

Pathophysiologie und Therapie des Glaukoms

Gefährdete Patienten rechtzeitig überweisen, Nutzen und Risiken der Glaukomtherapie beachten

Das Glaukom ist weltweit eine der führenden Ursachen für irreversiblen Visusverlust. Hausärzte sollten über die Pathophysiologie, die Diagnostik und die Behandlung dieser Erkrankung Bescheid wissen, um Hochrisikopatienten rechtzeitig einer umfassenden augenärztlichen Untersuchung zuzuführen und um bei der Betreuung der betroffenen Patienten eine aktivere Rolle zu übernehmen.

JAMA

Beim Glaukom handelt es sich um eine Gruppe von Optikusneuropathien, die durch eine fortschreitende Degeneration retinaler Ganglionzellen gekennzeichnet sind. Dies sind Neurone des zentralen Nervensystems, deren Zellkörper in der inneren Retina und deren Axone im Nervus opticus liegen. Der biologische Hintergrund des Glaukoms sowie die Faktoren, die zur Progression der Erkrankung beitragen, sind nicht vollständig geklärt.

Weltweit sind mehr als 70 Millionen Menschen von einem Glaukom betroffen, wobei rund 10 Prozent bilateral erblindet sind. Das Glaukom kann lange Zeit unbemerkt bleiben, und Untersuchungen deuten darauf hin, dass sich nur 10 bis 50 Prozent der vom Glaukom betroffenen Patienten ihrer Erkrankung bewusst sind.

Man unterscheidet primär das Offenwinkelglaukom vom Engwinkelglaukom. In den USA weisen über 80 Prozent der Glaukompatienten ein Offenwinkelglaukom auf. Doch ist das Engwinkelglaukom unverhältnismässig häufig Ursache eines schweren Visusverlusts. Sowohl das Offenwinkel- als auch das Engwinkelglaukom können als primäre Erkrankung auftreten. Ein sekundäres Glaukom kann durch ein Trauma, bestimmte Medikamente (z.B. Kortikosteroide), Entzündung, Tumoren oder andere Erkrankungen bedingt sein. Eine aktuelle Publikation weist darauf hin, dass bei bestimmten Risikofaktoren vermehrt ein primäres Offenwinkelglaukom zu beobachten ist. Patienten mit diesen Risikofaktoren sollten einem Augenarzt vorgestellt werden (siehe *Kasten*). In einer Übersichtsarbeit, die auf einer umfangreichen Literaturrecherche basiert, fasste eine Autorengruppe den aktuellen Kenntnisstand zur Pathophysiologie und Therapie des Glaukoms zusammen.

Merksätze

- ❖ Das Glaukom ist eine der wichtigsten Erblindungsursachen.
- ❖ Frühzeitige Diagnostik und Therapie können einem Visusverlust vorbeugen.
- ❖ Hausärzte sollten Patienten mit einer positiven Familienanamnese oder weiteren Risikofaktoren zu einer umfassenden ophthalmologischen Untersuchung an den Augenarzt überweisen.
- ❖ Im Allgemeinen werden Prostaglandinanaloga als Erstlinientherapie zur Senkung des Augeninnendrucks bei Offenwinkelglaukom eingesetzt.
- ❖ Man muss daran denken, dass topische Medikamente, die von Glaukompatienten angewandt werden (wie z.B. Betablocker), erhebliche und sogar lebensbedrohliche Nebenwirkungen hervorrufen können.
- ❖ Der akute primäre Winkelverschluss ist ein ophthalmologischer Notfall, der sofort behandelt werden muss, um eine Erblindung zu vermeiden.

Primäres Offenwinkelglaukom

Pathophysiologie

Die Pathogenese des Glaukoms ist noch nicht vollständig geklärt, aber es besteht ein Zusammenhang zwischen dem Augeninnendruck und dem Untergang retinaler Ganglionzellen. Die Balance zwischen Sekretion des Kammerwassers durch den Ziliarkörper und der Kammerwasserdrainage – durch das Trabekelwerk und den uveoskleralen Abfluss – bestimmt den intraokulären Druck. Bei Patienten mit Offenwinkelglaukom besteht ein erhöhter Widerstand gegen den Abfluss des Kammerwassers durch das Trabekelwerk. Bei Patienten mit Engwinkelglaukom ist der Zugang zu den Drainagewegen typischerweise durch die Iris obstruiert. Intraokulärer Druck kann auf die posterioren Strukturen des Auges, insbesondere auf die Lamina cribrosa und angrenzende Gewebe, Stress und Belastung ausüben. Die Sklera wird an der Lamina perforiert, wo Fasern des Nervus opticus das Auge verlassen. Die Lamina ist der schwächste Punkt in der Wand des unter Druck stehenden Auges. Die aus dem erhöhten Augeninnendruck resultierende Belastung kann zu Kompression, Deformation und Remodeling der Lamina cribrosa führen und damit zu einer mechanischen axonalen Schädigung und einer Unterbrechung des axonalen Transports.

