**Levels of serum trace elements in patients
with primary open-angle glaucoma**

Der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

zur

Erlangung des Doktorgrades Dr. med.

vorgelegt von

Alexander Helmut Fick

**Als Dissertation genehmigt von der
Medizinischen Fakultät der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg**

Vorsitzender des Promotionsorgans: Prof. Dr. Markus F. Neurath

Gutachter: PD Dr. Robert Lämmer

Gutachter: Prof. Dr. Antonio Bergua

Tag der mündlichen Prüfung: 18. Januar 2022

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

I. Zusammenfassung (deutsch)	1
1. Hintergrund und Ziele.....	1
2. Methoden	1
3. Ergebnisse und Beobachtungen	2
4. Schlussfolgerung und Diskussion	3
II. Einordnung in den wissenschaftlichen Kontext	5
1. Einleitung	5
2. Das Glaukom und Augeninnendruck.....	6
3. Tensiounabhängige Ursachen von Optikusschäden	8
4. Spurenelemente in der Pathogenese und Prävention verschiedener Erkrankungen.....	10
5. Aktuelle Forschungsergebnisse bezüglich oxidativer Stress, Spurenelemente und Glaukom	11
6. Zusammensetzung des Studienkollektivs, Ein- und Ausschlusskriterien, sowie durchgeführte Untersuchungen.....	13
7. Einordnung der Messergebnisse.....	16
8. Ausblick.....	18
III. Originalpublikation mit Verweis auf DOI und PMID	20
IV. Literaturverzeichnis	22
V. Abkürzungsverzeichnis	26
VI. Verzeichnis der bisherigen Veröffentlichungen	28
VII. Danksagung	29

I. Zusammenfassung (deutsch)

Titel (übersetzt):

Spurenelementspiegel bei Patienten mit primären Offenwinkelglaukom

1. Hintergrund und Ziele

Das Glaukom als eine der häufigsten Erkrankungen, die in den industrialisierten Nationen zur Erblindung führen, wird als multifaktoriell bedingt betrachtet (Lang, 2014). Auch unter bestmöglicher Therapie, die vorrangig eine Senkung des Augeninnendruckes umfasst, ist ein Krankheitsprogress häufig zu beobachten (Hohberger et al., 2019). Als möglicher Krankheitsmechanismus neben erhöhten intraokularem Druck (IOP) wird oxidativer Stress, der zu Zelluntergang beitragen und damit zum Fortschreiten der Erkrankung führen kann, diskutiert (Dizdaroglu and Jaruga, 2012). Dieser, auf zellulärer Ebene stattfindende Stress kann das Ergebnis von Verschiebungen von Spurenelementkonzentrationen sein, die über Gleich- beziehungsweise Ungleichgewicht von Oxidationsmitteln (freie Radikale) und Antioxidationsmitteln entscheiden. Dies macht schließlich das Potenzial zur Zellschädigung aus, da Spurenelemente häufig als Cofaktoren oder Enzymbestandteile wirksam sind, und auf diesem Weg einerseits protektiv wirken, andererseits jedoch, auch durch Blockade entsprechender Enzyme oder karzinogene Wirkung, schädlich für den Organismus sein können (Jomova and Valko, 2011). Das Ziel dieser Studie war es, Unterschiede in der Konzentration von Spurenelementen im Blut gesunder im Vergleich zu an primären Offenwinkelglaukom (POAG) erkrankten Teilnehmern zu detektieren. Die untersuchten Spurenelemente waren Cadmium, Cobalt, Kupfer, Eisen, Blei, Mangan und Zink.

2. Methoden

Das Patientenkollektiv umfasste insgesamt 40 Teilnehmer, die in der Klinik für Augenheilkunde des Universitätsklinikums Erlangen-Nürnberg rekrutiert wurden. Eine Verzerrung der Messergebnisse durch Begleiterkrankungen sollte durch

strenge Ausschlusskriterien vermieden werden. Zur sicheren Einteilung der Patienten in die POAG- beziehungsweise Gesunden-Gruppe wurden alle Teilnehmer einer diagnostischen Reihe unterzogen, die eine Untersuchung an der Spaltlampe, eine IOP-Messung nach Goldmann-Appplanationstonometrie, eine Hornhautdickenmessung, sowie eine Gesichtsfeldmessung umfasste. Schließlich erfolgte eine Blutentnahme mit speziell für die Spurenelementanalytik geeigneten Monovetten. Die weitere Untersuchung der Blutproben erfolgte durch ein regelhaft kalibriertes ICP-OES-, beziehungsweise durch ein ICP-sf-MS-System, falls die zu bestimmenden Konzentrationen unter der ICP-OES Nachweisgrenze lagen. Die gewonnenen Daten wurden unter Berücksichtigung des Alters und des Geschlechts nach dem ANCOVA-Modell analysiert (Software SAS-Version 9.3, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

3. Ergebnisse und Beobachtungen

Unter Anwendung einer Kovarianzanalyse mit Geschlecht und Alter als Kovarianten zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang bezüglich der Cadmium-Konzentration: Während es bei gesunden Probanden mit zunehmenden Alter zu einer Abnahme der Cadmiumkonzentration im Serum kommt, zeigen POAG-Patienten eine Zunahme. Dies sowohl bei männlichen als auch bei weiblichen Teilnehmern. Die Gruppe der POAG-erkrankten Frauen wies dabei die höchsten Cadmium-Spiegel auf. Außerdem zeigte sich ein signifikant erhöhtes Level von Eisen bei männlichen POAG-Patienten gegenüber weiblichen Kontrollteilnehmern ($p=0,0004$). Das Signifikanzniveau von weiblichen POAG-Patienten gegenüber gesunden Frauen war mit $p=0,007$ ebenfalls als signifikant anzusehen. Insgesamt gab es auch innerhalb der Kontroll-Teilnehmer unterschiedliche Eisenkonzentrationen mit erhöhten Werten bei Männern gegenüber Frauen. Bei einer eingeschränkten Kovarianzanalyse, bei der nur das Alter als Kovariante gewählt wurde, zeigten sich zudem weitere signifikante Unterschiede in den Konzentrationen von Cobalt, Kupfer und Eisen - besonders in den folgenden Konstellationen:

Weibliche, gesunde Probanden wiesen höhere Serumspiegel von Cobalt als männliche, gesunde Probanden und auch als männliche POAG-Patienten auf. Bei Kupfer waren bei weiblichen POAG-Patienten höhere Spiegel als bei männlichen POAG-Patienten und männlichen Kontrollteilnehmer zu detektieren. Hinsichtlich Eisen zeigten gesunde Frauen niedrigere Messwerte als Männer (sowohl gesund als auch POAG-erkrankt). Im Vergleich von Eisen in der Gruppe aller Frauen waren die Eisenspiegel in der POAG-Gruppe gegenüber gesunden Frauen erhöht. Bezüglich Blei, Mangan und Zink fanden sich keine signifikanten Unterschiede.

