupuncture for patients with glaucoma. *Explore (NY)* 2005; 1:372-376
  92. Law SK, Lowe S, Law SM, Giaconi JA, Coleman AL, Caprioli J. Prospective Evaluation of Acupuncture as Treatment for Glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2015; 160:256-265
  93. Leszczynska A, Ramm L, Spoerl E, Pillunat LE, Terai N. The short-term effect of acupuncture on different ocular blood flow parameters in patients with primary open-angle glaucoma: a randomized, clinical study. *Clin Ophthalmol* 2018; 12:1285-1291
  94. Law SK, Li T. Acupuncture for glaucoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 5:CD006030
  95. Pache M, Flammer J. A sick eye in a sick body? Systemic findings in patients with primary open-angle glaucoma. *Surv Ophthalmol* 2006; 51:179-212
  96. 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
  97. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *Br Med J* 2003; 326:1419
  98. Fröhlich J, Al-Sarraf A. Cardiovascular risk and atherosclerosis prevention. *Cardiovasc Pathol* 2013; 22: 16-18
  99. Ford ES, Bergmann MM, Kröger J, Schienkiewitz A, Weikert C, Boeing H. Healthy living is the best revenge: findings from the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition-Potsdam study. *Arch Intern Med* 2009; 169:1355-62
  100. Vidgren HM, Agren JJ, Schwab U, Rissanen T, Hänninen O, Uusitupa MI. Incorporation of n-3 fatty acids into plasma lipid fractions and erythrocyte membranes and platelets during dietary supple-

- mentation with fish, fish oil and docosahexaenoic acid-rich oil among healthy young men. *Lipids* 1997; 32:697–705
101. Rodríguez-Cruz M, Serna DS. Nutrigenomics of  $\omega$ -3 fatty acids: Regulators of the master transcription factors. *Nutrition* 2017; 41:90–96
  102. Lovegrove JA, Griffin BA. The acute and long-term effects of dietary fatty acids on vascular function in health and disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2013; 16:162–167
  103. Du Y, Taylor CG, Aukema HM, Zahradka P. Importance of extracellular matrix and growth state for the EA.hy926 endothelial cell response to polyunsaturated fatty acids. *PLoS One* 2018; 13:e0197613
  104. Ernst, E. Effects of n-3 fatty acids on blood rheology. *J Intern Med Suppl* 1989; 731:129–132
  105. Mueller BA, Talbert, R.L. Biological mechanisms and cardiovascular effects of omega-3 fatty acids. *Clin Pharm* 1988; 7:795–807
  106. Micera A, Quaranta L, Esposito G, Floriani I, Pocobelli A, Saccà SC, Rivali, Manni G, Oddone F. Differential Protein Expression Profiles in Glaucomatous Trabecular Meshwork: An Evaluation Study on a Small Primary Open Angle Glaucoma Population. *Adv Ther* 2016; 33:252–267
  107. Taurone S, Ripandelli G, Pacella E, Bianchi E, Plateroti AM, De Vito S, Plateroti P, Grippaudo FR, Cavallotti C, Artico M. Potential regulatory molecules in the human trabecular meshwork of patients with glaucoma: Immunohistochemical profile of a number of inflammatory cytokines. *Mol Med Rep* 2015; 11:1384–1390
  108. Downie LE, Vingrys AJ. Oral Omega-3 Supplementation Lowers Intraocular Pressure in Normotensive Adults *Transl Vis Sci Technol* 2018; 7:1 <https://doi.org/10.1167/tvst.7.3.1>
  109. Coleman AL, Kdojebacheva G. Risk factors for glaucoma needing more attention. *Open Ophthalmol Journal* 2009; 3: 38-42
  110. Pasquale LR, Kang JH. Lifestyle, nutrition, and glaucoma. *J Glaucoma* 2009; 18: 423-428
  111. Renard JP, Rouland JF, Bron A et al. Nutritional, lifestyle and environmental factors in ocular hypertension and primary open-angle glaucoma: an exploratory case-control study. *Acta Ophthalmol* 2013; 91: 505-13
  112. Ren H, Magulike N, Ghebremeskel K et al. Primary open-angle glaucoma patients have reduced levels of blood docosahexaenoic and eicosapentaenoic acids. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2006; 74: 4-12
  113. Wang YE, Tseng VL, Yu F, Caprioli J, Coleman AL. Association of Dietary Fatty Acid Intake with Glaucoma in the United States. *JAMA Ophthalmol* 2018; 136:141–147
  114. Kris-Ertherton PM, Harris WS, Appel LJ. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation* 2002; 106: 2747-2757
  115. 196 Cunnane SC, Plourde M, Pifferi F et al. Fish, docosahexaenoic acid and Alzheimer's disease. *Prog Lipid Res* 2009; 48: 239-256
  116. Kang JH, Pasquale LR Willett WC et al. Dietary fat consumption and primary open-angle glaucoma. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 755-764
  117. Ramulu PY, Maul E, Hochberg C et al. Real-world assessment of physical activity in glaucoma using an accelerometer. *Ophthalmology* 2012; 119: 1159-1166
  118. Yip JLY, Broadway DC, Luben R et al. Physical activity and ocular perfusion pressure: The EPIC-Norfolk Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 8186-8192
  119. Bonomi L, Marchini G, Marraffa M et al. Vascular risk factors for primary open angle glaucoma. The Egna-Neumarkt Study. *Ophthalmology* 2000; 107: 1287-1293