Kasten:

Risikofaktoren für ein Glaukom

Patienten mit folgenden Risikofaktoren sollten zum Ausschluss oder zur Bestätigung eines Glaukoms zum Augenarzt überwiesen werden:

- ❖ fortgeschrittenes Alter
- ❖ Familienanamnese positiv für Glaukom
- ❖ schwarze Hautfarbe
- ❖ Anwendung systemischer oder topischer Kortikosteroide
- ❖ hoher Augeninnendruck

Dadurch können essenzielle trophische Faktoren aus dem Hirnstamm nicht mehr an die retinalen Ganglionzellen gelangen. Tierexperimentelle Untersuchungen zeigen, dass ein erhöhter Augeninnendruck eine Unterbrechung des ortho- und des retrograden axonalen Transports auf Höhe der Lamina cribrosa bewirkt.

Eine Glaukom-Optikusneuropathie kann auch bei Menschen mit normalem Augeninnendruck auftreten. Bei diesen Patienten liegt möglicherweise ein abnorm niedriger Liquordruck im Subarachnoidalraum des Nervus opticus vor, was zu einem grossen Druckgradienten im Bereich der Lamina führt. Eine gestörte Mikrozirkulation, veränderte Immunitätslage und oxidativer Stress können ebenfalls ein Glaukom verursachen. Primär neurale pathologische Prozesse können sekundär zu einer Neurodegeneration von anderen retinalen Neuronen und von Zellen in der zentralen Sehbahn führen, indem sie ihre Umgebung verändern und sie empfänglicher gegenüber Schädigungen machen.

Klinische Manifestation und Diagnostik

Das Glaukom entwickelt sich schleichend und bleibt oft lange unbemerkt. Symptome treten erst auf, wenn bereits eine erhebliche Nervenschädigung vorliegt. Im fortgeschrittenen Stadium kommt es zum Visusverlust, zur Einschränkung der Lebensqualität und zur Unfähigkeit, bestimmte Alltagsaktivitäten wie Autofahren ausüben zu können. Eine frühe Intervention ist sehr wichtig, um die Progression der Erkrankung aufzuhalten. Deshalb sollten Patienten mit Risikofaktoren für ein Glaukom an einen Augenarzt überwiesen werden.

Da es keinen einzelnen perfekten Referenzstandard für die Diagnose Glaukom gibt, kann die Frühdiagnostik eine Herausforderung darstellen. Nicht alle Glaukompatienten weisen einen erhöhten Augeninnendruck auf. Die Beurteilung des Sehnervs bei der Ophthalmoskopie und mittels diagnostischer Laserverfahren spielt eine entscheidende Rolle bei der Glaukomdiagnostik.

Medikamentöse Behandlung

Wichtigstes Ziel der Glaukombehandlung ist es, die Krankheitsprogression zu bremsen und die Lebensqualität zu erhalten. Die einzige Methode der Glaukombehandlung, deren Wirksamkeit belegt ist, ist die Senkung des intraokulären Drucks (IOD). Mehrere klinische Multizenterstudien belegen,

Tabelle:

Medikamente, die zur Senkung des Augeninnendrucks eingesetzt werden

| Substanzklasse | Beispiele | Übliche Dosierung | Wirkmechanismus | Lokale Nebenwirkungen | Systemische Nebenwirkungen |
|-----------------------|--|--|--|--|---|
| Prostaglandin-analoga | Latanoprost (Xalatan® und Generika), Travoprost (Travatan®), Tafluprost (Safutan®), Bimatoprost (Lumigan®) | 1 × täglich zur Nacht | Erhöhung des uveoskleralen Abflusses des Kammerwassers | konjunktivale Hyperämie, Verlängerung und Dunkelpigmentierung der Wimpern, braune Verfärbung der Iris, Uveitis, Makulaödem | minimale systemische Nebenwirkungen, die mit Kopfschmerzen zusammenhängen können |
| Betablocker | Timolol (Timoptic® und Generika), Levobunolol (Vistagan®), Carteolol (Arteoptic®), Betaxolol (Betoptic®) | 1 × täglich morgens | Reduktion der Kammerwasserproduktion | Irritation der Augen, trockene Augen | kontraindiziert bei Patienten mit Asthma, COPD und Bradykardie |
| Alphaadrenergika | Brimonidin (Alphagan®), Apraclonidin (Iopidine®) | 3 × täglich (manchmal 2 × täglich) | initial Reduktion der Kammerwasserproduktion, im Behandlungsverlauf Erhöhung des Kammerwasserabflusses | Irritation der Augen, trockene Augen, relativ häufig allergische Reaktion | zentralnervöse systemische Effekte und Atemstillstand bei jungen Kindern; Vorsicht bei Patienten mit koronarer oder zerebraler Insuffizienz, orthostatischer Hypotonie oder Nieren- bzw. Leberversagen |
| Carboanhydrasehemmer | Dorzolamid (Trusopt® und Generika), Brinzolamid (Azopt®), Acetazolamid (oral [Glaupax®, Diamox®]) | 3 × täglich (manchmal 2 × täglich) | Reduktion der Kammerwasserproduktion | Irritation der Augen, trockene Augen, bei topischen Substanzen Brennen der Augen | bei topischer Applikation nur minimale systemische Nebenwirkungen; die orale Form kann mit Parästhesien, Übelkeit, Durchfall, Appetitverlust, Schmeckstörung, Energielosigkeit oder Nierensteinen assoziiert sein |
| Cholinergika | Pilocarpin (Spersacarpine®), Carbachol (Miostat®) | meist 4 × täglich, kann jedoch variieren | Erhöhung des Kammerwasserabflusses | Irritation der Augen, induzierte Myopie und Verschlechterung des Visus aufgrund eines Ziliarspasmus | zu Kopfschmerzen führender Ziliarspasmus bei jungen Patienten |

Präparate gemäss www.swissmedicinfo.ch, Stand: 21. August 2014; Kombipräparate sind in dieser Tabelle nicht aufgeführt.

dass die Drucksenkung die Entwicklung eines Glaukoms verhindern und die Krankheitsprogression aufhalten kann. Wie stark der Augeninnendruck gesenkt werden soll, hängt von verschiedenen Faktoren wie Druckwert vor der Behandlung, Ausprägung der bereits eingetretenen Schäden, Lebenserwartung und Risikofaktoren für eine Progression ab. Im Allgemeinen wird der Druck initial um 20 bis 50 Prozent gesenkt. Während der Nachbeobachtungszeit muss der Druckzielwert immer wieder neu definiert werden, je nach Verlauf der Erkrankung.

Es stehen verschiedene Substanzklassen zur Senkung des intraokulären Drucks zur Verfügung (Tabelle). In der Regel werden Prostaglandinanaloga als Erstlinientherapie eingesetzt. Sie senken den Augeninnendruck, indem sie den Abflusswiderstand reduzieren, sodass das Kammerwasser über den uveoskleralen Weg besser abfliessen kann. Prostaglandinanaloga werden einmal täglich zur Nacht appliziert und haben kaum systemische Nebenwirkungen. Jedoch kann es zu lokalen unerwünschten Wirkungen kommen wie konjunktivale Hyperämie, Verlängerung und Dunkelfärbung der Wimpern, Verlust an orbitalem Fettgewebe, Irisverfärbung und Pigmentierung der periokulären Haut.

Andere topische Substanzklassen (Betablocker, Carboanhydrasehemmer, Alphaadrenergika, Cholinergika) senken den Augeninnendruck nicht so effektiv wie Prostaglandinanaloga. Sie werden als Zweitlinienmedikamente eingesetzt oder wenn Prostaglandinanaloga nicht vertragen werden oder kontraindiziert sind. Prostaglandinanaloga und Carboanhydrasehemmer senken den IOD tagsüber und nachts. Andere Medikamente wie Betablocker und Alphaadrenergika sind nur tagsüber effektiv.