4. Schlussfolgerung und Diskussion

Bisher konnten in Studien veränderte Serumspiegel von Selen, sowie veränderte Spurenelementkonzentrationen im Kammerwasser nachgewiesen werden (Bruhn et al., 2009, Hohberger et al., 2018, Akyol et al., 1990). Für die in dieser Studie durchgeführte Mess-Konstellationen, betreffend die Patientenauswahl und die Auswahl von untersuchten Elementen, gibt es bislang noch keine Vergleichsdaten.

Cadmium wurde bereits eine hohe Zelltoxizität durch die Beeinflussung von beispielsweise Gluthation und Superoxiddismutase nachgewiesen (Figueiredo-Pereira et al., 1998), was jeweils, ebenso wie die durch Cadmium getriggerte Lipidperoxidation, die Bildung freier Radikale fördert (Patra et al., 2011). Auch das in unserer Untersuchung bei POAG-Patienten erhöhte Eisen kann über die Verschiebung des Fe(II)/Fe(III) Gleichgewichts zur Seite von Fe(II), sowie durch eine daraus resultierende Steigerung der Lipidperoxidation, ein Entstehen von Sauerstoffradikalen auslösen (Fernsebner et al., 2014, Venkataramani et al., 2018). Bereits bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen wie Alzheimer wurde eine Beteiligung eines erhöhten Eisenspiegels diskutiert (Liu et al., 2018). Außerdem wurde ein erhöhtes POAG-Vorkommen durch orale Substitution von Eisen und Cadmium nachgewiesen (Wang et al., 2012, Ramdas, 2018).

Eine mögliche Komponente zur Generierung freier Radikale ist ebenso der in unserer Untersuchung gezeigte Unterschied in der Serum-Kupferkonzentration zwischen männlichen und weiblichen POAG-Patienten: Über die enge Verknüpfung von Kupfer mit Coeruloplasmin, welches als Katalysator der Reaktion von Fe(II) zu Fe(III) dient, könnte bereits angesprochenes Fe(II)/Fe(III) Gleichgewicht ebenfalls gestört werden (Wolonciej et al., 2016). Bisherige Untersuchungsergebnisse anderer Studien entsprechen zum Teil nicht den von uns erhobenen Ergebnissen, was wir jedoch am ehesten in anderen Untersuchungstechniken, ggf. aber auch in ethnischen Unterschieden, sowie anderer Lebensgewohnheiten und ernährungsbedingt, sehen. Ebenfalls ist ein gegenseitiges Beeinflussen der erhöhten Eisen- und Cadmiumspiegel möglich, da die Elemente mit gleichen Zellmembrantransportern verknüpft sind (Ciesielski et al., 2018). Auf diesem Weg ist auch eine synergistische Toxizität zu diskutieren.

Einschränkungen dieser Studie bestehen vorrangig in der kleinen Zahl untersuchter Studienteilnehmer, wobei sich bereits hier angesprochene, signifikante Unterschiede nachweisen ließen. Weitere Untersuchungen, besonders hinsichtlich des Fe(II)/Fe(III) Verhältnisses sind in Zukunft noch nötig.

II. Einordnung in den wissenschaftlichen Kontext

1. Einleitung

Das Glaukom ist weltweit mit jährlich circa 6,7 Millionen Betroffenen eine der häufigsten Erkrankungen, die zur Erblindung führen (Freiberg et al., 2012). Es definiert sich durch einen individuell inadäquat zu hohen Augeninnendruck, welcher zu einer Schädigung des Nervus Opticus, und damit zu Gesichtsfeldausfällen, führt. Glaukome, die selbst unter adäquat eingestellten Augeninnendrücken fortschreiten (Hohberger et al., 2019), gaben unter anderem den Anlass zur Erforschung anderer möglicher Ursachen. In diesem Zusammenhang rückte auch die Bedeutung von Spurenelementen (trace elements) und ihre Rolle in der Medizin und der Pathogenese verschiedener Erkrankungen seit der Jahrtausendwende vermehrt in den Fokus der Forschung. Einen ersten Eindruck davon liefert bereits die Abbildung (*Abbildung 1*) jährlicher Veröffentlichungen, welche in der Datenbank PubMed unter dem Schlagwort „trace element“ zu finden sind (Stand Juni 2019).

Abbildung 1: Suchergebnisse unter dem Stichwort „trace element“ in PubMed im Laufe der Jahre (Stand Juni 2019)

Diese, durch den zunehmenden technischen Fortschritt ermöglichte Diagnostik zur immer genaueren Bestimmung von Spurenelementen, bietet die Option verschiedene Erkrankungen noch tiefer, auf molekularer Ebene, zu erforschen. Gehäuft ist dabei der Ansatz die Unterschiede zwischen „erkrankt“ und „gesund“ durch Nachweis von Konzentrationsunterschieden der „trace elements“ zwischen diesen beiden Gruppen zu eruieren. Letztlich zielt diese Forschung darauf ab, die Pathogenese und –logie von Erkrankungen besser zu

verstehen, mit der Absicht, auf gewonnene Erkenntnisse auch mit der Entwicklung neuer Therapiestrategien reagieren zu können. Mit dem gewonnenen Wissen der vergangenen Jahre, nach welchem Spurenelemente auch Einfluss auf die Bildung von oxidativem Stress haben können, ist die Untersuchung dessen und seine Rolle hinsichtlich eines progredienten Zellunterganges vermehrt Ziel aktueller Forschung geworden. Gerade bei Erkrankungen wie dem Glaukom, bei denen sich ein Progress der Erkrankung trotz maximaler Therapie zeigen kann (Hohberger et al., 2019), ist die Frage nach weiteren Pathomechanismen umso präsenter. Ob auch die Spurenelementkonzentrationen von Kupfer, Zink, Eisen, Mangan, Blei, Cobalt und Cadmium im Blut eine gewisse Rolle in der Krankheitsentstehung, beziehungsweise in dem Krankheitsprogress, bei Patienten mit primären Offenwinkelglaukom und Normaldruckglaukom spielen könnten, sollte mittels unserer Arbeit untersucht werden (Fick et al., 2019).