  120. Mitchell P, Lee AJ, Rohtchina E et al. Open-angle glaucoma and systemic hypertension: the blue mountains eye study. *J Glaucoma* 2004, 13: 319-326
  121. 202 Orzalesi N, Rossetti L, Omboni S. Vascular risk factors in glaucoma: the results of a national survey. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007, 245: 795-802
  122. Leske MC. Ocular perfusion pressure and glaucoma: clinical trial and epidemiologic findings. *Curr Opin Ophthalmol* 2009, 20: 73-78
  123. Leske MC, Wu SY, Hennis A et al. Risk factors for incident open-angle glaucoma: the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology* 2008, 115: 85-93
  124. Quigley HA, West SK, Rodriguez J et al. The prevalence of glaucoma in a population-based study of Hispanic subjects: Proyecto VER. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 1819-1826
  125. Risner D, Ehrlich R, Kheradiya NS et al. Effects of exercise on intraocular pressure and ocular blood flow: a review. *J Glaucoma* 2009; 18: 429-436
  126. Qureshi I. The effects of mild, moderate, and severe exercise on intraocular pressure in glaucoma patients. *Jap J Physiol* 1995; 45: 561-569
  127. Hamilton-Maxwell KE, Feeney L. Walking for a short distance at a brisk pace reduces intraocular pressure by a clinically significant amount. *J Glaucoma* 2012; 21: 421- 425
  128. Blazek A, Rutsky J, Osei K et al. Exercise-mediated changes in high-density lipoprotein: Impact on form and function. *Am Heart J* 2013; 166: 392-400
  129. Kang JH, Willett WC, Rosner BA, Hankinson SE, Pasquale LR. Prospective study of alcohol consumption and the risk of primary open-angle glaucoma. *Ophthalmic Epidemiol* 2007; 14: 141-147
  130. Patel S, Mathan JJ, Vaghefi E, et al. The effect of flavonoids on visual function in patients with glaucoma or ocular hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015; 253:1841–1850
  131. Kang JH, Willett WC, Rosner BA, Hankinson SE, Pasquale LR. Caffeine consumption and the risk of primary open-angle glaucoma: a prospective cohort study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49:1924-31
  132. Pasquale LR, Wiggs JL, Willett WC, et al. The relationship between caffeine and coffee consumption and exfoliation glaucoma or glaucoma suspect: a prospective study in two cohorts. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53:6427–6433
  133. Loftfield E, Cornelis MC, Caporaso N, et al. Association of coffee drinking with mortality by genetic variation in caffeine metabolism: findings from the UK Biobank. *JAMA Intern Med* 2018; 178:1086–1097
  134. Solberg Y, Rosner M, Belkin M.

- The association between cigarette smoking and ocular diseases. *Surv Ophthalmol* 1998; 42:535–547
135. Law SM, Lu X, Yu F, et al. Cigarette smoking and glaucoma in the United States population. *Eye* 2018; 32:716–725
136. Wise LA, Rosenberg L, Radin RG et al. A prospective study of diabetes, lifestyle factors, and glaucoma among African-American women. *Ann Epidemiol* 2011; 21: 430-439
137. Schmidl D, Werkmeister R, Garhofer G, Schmetterer L. Ocular perfusion pressure and its relevance for glaucoma. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2015; 232: 141–146
138. Costa VP, Arcieri ES, Harris A. Blood pressure and glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2009; 93:1276–1282
139. Schmidl D, Garhofer G, Schmetterer L. The complex interaction between ocular perfusion pressure and ocular blood flow - relevance for glaucoma. *Exp Eye Res* 2011; 93:141–155
140. Cherecheanu AP, Garhofer G, Schmidl D, Werkmeister R, Schmetterer L. Ocular perfusion pressure and ocular blood flow in glaucoma. *Curr Opin Pharmacol* 2013; 13:36–42
141. Kappmeyer K, Lanzl IM. Intraocular pressure during and after playing high and low resistance wind instruments. *Ophthalmologie* 2010; 107:41-46
142. Matthé E, Schlieff MC, Georgii S, Stodtmeister R, Pillunat LE, Jabusch HC. Central retinal venous pressure is higher than intraocular pressure during amateur trumpet playing. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019;257:1467-1472
143. Currie CJ1, Peters JR, Tynan A, Evans M, Heine RJ, Bracco OL, Zagar T, Poole CD. Survival as a function of HbA(1c) in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet* 2010; 375:481-489
144. O'Donnell MJ, Yusuf S, Mente A, Gao P, Mann JF, Teo K, McQueen M, Sleight P, Sharma AM, Dans A, Probstfield J, Schmieder RE. Urinary sodium and potassium excretion and risk of cardiovascular events. *JAMA* 2011; 306:2229-2238
145. Paffenbarger RS Jr, Hyde RT, Wing AL, Lee IM, Jung DL, Kampert JB. The association of changes in physical-activity level and other lifestyle characteristics with mortality among men. *N Engl J Med* 1993; 328:538-545
146. Lin SC, Wang SY, Pasquale LR, et al. The relation between exercise and glaucoma in a South Korean population-based sample. *PLoS One* 2017; 12:e0171441