Einige dieser Substanzen wie beispielsweise Betablocker können zu erheblichen systemischen Nebenwirkungen führen und sind bei Patienten mit Komorbiditäten wie chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Asthma oder Bradykardie kontraindiziert. Um die systemische Absorption topischer Medikamente möglichst gering zu halten, sollte der Patient nach der Instillation die Augen zwei Minuten lang schliessen oder sanften Druck auf das Tränenpünktchen ausüben. Hausärzte und Internisten sollten sich vergewissern, dass topische Medikamente, die von Glaukompatienten angewandt werden (wie z.B. Betablocker), erhebliche und sogar lebensbedrohliche Nebenwirkungen hervorrufen können.

Laserverfahren und Trabekulektomie

Kann mit der medikamentösen Therapie keine ausreichende Senkung des IOD bei akzeptablen Nebenwirkungen erreicht werden, kommen chirurgische und Laserverfahren in Betracht. Die Laser-Trabekuloplastik hat ein exzellentes Sicherheitsprofil und kann ambulant durchgeführt werden. Bei der Mehrzahl der Patienten kann der IOD erheblich gesenkt werden, doch der Effekt lässt im Lauf der Zeit nach, und die jährliche Versagerrate liegt bei ungefähr 10 Prozent.

Die Trabekulektomie ist die am häufigsten durchgeführte inzisionschirurgische Massnahme zur Senkung des IOD. Bei diesem Eingriff wird ein Abfluss des Kammerwassers nach aussen unter die Bindehaut angelegt. Darüber hinaus werden einige minimalinvasive chirurgische Verfahren zur Behandlung des Glaukoms eingesetzt, die ein geringes Komplikationsrisiko aufweisen, aber den IOD nicht so effektiv senken wie die Trabekulektomie.

Primäres Engwinkelglaukom

Pathophysiologie

Beim primären Engwinkelglaukom ist der Kammerwinkel, durch den das Kammerwasser abfließt, durch Apposition der Iris obstruiert. Das führt zu einem anatomisch engen Winkel. Wie das Offenwinkelglaukom ist auch das Engwinkelglaukom überwiegend eine asymptomatische Erkrankung, und die Betroffenen bemerken das Leiden oft erst,

wenn ein fortgeschrittener Visusverlust eingetreten ist. In weniger als einem Drittel der Fälle manifestiert sich die Erkrankung mit einem akuten Glaukomanfall (Winkelblock), der durch ausgeprägte konjunktivale Hyperämie, Hornhautödem und sehr hohe Augeninnendruckwerte (meist über 30 mmHg) gekennzeichnet ist. Die betroffenen Patienten klagen meist über Augenschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und intermittierendes Verschwommensehen, wobei «Schleier» oder «Ringe» um Lichtquellen wahrgenommen werden.

Das primäre Engwinkelglaukom wird durch Störungen von Iris, Linse und retrolentikulärer Strukturen verursacht. Ein Pupillenblock ist der häufigste Mechanismus für einen Winkelverschluss. Er wird verursacht durch einen Widerstand gegen den Kammerwasserfluss aus der hinteren in die vordere Augenkammer im Bereich der Pupille. Kammerwasser sammelt sich hinter der Iris an, erhöht deren Konvexität und verursacht so einen Winkelverschluss.

Risikofaktoren

Als Risikofaktoren für Winkelverschluss gelten weibliches Geschlecht, fortgeschrittenes Alter und asiatische Ethnizität. Auch bestimmte biometrische Merkmale des Auges wie beispielsweise Dicke und Lokalisation der Linse und axiale Augenlänge erhöhen das Risiko für ein Engwinkelglaukom. Epidemiologische Befunde deuten auf eine gewisse genetische Prädisposition für das Engwinkelglaukom hin: So weisen

Angehörige ersten Grades von betroffenen Patienten ein erhöhtes Risiko für die Erkrankung auf, und anatomische Risikofaktoren wie die Tiefe der vorderen Augenkammer werden häufig vererbt. Darüber hinaus zeigen genomweite Assoziationsstudien, dass das Offenwinkel- und das Engwinkelglaukom unterschiedliche genetische Entitäten sind, die mit verschiedenen Genen assoziiert sind.

Diagnostik

Mithilfe der Gonioskopie lassen sich die klinischen Zeichen des Winkelblocks nachweisen. Bei der Gonioskopie wird ein einfaches Spiegelinstrument auf das Auge platziert. Es folgt eine Untersuchung des Kammerwinkels mittels Spaltlampenmikroskopie. Die Gonioskopie ist stark untersucherabhängig und weist eine geringe Reproduzierbarkeit auf.