2. Das Glaukom und Augeninnendruck

Zunächst soll noch eine präzisere Erläuterung des Krankheitsbildes des Glaukoms erfolgen: Das Glaukom ist nach Definition eine Zusammenfassung von verschiedenen Erkrankungen, wobei sich deren Ergebnis, wie bereits einleitend erwähnt, letztlich aus einer typischen Trias von Exkavation der Papille, erhöhtem Augeninnendruck und Gesichtsfelddefekten zusammensetzt (Grehn, 2009). Der Kammerwinkel lässt, durch geöffneten beziehungsweise geschlossenen Zustand, eine grobe Unterteilung der Glaukome in Offenwinkel- und Winkelblockglaukome zu (Grehn, 2009). Eine an die Pathophysiologie angepasste Klassifizierung liefert den Anlass zur weiteren Unterscheidung zwischen den primären und den sekundären Glaukomen. Die hierbei als primär eingestuften Glaukome weisen dabei eine Abflussbehinderung im gonioskopisch unauffälligem Trabekelmaschenwerk auf, wohingegen die sekundären Glaukome dort eine Einlagerung von verlegenden Zellen, Pigment oder Pseudoexfoliationsmaterial bei offenem Kammerwinkel beobachten lassen und eine Folge von Augenerkrankungen, Eingriffen oder Medikamenten sein können (Lang, 2014).

Ursächlich für die Schädigung der Nervenfasern des Nervus Opticus ist dabei zumeist der ansteigende Augeninnendruck, aufgrund dessen es durch eine mechanische Abknickung der Axone und einer damit verbundenen Unterbrechung des retrograden Axonplasmatransportes zum Zelltod kommt. Der gestörte Transport des Axonplasmas ist dabei eine Veränderung, die sich besonders früh auszubilden scheint, wie in experimentellen Versuchen gezeigt wurde (Quigley et al., 1981). Desorganisationen von Mikrotubuli und Neurofilamenten wurden hierbei zusätzlich beschrieben. Auch die Durchblutung selbst wird durch den erhöhten Augeninnendruck gestört und Nerven- sowie Gliafasern degenerieren aufgrund von Minderversorgung (Grehn, 2009).

Auf diesen Sachverhalt des erhöhten Augeninnendrucks sind die heute üblichen Behandlungsmaßnahmen ausgerichtet. Dabei wird entweder versucht, die Kammerwasserproduktion im Ziliarepithel zu verringern, oder den Abfluss des Kammerwassers im Trabekelmaschenwerk über den Schlemm-Kanal zu den Venen der Sklera und zu dem uveoskleralen Abflusstrakt zur Choroidea zu verbessern (Lang, 2014). Durch eine Senkung des IOP in den Normalbereich von unter 21 mmHg (Normbereich: $15,5 \pm 2,75$ mmHg, Standardabweichung: 10-21 mmHg) beziehungsweise auf ein individuell angepasstes Zieldruckniveau, soll eine zunehmende Verschlechterung der Sehfähigkeit verhindert werden (Grehn, 2009). Die hierfür bestehenden Therapieansätze umfassen die medikamentös topische Therapie, Lasertherapie und chirurgische Eingriffe (Conlon et al., 2017).

Nicht-invasive Methoden werden in der Praxis bevorzugt, sodass die medikamentöse Therapie, insbesondere bei der Subgruppe der primären Offenwinkelglaukome, die Basis der Therapie bildet. Die gängigsten Medikamentenklassen sind Prostaglandin-Analoga, Betablocker, Carboanhydrase-Hemmer und Alphaagonisten (Conlon et al., 2017), wobei voraussichtlich auch Rho-Kinaseinhibitoren, Adenosin-Rezeptor Agonisten und NO-Dilatatoren zukünftig auf dem Markt erscheinen könnten (Bacharach et al., 2015, Lu et al., 2017). Zu Beginn wird üblicherweise mit einer Monotherapie begonnen, welche bei nicht ausreichender Senkung des IOPs auf eine Kombinationstherapie erweitert werden kann. Sollte sich hierdurch noch immer keine ausreichende Senkung des IOP erreichen lassen, besteht die Option zur

Laser- und operativen Therapie, bei welchen man weiter zwischen perforierenden, also Bulbus eröffnenden, und nicht-perforierenden Verfahren unterscheiden kann (Lang, 2014).

3. Tensiounabhängige Ursachen von Optikusschäden

Das Fortschreiten der glaukomatösen Papillendegeneration auch bei medikamentös, beziehungsweise operativ gut reguliertem IOP, sowie bei therapielos-normwertigem Augeninnendruck lieferte den Anlass dazu, weitere Ursachen, beziehungsweise Therapieansatzpunkte, neben dem Augeninnendruck auszumachen, die ein Krankheitsfortschreiten auslösen können. Es zeigte sich, dass es im Rahmen hoher Augeninnendruckwerte neben den Durchblutungsstörungen und mechanischen Schäden auch zu vaskulären Veränderungen mit dadurch verändertem Blutfluss kommt (Chung et al., 1999). Zudem scheint erhöhter Augeninnendruck zur Entstehung von oxidativem Stress zu führen (Moreno et al., 2004). Wie von Ferreira aufgezeigt, gelang bereits ein Nachweis eines erhöhten Vorkommens von oxidativem Stress im Kammerwasser von Glaukompatienten (Ferreira et al., 2004). Dieser bewirkt einen vermehrten Untergang von Neuronen und treibt so den Krankheitsprozess voran. Die Entstehung von oxidativem Stress scheint an eine Vielzahl an Faktoren geknüpft zu sein, die bereits beginnend in Studien aufgezeigt wurden.

Der Beschaffenheit des Kammerwassers kam bislang die größte Bedeutung bei der Untersuchung von Konzentrationsunterschieden verschiedener Parameter beim Glaukom zu. Dabei wurden auch folgende Auffälligkeiten aufgezeigt: erhöhte Kupferkonzentration (Akyol et al., 1990), erhöhte Selenwerte (Bruhn et al., 2009), und erhöhte Glutamatspiegel wurden bei Glaukompatienten im Kammerwasser gemessen, durch deren Erhöhung sich eine gesteigerte Neurotoxizität einstellt (Shen et al., 2004). Auch erhöhte Hepcidin-Spiegel wurden bereits im Kammerwasser von POAG-Patienten nachgewiesen (Sorkhabi et al., 2010). Zudem finden sich Studien, die Veränderungen bei POAG-Patienten gegenüber Gesunden nicht nur bei Messungen im Gewebe

