

W.A. Lagrèze  
Universitäts-Augenklinik, Freiburg

# Neuroprotektion

## Grundlagen und Möglichkeiten einer zukünftigen klinischen Anwendung

**S**eit einigen Jahren wird man – auch in der Klinik – zunehmend häufig mit dem Begriff „Neuroprotektion“ konfrontiert. Unter Neuroprotektion versteht man den Versuch, bei Erkrankungen des zentralen Nervensystems mittels bestimmter Pharmaka den Untergang von Neuronen aufzuhalten bzw. einzudämmen. Da Netzhaut und Sehnerv als vorgelagerter Hirnteil biochemisch und mikrostrukturell dem zentralen Nervensystem eng verwandt sind, lassen sich die Prinzipien der Neuroprotektion auf die Augenheilkunde übertragen. Die folgenden Artikel dieser Ausgabe sollen einen Einblick in den Stand der Forschung sowie die Möglichkeiten der Neuroprotektion in der Augenheilkunde geben und dabei neue Ansätze beleuchten.

### „Der Bedarf an neuen Behandlungsformen ist groß!“

Eine neuroprotektive Therapie könnte bei solchen Augenerkrankungen sinnvoll sein, bei denen Neurone der Netzhaut und ihre Axone geschädigt werden. Dies sind in der inneren Netzhaut die retinalen Ganglienzellen und in der äußeren die Photorezeptoren. Die Einsatzmöglichkeiten der Neuroprotektion sind theoretisch vielfältig, da bei vielen Erkrankungen, die diese Zellpopulationen schädigen, entweder gar keine oder nur eine suboptimale Therapie existiert. So gibt es bei den akuten vaskulären Erkrankungen wie dem Zentralarterienverschluss oder der anterioren ischämischen Optikusneuropathie keine Therapie, die den Kriterien evidenzbasierter Medizin standhält. Ebenso gibt

es bei chronisch verlaufenden Erkrankungen wie den verschiedenen Varianten der Retinopathia pigmentosa, bei den Stäbchen-Zapfen-Dystrophien und bei den hereditären Optikusneuropathien keine wirkungsvolle Behandlung. Auch beim chronischen Offenwinkelglaukom kann in vielen Fällen die medikamentöse oder operative Augeninnendrucksenkung ein Fortschreiten der Erkrankung nicht aufhalten. Da inzwischen der Augeninnendruck in der neuen Definition des Offenwinkelglaukoms keine Rolle mehr spielt, die Augeninnendrucksenkung jedoch die einzige Therapiemöglichkeit darstellt, wird deutlich, dass der Bedarf an neuen Behandlungsformen groß ist. So ist es nicht verwunderlich, dass große Hoffnungen auf die Neuroprotektion gesetzt werden.

### Der neuronale Zelltod – Apoptose

Durch die Fortschritte in den Neurowissenschaften hat man in den letzten 10–20 Jahren einen recht genauen Einblick in die intrazellulären Mechanismen des neuronalen Zelluntergangs gewonnen. Bei den zuvor erwähnten Erkrankungen haben die Neurone eine gemeinsame Endstrecke, die Apoptose. Apoptose ist im Gegensatz zur Nekrose ein genetisch festgelegtes Programm, bei dem die Zelle ohne begleitende Entzündungsreaktion innerhalb einiger Tage in ihre Bestandteile zerfällt. Will man diesen Vorgang aufhalten, kann man einerseits die Faktoren hemmen, die Apoptose auslösen, und andererseits die Stoffwechsellkaskade der Apoptose

selber unterbrechen, beispielsweise über eine Blockade der sog. Caspasen.

Welche Faktoren lösen Apoptose aus? Zum einen eine zu hohe Konzentration des erregenden Neurotransmitters Glutamat, der nach Freisetzung in die Synapse normalerweise rasch wieder in den intrazellulären Raum aufgenommen wird. Sowohl bei retinaler Minderperfusion und traumatischer Sehnervenschädigung als auch beim Glaukom ist die Wiederaufnahme gestört, sodass die extrazelluläre Glutamatkonzentration ansteigt. Dies hat eine gesteigerte Aktivierung eines postsynaptischen Glutamatrezeptors, des sog. NMDA-Rezeptors, zur Folge. Dieser lässt Kalzium in das Neuron einströmen, was wiederum über die Aktivierung einer Reihe intrazellulärer Enzyme Apoptose einleitet. Zum anderen führt dieser Kalziumeinstrom zu vermehrter Bildung von Stickstoffoxid, das ebenfalls zellschädigend ist. Ferner kommt es nach retinaler Ischämie zur Bildung freier Radikale, die intrazelluläre Enzyme und Zellmembranen durch Oxidation schädigen. Apoptose kann auch durch einen Mangel an neurotrophen Faktoren ausgelöst werden. Normalerweise erhalten retinale Ganglienzellen über den axonalen Transport von ihren Zielneuronen im zentralen Nervensystem kontinuierlich neurotrophe Signale. Bleiben diese aus, etwa durch Ischämie oder Sehnervenkompression, geht das Neuron in Apoptose über.