In letzter Zeit wurden einige bildgebende Verfahren entwickelt, die eine objektive Beurteilung des Auges im Hinblick auf einen möglichen Kammerwinkelverschluss erlauben. Dazu zählen die Ultraschallbiomikroskopie und die optische Kohärenztomografie des vorderen Augenabschnitts.

Management

Die Erstlinientherapie eines Winkelblocks ist die Laser-Iridotomie, bei der mithilfe des Laserstrahls eine Öffnung in der Iris geschaffen wird. Diese Intervention kann im Allgemeinen ambulant durchgeführt werden. Augen, die mit einer Iridotomie behandelt wurden, können im Lauf der Zeit dennoch erhöhte Druckwerte entwickeln, deswegen müssen nach dem Eingriff regelmässige Nachkontrollen erfolgen. Studien weisen darauf hin, dass die Iridotomie vor allem in frühen Krankheitsstadien zu einer effektiven Drucksenkung führt. Haben sich bereits ein ausgedehnter synechialer Winkelverschluss und eine Glaukom-Optikusneuropathie gebildet, ist der Effekt der Iridotomie nicht mehr so ausgeprägt.

Bleibt der Augeninnendruck nach einer Iridotomie hoch, kann ähnlich wie beim Offenwinkelglaukom eine langfristige medikamentöse Behandlung mit topischen Betablockern, Alphaadrenergika, Carboanhydrasehemmern und Prostaglandinanaloga durchgeführt werden.

Chirurgische Behandlung

Wie beim primären Offenwinkelglaukom ist eine chirurgische Behandlung indiziert, wenn der Augeninnendruck nicht adäquat gesenkt werden kann oder wenn es trotz medikamentöser oder Lasertherapie zu progredienten Schäden an Nervus opticus oder Gesichtsfeld kommt.

Eine Trabekulektomie, eventuell in Kombination mit einer Linsenextraktion, sollte erwogen werden, wenn der Druck trotz Laser- und medikamentöser Therapie zu hoch bleibt, insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittenem Offenwinkelglaukom. Eine Linsenextraktion wird auch durchgeführt, wenn linsenbedingte Mechanismen dominieren; das gilt vor allem für Patienten, bei denen eine signifikante Katarakt den Visus beeinträchtigt. Schliesslich können in bestimmten Situationen auch Glaukom-Drainageimplantate eingesetzt werden.

Notfall: akuter primärer Winkelblock

Der akute primäre Winkelverschluss ist ein ophthalmologischer Notfall, der sofort behandelt werden muss, um eine

Erblindung zu vermeiden. Die betroffenen Patienten stellen sich meist mit einem schmerzhaften, geröteten Auge, Verschwommensehen, Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen vor. Die Hornhaut ist in der Regel aufgrund des sehr hohen Augeninnendrucks trübe, die Pupille ist oft mittelgradig dilatiert und reagiert nur schwach auf Licht.

Ziel der Behandlung ist es, mithilfe topisch und systemisch applizierter Medikamente rasch eine Kontrolle des Augeninnendrucks zu erreichen, um die Schädigung des Nervus opticus zu begrenzen. Eine Iridotomie schliesst sich an. Diese kupert den Anfall in 42 bis 72 Prozent der Fälle, und viele Patienten erholen sich ohne Schäden an Sehnervenkopf und Gesichtsfeld, wenn der Druck rasch und adäquat gesenkt wird.

Eine Laser-Iridoplastik (Raffung der peripheren Iris) kann durchgeführt werden, wenn die übliche medikamentöse Behandlung nicht vertragen wird oder nicht den gewünschten Erfolg bringt. Eine chirurgische Iridektomie ist indiziert, wenn die Iridotomie nicht erfolgreich oder schwer durchzuführen ist. Eine prophylaktische Iridotomie des kontralateralen Auges, das ein hohes Risiko für einen akuten Winkelblock aufweist, sollte durchgeführt werden.

Eine prophylaktische Iridotomie sollte auch Patienten angeboten werden, die einen anatomisch engen Kammerwinkel bei normalem Augeninnendruck aufweisen – insbesondere, wenn die Familienanamnese für Engwinkelglaukom positiv ist. ❖

Andrea Wülker

Quelle: Weinreb RN et al.: The pathophysiology and treatment of glaucoma. JAMA 2014; 311(18): 1901–1911.

Interessenlage: Die Autoren geben an, dass sie als Berater für verschiedene Unternehmen tätig sind und/oder Unterstützung für ihre Forschung von verschiedenen Institutionen und/oder Firmen erhalten haben.