oder Flüssigkeiten des Auges selbst, sondern auch im gesamten Organismus zeigten. Hierzu gehört auch eine Arbeit von Galassi et al., die herausfanden, dass sowohl die Werte im Kammerwasser, als auch die gemessenen Plasmaspiegel von cGMP und NO-2 signifikant niedriger bei POAG-Erkrankten waren als bei gesunden Kontrollpatienten (Galassi et al., 2004). Dies lässt darauf schließen, dass Erkrankungen wie diese nicht nur Auswirkungen im Auge selbst haben kann, sondern ubiquitär molekulare Veränderungen bewirken, beziehungsweise mit diesen in Zusammenhang stehen können. Es zeigten sich beispielsweise Hinweise darauf, dass die Serum-Harnsäure-Konzentration mit dem Glaukom assoziiert ist, da sie einen Einfluss auf die Bildung freier Radikale zu haben scheint: Niedrigere Harnsäurespiegel konnten, allen voran bei den Glaukompatienten mit primären, chronischen Winkelblockglaukomen gemessen werden, bei welchen die glaukomatöse Schädigung besonders schwer ausgeprägt war (Li et al., 2017). Ebenso scheinen Transportproteine wie Coeruloplasmin, welches im Eisen- sowie Kupferstoffwechsel eine wichtige Rolle spielt, in erniedrigter Konzentration bei Glaukom-Erkrankten vorzuliegen (Sarnat-Kucharczyk et al., 2016). Weitere Nachforschungen und Studien dahingehend folgten. Die genauere Untersuchung der Serumspiegel verschiedener Hormone, Proteine, Spurenelemente, Enzyme und Weiteres rückte mehr in den Fokus. So zeigten sich beispielsweise bei einer Untersuchung männlicher POAG-Patienten erhöhte Werte des Gesamt-, sowie auch des freien Cortisols gegenüber einer Kontrollgruppe (Nowak et al., 2000).

Was außerdem einen Einfluss zu haben scheint bei der Entwicklung des Glaukoms ist eine genetische Komponente: Besonders Mutationen entsprechender Gene des Myocilins und des Optineurins scheinen hierfür relevant zu sein. Auffällig ist, dass vor allem Patienten mit Veränderungen des Optineurin-Gens eher allgemein normwertige Augeninnendrucke aufweisen und man es daher vermehrt mit dem Normaldruckglaukom in Verbindung bringt. Daher wird angenommen, dass Optineurin retinale Ganglienzellen gegenüber Stimuli zur Apoptose abschirmt und damit neuroprotektiv wirkt (Rezaie et al., 2002).

Bei Untersuchungen von Patienten mit Normaldruckglaukom konnten außerdem - auch wenn die Auflistung unter „tensiounabhängiger Ursachen“ hier nicht gänzlich zutreffend ist - niedrigere Druckwerte des Liquor cerebrospinalis im Subarachnoidalraum gemessen werden. Da sich diese Druckdifferenz des Liquors zum Augeninnendruck besonders über die Lamina cribrosa auswirkt, wird auch diese Beobachtung als möglicher Pathogenesefaktor diskutiert (Ren et al., 2010).

Weitere Mechanismen der Pathogenese werden noch erforscht. Diskutiert wird hierbei, auch in Zusammenhang mit oxidativem Stress, die bereits angesprochene, beeinträchtigte Mikrozirkulation, eine Veränderung der Immuneigenschaften, Spurenelemente, auf die im Weiteren noch genauer eingegangen wird, sowie die Exzitotoxizität (Weinreb et al., 2014).

4. Spurenelemente in der Pathogenese und Prävention verschiedener Erkrankungen

Signifikant veränderte Spurenelemente stehen bereits bei einer Vielzahl von Erkrankungen in dem Verdacht, in deren Pathogenese involviert zu sein. So zeigten sich unter anderem verminderte Magnesium- und erhöhte Kupfer-, Zink- und Selenspiegel bei Diabetes Typ 2 Patienten (Zhang et al., 2017), erhöhte Zinkwerte bei arterieller Hypertension (Kunutsor and Laukkanen, 2016), eine gesteigerte Vulnerabilität von Neuronen bei hohen Eisenwerten (Bautista et al., 2016), oder erniedrigte Kupferkonzentrationen bei Parkinsonerkrankung (Younes-Mhenni et al., 2013). Dass Spurenelemente auch protektiv und systemisch wirksam sein können präsentierte unter anderem Ozdemir und Inanc 2005. In Ratten, bei welchen artifiziell durch Mesenterialarterienabklemmung Ischämien ausgelöst wurden, konnten folgende messbare Veränderungen nachgewiesen werden: Malondialdehyd, ein Indikator für die zu oxidativem Stress führende Lipidperoxidation, konnte im chorioretinalem Gewebe als erhöht gemessen werden. Die Versuchsgruppe der Ratten, welche vor der Reperfusion Zinkaspartat intraperitoneal verabreicht bekam, blieben von derartigen

Veränderungen verschont (Ozdemir and Inanc, 2005). An einem Beispiel wie diesem ist ersichtlich, dass die An- beziehungsweise Abwesenheit bestimmter Spurenelemente einen relevanten Einfluss auf Zelleigenschaften haben kann. Es handelt sich um ein sensibles Gleichgewicht von Spurenelementkonzentrationen, bei dem Abweichungen, – sowohl in Form einer Verminderung, als auch einer Erhöhung, – die Überlebens- und Abwehreigenschaften der Zellen beeinträchtigen können (Nelson, 1999, Rahman, 2007, Durackova, 2010).

5. Aktuelle Forschungsergebnisse bezüglich oxidativer Stress, Spurenelemente und Glaukom

Aufgrund der bereits genannten, verschiedenen Unterformen des Glaukoms und der Vielzahl möglicher Untersuchungsmaterialien lassen sich in der Literatur bislang sehr unterschiedliche Untersuchungskonstellationen finden.

Es konnten bei einer Untersuchung von Blutproben auf den Gehalt von Malondialdehyde (MDA), als Marker von Lipidperoxidation und damit als Folge von oxidativem Stress, die höchsten Konzentrationen hiervon bei Patienten mit Pseudoexfoliationsglaukom gefunden werden. Etwas geringere Konzentrationen zeigten sich bei Probanden mit Pseudoexfoliationssyndrom. Die geringsten Messwerte wurden bei gesunden Teilnehmern bestimmt. Außerdem wurde in der gleichen Studie eine verminderte Aktivität der „antioxidativ“ arbeitenden, beziehungsweise wirkenden, Enzyme Superoxiddismutase und Katalase gemessen, mit als kompensatorisch erhöht eingestuften Glutathionspiegeln bei den Erkrankten (Aydin Yaz et al., 2019).

Etwas allgemeiner untersuchte Mousa et al. 2015: Hier konnte in einer Gruppe von Patienten mit primären Offenwinkelglaukom, Pseudoexfoliationsglaukom und primären Winkelblockglaukom gegenüber gesunden Vergleichsprobanden in Untersuchungen des Blutserums ein geringerer „total antioxidant status“ (TAS) festgestellt werden, der durch die Bestimmung der Fähigkeit des Serums zur Reduktion einer Testlösung erhoben wurde. Erwähnenswert ist zudem, dass der niedrigste TAS in der Gruppe der Patienten mit primären Offenwinkelglaukom

gemessen wurde (Mousa et al., 2015). Eine weitere Studie befasste sich ausschließlich mit POAG-Patienten und untersuchte die Aktivität antioxidativ wirkender Enzyme. Sie nutzte als Untersuchungsmaterial Kammerwasser, welches im Rahmen einer Katarakt-Operation gewonnen wurde. Auch hier zeigten sich Veränderungen im Sinne von erhöhten MDA-Spiegeln bei Erkrankten gegenüber Gesunden, wobei sogar die Höhe des Spiegels mit dem Schweregrad der Erkrankung korrelierte. Trotzdem waren die Konzentrationen der Katalase unverändert gegenüber Gesunden, der Spiegel der Superoxiddismutase konnte aber als erhöht bestimmt werden (Ghanem et al., 2010).