Priv.-Doz. Dr. Wolf A. Lagrèze  
Universitäts-Augenklinik, Killianstraße 5,  
79106 Freiburg, E-Mail: wolf@lagreze.de

**„Trotz viel versprechender Konzepte muss der Neuroprotektion mit kritischer Vorsicht begegnet werden.“**

Für annähernd einhundert verschiedene Substanzen konnte bis heute *in vitro* eine neuroprotektive Wirkung für retinale Neuronen nachgewiesen werden. Entsprechend der genannten pathophysiologischen Mechanismen beinhaltet diese Gruppe von Substanzen NMDA-Rezeptor-Antagonisten, Stickstoffoxid-synthetasehemmer, Fänger freier Radikale, Glutamatfreisetzungshemmer, Caspaseinhibitoren und neurotrophe Faktoren. Viele dieser Substanzen erwiesen sich ebenfalls in *In-vivo*-Tiermodellen als neuroprotektiv, etwa bei akuter retinaler Ischämie oder bei Sehnervenkompression. Es muss jedoch festgehalten werden, dass sich bis heute keine dieser Therapieansätze auf den Patienten übertragen lässt. Aus diesem Grund muss der Neuroprotektion trotz ihrer viel versprechenden Konzepte mit kritischer Vorsicht begegnet werden.

**Neuroprotektion in der Klinik?**

Was sind die Gründe, dass Neuroprotektion bisher nur im Labor funktioniert hat, sich aber noch nicht in der Klinik etablieren konnte?

- ▀ Tierexperimentelle Daten lassen sich nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen. Bei der Schlaganfalltherapie erwiesen sich Substanzen im Tierversuch wirksam, in groß angelegten Therapiestudien mit Patienten als unwirksam.
- ▀ Tiermodelle spiegeln nur selten die Pathomechanismen beim Menschen exakt wider. Sie stellen oft nur eine Annäherung an die wahren Verhältnisse beim Menschen dar.

- ▀ Bei vielen Tierversuchen wurden die Substanzen in hoher Dosierung systemisch gegeben, teilweise mit beträchtlichen Nebenwirkungen, die bei Patienten nicht akzeptabel wären.
- ▀ In den Versuchen wurde keine vollständige Neuroprotektion erzielt, sondern immer nur ein gewisser Prozentsatz der Neuronen gerettet. Ob solche Effekte klinisch relevant sind, bleibt abzuwarten.
- ▀ Da die Effekte möglicherweise klein sind, müssen klinische Studien sehr viele Patienten umfassen, um die notwendige statistische Power zu erreichen. Dies treibt die Kosten solcher Studien in die Höhe.
- ▀ Da die Patienten bei akuten Erkrankungen, wie z. B. dem Zentralarterienverschluss, fast immer zu spät für eine neuroprotektive Behandlung in die Klinik kommen, eignet sich Neuroprotektion eher für chronische Erkrankungen, wie z. B. das Glaukom. Dieses allerdings schreitet so langsam voran, dass entsprechende Studien über sehr lange Zeit laufen müssen.
- ▀ Die zu messenden Variablen wie Visus oder Gesichtsfeld sind subjektiv und unterliegen erheblichen Messschwankungen. Objektiv messende Geräte, wie z. B. ein automatisierter Pupillenwechselbelichtungstest, sind vor kurzem entwickelt worden.

Trotz dieser Schwierigkeiten sind im letzten Jahr z. B. in den USA mehrere Studien begonnen worden, in denen der Einfluss des NMDA-Rezeptor-Antagonisten Memantin auf das Fortschreiten eines Glaukomschadens untersucht wird. Die zweite Substanz, deren Einfluss auf den Verlauf der anterioren ischämischen Optikusneuropathie derzeit getestet wird, ist das Clonidinderivat Brimonidin. Neben der bekannten augendrucksenkenden Wirkung hat Brimonidin in verschiedenen Tiermodellen neuroprotektive Eigenschaften gezeigt, die auf Steigerung der Expression neurotropher und antiapoptotischer Proteine beruhen.

Im ersten Beitrag dieses Leitthemas von M. Reichel et al. werden die Stoffwechselfvorgänge der Apoptose bei verschiedenen Netzhauterkrankungen dargestellt und die Untersuchungsmethoden sowie antiapoptotische Therapieprinzipien diskutiert. Im zweiten Beitrag von Jehle et al. wird das neue Pharmakon Gabapentin-Laktam vorgestellt, dessen neuroprotektive Wirkung neben antiglutamatergen Eigenschaften möglicherweise auf Interaktion mit ATP-abhängigen Kaliumkanälen beruht. Diese Kanäle stabilisieren bei Hypoxie und Energiemangel das Membranpotential der Zellen. Die Gabe von Pharmaka, welche ATP-abhängige Kaliumkanäle öffnen, stellt einen neuen Ansatz der Neuroprotektion dar. In der dritten Arbeit von Bayer et al. wird ein neues Tiermodell zur Testung neuroprotektiver Substanzen vorgestellt, und Methoden werden aufgezeigt, mit denen die Effekte der Pharmaka quantifiziert werden können.

**Ausblick**

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass Neuroprotektion ein viel versprechendes Konzept ist, das sich aber erst in klinischen Studien bewähren muss. Erst die positiven Ergebnisse solcher Studien können die Behandlung einzelner Patienten rechtfertigen. Die Vielzahl der *in vivo* getesteten Substanzen spiegelt auch die Tatsache wider, dass die „ideale“ neuroprotektive Substanz noch nicht existiert. Möglicherweise ist die Kombination verschiedener Substanzen und Behandlungsformen sinnvoll.