Viele Studien, wie die Letztgenannten, befassen sich mit allgemeinen Markern für oxidativen Stress und waren oftmals hinsichtlich ihrer Ein- beziehungsweise Ausschlusskriterien sehr offen. Auch im Hinblick auf die Messergebnisse bestanden, wie obig genannt, zum Teil Differenzen zueinander. Zudem stammt ein Großteil bestehender Studien aus dem asiatischen Raum, wo gegebenenfalls aufgrund anderer Lebens- und Ernährungsgewohnheiten nicht alle Untersuchungsergebnisse 1:1 auf die europäische Bevölkerung übertragbar sind.

Untersuchungen mit der gezielteren Fragestellung „Spurenelemente und Glaukom“, finden sich in der Literatur deutlich seltener. Bei einer Suche nach Studien, die vorrangig POAG und Spurenelemente untersuchten, verkürzt sich die Ergebnisliste noch weiter. Ramdas konnte dabei 2018 in einer Recherche durch die Datenbanken bei einer Summe von 46 eingeschlossenen Studien eine Korrelation vor allem zwischen Eisen und Selen gegenüber dem Vorhandensein von Glaukom nachweisen (Ramdas, 2018). Lin et al. konnten 2015 in der koreanischen Bevölkerung beispielsweise etwas andere Ergebnisse präsentieren, worin erhöhte Quecksilberspiegel, sowie ein erniedrigter Manganspiegel mit einer höheren Wahrscheinlichkeit einer Glaukomerkrankung allgemein in Verbindung standen (Lin et al., 2015). Etwas gezielter untersuchten Bruhn et al. 2009 den Zusammenhang zwischen Selen und POAG und konnte hier eine positive Korrelation zwischen dem Glaukom und der Höhe des Selen-Serumspiegels feststellen (Bruhn et al., 2009). Bereits 1990 wurden Zink- und Kupferspiegel in einer Gruppe von Glaukompatienten, Glaukom mit Katarakt-

Patienten, sowie Patienten mit juvenilem Glaukom, untersucht - sowohl in Blut als auch Kammerwasser. Hier ließen sich die höchsten Kupferkonzentrationen im Kammerwasser der Gruppe der Glaukompatienten nachweisen, wohingegen sich bei Untersuchungen des Serums keine wesentlichen Unterschiede feststellen ließen (Akyol et al., 1990). Im Hinblick auf das Pseudoexfoliationsglaukom/-syndrom konnten bei einer größeren Zahl untersuchter Spurenelemente (Mn, Cr, Co, Mo, Al, Hg, Sr, Ni, V, As) erhöhte Spiegel von Mangan, Quecksilber und Molybdän festgestellt, und diesen eine mögliche Rolle bei der Entstehung des Pseudoexfoliationssyndroms/-glaukoms zugeschrieben werden (Ceylan et al., 2013).

Im Hinblick auf die Auswahl untersuchter Spurenelemente, die Auswahl des untersuchten Patientenkollektives – auch im Hinblick auf Glaukom-Typ, Begleiterkrankungen, Ernährungsgewohnheiten und Ethnie – und das gewählte Untersuchungsmedium stellt die von uns durchgeführte Arbeit eine Ergänzung eines bislang noch kaum untersuchten Themengebietes dar (Fick et al., 2019).

6. Zusammensetzung des Studienkollektivs, Ein- und Ausschlusskriterien, sowie durchgeführte Untersuchungen

Die Patientenrekrutierung, ebenso wie die Aufnahme gesunder Vergleichsprobanden in die klinische Studie erfolgte ab einem Alter von 18 Jahren sowie unter genauem Einhalten der aufgestellten Ausschlusskriterien, auf welche vor Studienteilnahme geprüft wurde. Die in die Studie aufgenommenen Teilnehmer entstammten dem ambulanten oder stationärem Patientenkollektiv der Augenklinik der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg. Ziel war es, Messwerte zu erheben, welche möglichst frei sind von der Beeinflussung anderer bekannter Patientenleiden. Eine potenzielle Beeinflussung der zu untersuchenden Parameter muss durch verschiedenste Komorbiditäten und Lebensgewohnheiten als wahrscheinlich vorausgesetzt werden oder wurde, wie bereits obig in Auszügen erwähnt, bereits bestätigt, weshalb diese in einer Liste von Ausschlusskriterien zusammengefasst wurden. Zu diesen gehörten folgende

Erkrankungen, Medikamenten- sowie Nahrungsergänzungsmittelaufnahmen: Augenerkrankungen (Altersbedingte Makuladegeneration, Makulaödem, Zustand nach (Z.n.) Gefäßverschlüssen, Z.n. Netzhautablösung und weitere Erkrankungen des Auges soweit bekannt), Z.n. Augenoperationen, welche nicht zur Augeninnendrucksenkung der glaukomekrankten Teilnehmer durchgeführt wurden (beispielsweise Abrasionen der Cornea, Implantation einer Kunstlinse, Hornhauttransplantation, refraktive Chirurgie etc.), nicht regulierter intraokulärer Druck (IOP > 21 mmHg), Entzündungen des Auges (Herpeskeratitis, Chlamydieninfektion etc.) innerhalb des letzten Jahres vor Studienaufnahme, arterielle Hypertonie, Malignome in der Patientenhistorie, welche weniger als zehn Jahre zurücklagen beziehungsweise Rezidive innerhalb der letzten zehn Jahre, Nikotinabusus innerhalb des letzten Jahres vor Studienaufnahme, Schilddrüsenfunktionsstörungen (Hyper- und Hypothyreose), sowie Schilddrüsenhormonsubstitution, Diabetes Typ 1 oder 2, Kollagenosen, Vaskulitiden, schwere Psoriasis, rheumatoide Arthritis und weitere entzündliche Gelenkerkrankungen, Lungenerkrankungen (Asthma bronchiale, COPD, Pneumokoniosen), Z.n. Apoplex, Z.n. Myokardinfarkt in der Vorgeschichte. Außerdem auch vorbekannte psychische Erkrankungen, Demenz, Autismus, Nierenerkrankungen (nephrotisches oder nephritisches Syndrom, Z.n. Nierenversagen, Dialysetherapie etc.), Lebererkrankungen, chronischer Alkoholkonsum, Anorexie, gastrointestinale Erkrankungen (chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Malabsorptionssyndrome, Reizdarm etc.), größerflächige Hautverbrennungen (innerhalb des letzten Jahres vor Studienaufnahme), sowie weitere aktuell oder in der Vorgeschichte aufgetretene schwere Systemerkrankungen sprachen gegen eine Studienteilnahme. Zum Studienausschluss führte weiterhin die Einnahme von oralen Kontrazeptiva, Hormonpräparaten, Antibiotika, Chelatbildnern, H₂-Antagonisten, Corticosteroiden jeglicher Applikationsform (oral, dermal, intravenös, okulär), Antazida, Methotrexat, Fibrate, Phenytoin, Carbamazepin sowie Nahrungsergänzungsmittel im vergangenen halben Jahr vor Studienaufnahme. Zu letztem zählten auch sämtliche Einnahmen von Tabletten oder ähnliches mit zugesetzten Vitaminen oder Mineralien wie Calcium, Magnesium, Zink und

weitere Substitutionspräparate. Die Einnahme von nichtsteroidalen Antirheumatika führte nur dann zum Ausschluss, wenn eine regelmäßige oder tägliche Einnahme dieser in den letzten sechs Monaten vor Studienteilnahme stattgefunden hatte. Außerdem wurden die Patienten zur genaueren Beurteilung der Augengesundheit im Rahmen der Studie den folgenden Untersuchungen am linken wie rechten Auge unterzogen: Begonnen wurde mit der Testung des Visus in bestmöglicher Korrektur durch Verwendung vorhandener beziehungsweise vorgesetzter Sehhilfen, an die sich eine Messung des intraokulären Drucks anschloss. Nach einer ophthalmologischen Untersuchung an der Spaltlampe, um etwaige Befundveränderungen des vorderen Augenabschnittes zu erkennen, folgte eine 30° G1-Perimetrie bei der für eine Unterscheidung zwischen „Gesund“ und „Glaukom-erkrankt“ folgende Richtwerte galten: der gemessene Mean Defect (MD) der Glaukom-Erkrankten musste an mindestens einem Auge den Cut-Off-Wert von 2,8 dB überschreiten und dabei zusätzlich entweder ≥ 3 benachbarte Testpunkte auf der Musterabweichungskarte mit einer Wahrscheinlichkeit $< 5\%$, oder ≥ 2 benachbarte Testpunkte mit einer Wahrscheinlichkeit $< 1\%$ aufweisen. Für gesunde Teilnehmer galten entsprechend umgekehrte Vorzeichen bei gleichen Wahrscheinlichkeiten. Des Weiteren erfolgte eine okuläre Cohärenztomographie zur Bestimmung der retinalen Nervenfaserschichtdicke um die Papille herum, deren Ergebnisse zur Graduierung mit einer alterskorrelierten Normaldatenbank verglichen wurden. Mithilfe eines mit Ultraschall arbeitenden Handypachymeters wurde nach einer wiederholten Lokalanästhesie der Hornhaut deren Schichtdicke durch Mittelung dreier Messungen pro Auge bestimmt. Dies erfolgte mit dem Hintergrund, die gemessenen IOP-Werte, entsprechend zur Hornhautdicke, gegebenenfalls zu korrigieren und Abweichungen von den Einschlusskriterien erfassen zu können. Bei denjenigen Studienteilnehmern, welche ihre Einverständnis dazu gaben, erfolgte außerdem eine medikamentöse Mydriasis um in einer zweiten Untersuchung an der Spaltlampe den Augenfundus besser beurteilen zu können. Bei den glaukomerkrankten Studienteilnehmern wurde eine Graduierung der glaukomatösen Papillenschädigung nach den Jonas-Kriterien dokumentiert (Jonas, 1989). Bei Probanden, bei denen eine Mydriasis – meist aus Gründen

der sich anschließenden Fahruntauglichkeit – nicht herbei zu führen war, wurden bei einer zweiten Untersuchung nur Makula und Papille, soweit einsehbar, beurteilt (Fick et al., 2019).

7. Einordnung der Messergebnisse

Im Rahmen dieser durchgeführten prospektiven Fall-Kontroll-Studie wurden potenzielle Unterschiede im Hinblick auf die Konzentration von Eisen, Kobalt, Kupfer, Zink, Cadmium, Blei und Mangan im Blutplasma von Glaukompatienten der Klinik für Augenheilkunde des Universitätsklinikums Erlangen-Nürnberg im Vergleich zu gesunden Normalprobanden aus der gleichen Region aufgezeigt, wobei wir hierbei nur die Formen des POAG und des Normaldruckglaukoms in unsere Untersuchungen einschlossen. Mögliche Differenzen bei den Messergebnissen im Vergleich zu älteren Arbeiten könnten, neben der Zusammensetzung unseres Studienkollektives, auch auf die Benutzung aktueller Untersuchungstechniken in unserer Studie mit Inductively-Coupled-Plasma-Optical Emission Spectrometry (Cu, Fe, Zn) und Inductively-Coupled-Plasma-sectorfield-Mass-Spectrometry (Cd, Co, Mn, Pb, Se) zurückzuführen sein (Fick et al., 2019).

Bei unseren Messungen zeigt sich ein Unterschied bei Serum-Cadmium-Konzentrationen, wobei bei gesunden Probanden mit zunehmenden Alter eine abnehmende, bei POAG-Patienten eine mit dem Alter steigende Konzentration bestimmt wurde. Auch das Geschlecht der Teilnehmer könnte eine Rolle spielen, da insbesondere bei Frauen mit POAG die höchsten Cadmium-Spiegel nachgewiesen wurden (Fick et al., 2019). Cadmium kann durch die Beeinflussung, beziehungsweise Verringerung von beispielsweise Gluthation oder der Superoxiddismutase toxisch wirken, da dies, ebenso wie die durch Cadmium getriggerte Lipidperoxidation, die Bildung freier Radikale fördern kann (Figueiredo-Pereira et al., 1998, Patra et al., 2011). Dass Cadmium eine Rolle in der Pathogenese der Offenwinkelglaukome spielen könnte, deckt sich auch mit Testungen in einer Gruppe koreanischer Probanden, die außerdem, wie auch in

unserer Arbeit, keine Auffälligkeiten in der Blei-Serumkonzentration aufwiesen (Lee et al., 2016). Interessanterweise konnten die höheren Cadmiumspiegel dort jedoch, anders als bei uns, den glaukomekrankten Männern zugeschrieben werden. Ohne Vorauswahl des Patientenkollektivs konnte eine Bevölkerungsuntersuchung in Südkorea ebenfalls höhere Cadmiumserumspiegel bei Frauen, sowie generell aber auch bei älter werdender Bevölkerung bestimmen (Kim et al., 2014). Unser Messergebnis von höheren Cadmiumspiegeln bei Frauen könnte also nach Datenerhebung in Korea vermeintlich POAG-unabhängig sein. In Zusammenschau der beiden koreanischen Arbeiten lässt aber die Erkenntnis, dass dort vor allem bei Männern mit POAG der Cadmiumserumspiegel mit dem Alter jedoch noch über dem Niveau der Glaukom-erkrankten Frauen zunimmt, weiterhin den Schluss einer Assoziation zwischen Cadmium und POAG zu.

Bei den Messungen der Eisenkonzentration bestand ebenfalls ein signifikanter Unterschied mit deutlich erhöhten Serumspiegeln bei Männern mit POAG gegenüber gesunden Frauen, zudem waren auch die Messungen bei POAG-erkrankten Frauen höher als bei den gesunden Vergleichsprobandinnen (Fick et al., 2019). Diese Erhöhung der Eisen-Serumspiegel deckt sich mit der Mehrzahl der Ergebnisse bestehender Studien (Ramdas, 2018). Auch bei der Beobachtung der Gruppe aller gesunden Probanden zusammen waren die niedrigsten Messwerte den Frauen zuzuschreiben (Fick et al., 2019). Über die Verschiebung des Fe(II)/Fe(III) Gleichgewichts zur Seite von Fe(II), und eine daraus resultierende Steigerung der Lipidperoxidation kann, insbesondere in Sauerstoffumgebung, die Entstehung von Sauerstoffradikalen verstärkt werden (Fernsebner et al., 2014, Venkataramani et al., 2018, Jomova and Valko, 2011). Eine orale Substitution von Eisen und Cadmium wurde bereits mit einem gehäuften POAG-Vorkommen in Zusammenhang gebracht (Wang et al., 2012, Ramdas, 2018). Zusätzlich ist ein gegenseitiges Beeinflussen der erhöhten Eisen- und Cadmiumspiegel möglich, da die Elemente mit gleichen Zellmembrantransportern verknüpft sind (Ciesielski et al., 2018). Bezugnehmend auf die obig erwähnte Untersuchung der Cadmiumserumspiegel in der südkoreanischen Bevölkerung von Kim et al., 2014 ist außerdem noch Folgendes

zu ergänzen: Man untersuchte darin zusätzlich die Korrelation von Cadmium mit den Serumferritinspiegeln als Marker für den Eisenspiegel, beziehungsweise -mangel. Es konnte darin keine Korrelation bei Männern festgestellt werden, bei Frauen wurde ein Eisenmangel nur bei prämenopausalen Frauen mit einem höheren Cadmiumserumspiegel in Verbindung gebracht (Kim et al., 2014). Frauen wie auch Männer mit POAG in unserer Arbeit hatten im Gegensatz dazu jedoch sowohl einen höheren Cadmiumspiegel, als auch einen höheren Eisenspiegel (Fick et al., 2019). Zusammenfassend lässt sich so, auch mit Blick auf die Ergebnisse von Ramdas und Ciesielski, durchaus ein möglicher Zusammenhang von Cadmium, Eisen und POAG vermuten.

Bei den Untersuchungen der Cobalt-Serumspiegel hatten weibliche, gesunde Teilnehmer die höchsten Werte, bei den Messungen der Kupferspiegel konnte eine höhere Serumkonzentration bei Frauen mit POAG als bei POAG-erkrankten und gesunden Männern gemessen werden (Fick et al., 2019). Gerade bei Cobalt, wo auch verschiedene Pathologien bei Exposition wie Optikusatrophie, Myelinausdünnung oder Axonödem beschrieben wurden, lieferten unsere Analysen keine entsprechenden, zuvor vermuteten Ergebnisse (Vennam et al., 2020). In Untersuchungen von Akyol konnten keine Unterschiede bei den Serum-Kupferspiegeln festgemacht werden, wobei auch an dieser Stelle nochmals auf eine andere Zusammensetzung des Patientenkollektivs hinsichtlich der Komorbiditäten, sowie auf neuere Untersuchungstechniken verwiesen wird (Akyol et al., 1990). Über die enge Verknüpfung von Kupfer mit Coeruloplasmin, das als Katalysator der Reaktion von Fe(II) zu Fe(III) dient, könnte das bereits angesprochene Gleichgewicht der beiden Eisenionen ebenfalls gestört werden (Wolonciej et al., 2016).

8. Ausblick

Um unsere Ergebnisse, sowie auch die vorliegenden Ergebnisse anderer Untersuchungen besser einordnen zu können, muss das Wissen über veränderte Spurenelementkonzentrationen bei verschiedenen Erkrankungen wohl noch

erweitert werden - gerade im Hinblick auf die sich zum Teil nicht gänzlich einander entsprechenden Untersuchungsergebnisse der verschiedenen Studien zueinander. Auch zur genaueren Beurteilung unserer Ergebnisse im Speziellen sind weitere, auch mit größeren Patientenzahlen durchgeführte Untersuchungen notwendig, sowie, zum besseren Verständnis der Pathogenese, weitere Erkenntnisse auf dem Gebiet der Spurenelemente mit deren Verknüpfung zu oxidativem Stress, um zukünftig aus diesen Erkenntnissen möglicherweise neue Therapiestrategien entwickeln zu können (Fick et al., 2019).

III. Originalpublikation mit Verweis auf DOI und PMID

Levels of serum trace elements in patients with primary open-angle glaucoma

Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

Journal of Trace Elements in Medicine and Biology
Volume 53, May 2019, Pages 129-134

Sonderdruck:

Fick A, Jünemann A, Michalke B, Lucio M, Hohberger B

Levels of serum trace elements in patients with primary open-angle glaucoma

J Trace Elem Med Biol. 2019 May;53:129-134

doi: 10.1016/j.jtemb.2019.02.006

Epub 2019 Feb 15

PMID: 30910195

IV. Literaturverzeichnis

- AKYOL, N., DEGER, O., KEHA, E. E. & KILIC, S. 1990. Aqueous humour and serum zinc and copper concentrations of patients with glaucoma and cataract. *Br J Ophthalmol*, 74, 661-662.
- AYDIN YAZ, Y., YILDIRIM, N., YAZ, Y., TEKIN, N., INAL, M. & SAHIN, F. M. 2019. Role of Oxidative Stress in Pseudoexfoliation Syndrome and Pseudoexfoliation Glaucoma. *Turk J Ophthalmol*, 49, 61-67.
- BACHARACH, J., DUBINER, H. B., LEVY, B., KOPCZYNSKI, C. C., NOVACK, G. D. & GROUP, A.-C. S. 2015. Double-masked, randomized, dose-response study of AR-13324 versus latanoprost in patients with elevated intraocular pressure. *Ophthalmology*, 122, 302-7.
- BAUTISTA, E., VERGARA, P. & SEGOVIA, J. 2016. Iron-induced oxidative stress activates AKT and ERK1/2 and decreases Dyrk1B and PRMT1 in neuroblastoma SH-SY5Y cells. *J Trace Elem Med Biol*, 34, 62-9.
- BRUHN, R. L., STAMER, W. D., HERRYGERS, L. A., LEVINE, J. M. & NOECKER, R. J. 2009. Relationship between glaucoma and selenium levels in plasma and aqueous humour. *Br J Ophthalmol*, 93, 1155-1158.
- CEYLAN, O. M., CAN DEMIRDOGEN, B., MUMCUOGLU, T. & AYKUT, O. 2013. Evaluation of essential and toxic trace elements in pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma. *Biol Trace Elem Res*, 153, 28-34.
- CHUNG, H. S., HARRIS, A., EVANS, D. W., KAGEMANN, L., GARZOZI, H. J. & MARTIN, B. 1999. Vascular aspects in the pathophysiology of glaucomatous optic neuropathy. *Surv Ophthalmol*, 43 Suppl 1, S43-50.
- CIESIELSKI, T. H., SCHWARTZ, J., BELLINGER, D. C., HAUSER, R., AMARASIRIWARDENA, C., SPARROW, D. & WRIGHT, R. O. 2018. Iron-processing genotypes, nutrient intakes, and cadmium levels in the Normative Aging Study: Evidence of sensitive subpopulations in cadmium risk assessment. *Environ Int*, 119, 527-535.
- CONLON, R., SAHEB, H. & AHMED, II 2017. Glaucoma treatment trends: a review. *Can J Ophthalmol*, 52, 114-124.
- DIZDAROGLU, M. & JARUGA, P. 2012. Mechanisms of free radical-induced damage to DNA. *Free Radic Res*, 46, 382-419.
- DURACKOVA, Z. 2010. Some current insights into oxidative stress. *Physiol Res*, 59, 459-69.
- FERNSEBNER, K., ZORN, J., KANAWATI, B., WALKER, A. & MICHALKE, B. 2014. Manganese leads to an increase in markers of oxidative stress as well as to a shift in the ratio of Fe(II)/(III) in rat brain tissue. *Metallomics*, 6, 921-31.
- FERREIRA, S. M., LERNER, S. F., BRUNZINI, R., EVELSON, P. A. & LLESUY, S. F. 2004. Oxidative stress markers in aqueous humor of glaucoma patients. *Am J Ophthalmol*, 137, 62-9.
- FICK, A., JUNEMANN, A., MICHALKE, B., LUCIO, M. & HOHBERGER, B. 2019. Levels of serum trace elements in patients with primary open-angle glaucoma. *J Trace Elem Med Biol*, 53, 129-134.

- FIGUEIREDO-PEREIRA, M. E., YAKUSHIN, S. & COHEN, G. 1998. Disruption of the intracellular sulfhydryl homeostasis by cadmium-induced oxidative stress leads to protein thiolation and ubiquitination in neuronal cells. *J Biol Chem*, 273, 12703-9.
- FREIBERG, F. J., PARENTE SALGADO, J., GREHN, F. & KLINK, T. 2012. Intracorneal hematoma after canaloplasty and clear cornea phacoemulsification: surgical management. *Eur J Ophthalmol*, 22, 823-5.
- GALASSI, F., RENIERI, G., SODI, A., UCCI, F., VANNOZZI, L. & MASINI, E. 2004. Nitric oxide proxies and ocular perfusion pressure in primary open angle glaucoma. *Br J Ophthalmol*, 88, 757-60.
- GHANEM, A. A., ARAFA, L. F. & EL-BAZ, A. 2010. Oxidative stress markers in patients with primary open-angle glaucoma. *Curr Eye Res*, 35, 295-301.
- GREHN, F. 2009. *Augenheilkunde*, 31. Auflage, Springer-Verlag, ISBN-978-3-642-11333-8
- HOHBERGER, B., CHAUDHRI, M. A., MICHALKE, B., LUCIO, M., NOWOMIEJSKA, K., SCHLOTZER-SCHREHARDT, U., GRIEB, P., REJDAK, R. & JUNEMANN, A. G. M. 2018. Levels of aqueous humor trace elements in patients with open-angle glaucoma. *J Trace Elem Med Biol*, 45, 150-155.
- HOHBERGER, B., MONCZAK, E. & MARDIN, C. Y. 2019. [26 Years of the Erlangen Glaucoma Registry: Demographic and Perimetric Characteristics of Patients Through the Ages]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 236, 691-698. doi:10.1055/s-0043-112856
- JOMOVA, K. & VALKO, M. 2011. Advances in metal-induced oxidative stress and human disease. *Toxicology*, 283, 65-87.
- JONAS, J. B. 1989. *Biomorphometrie des Nervus Opticus; 24 Tabellen*, Stuttgart, Enke. ISBN-13: 9783432979517
- KIM, S. H., KIM, Y., KIM, N. S. & LEE, B. K. 2014. Gender difference in blood cadmium concentration in the general population: can it be explained by iron deficiency? *J Trace Elem Med Biol*, 28, 322-7.
- KUNUTSOR, S. K. & LAUKKANEN, J. A. 2016. Serum zinc concentrations and incident hypertension: new findings from a population-based cohort study. *J Hypertens*, 34, 1055-61.
- LANG, G. K. 2014. *Augenheilkunde*, 5. Aufl. ed. Georg Thieme Verlag KG, ISBN-13:9783131028358
- LEE, S. H., KANG, E. M., KIM, G. A., KWAK, S. W., KIM, J. M., BAE, H. W., SEONG, G. J. & KIM, C. Y. 2016. Three Toxic Heavy Metals in Open-Angle Glaucoma with Low-Teen and High-Teen Intraocular Pressure: A Cross-Sectional Study from South Korea. *PLoS One*, 11, e0164983.
- LI, S., SHAO, M., TANG, B., ZHANG, A., CAO, W. & SUN, X. 2017. The association between serum uric acid and glaucoma severity in primary angle closure glaucoma: a retrospective case-control study. *Oncotarget*, 8, 2816-2824.
- LIN, S. C., SINGH, K. & LIN, S. C. 2015. Association between body levels of trace metals and glaucoma prevalence. *JAMA Ophthalmol*, 133, 1144-50.

- LIU, J. L., FAN, Y. G., YANG, Z. S., WANG, Z. Y. & GUO, C. 2018. Iron and Alzheimer's Disease: From Pathogenesis to Therapeutic Implications. *Front Neurosci*, 12, 632.
- LU, L. J., TSAI, J. C. & LIU, J. 2017. Novel Pharmacologic Candidates for Treatment of Primary Open-Angle Glaucoma. *Yale J Biol Med*, 90, 111-118.
- MORENO, M. C., CAMPANELLI, J., SANDE, P., SANEZ, D. A., KELLER SARMIENTO, M. I. & ROSENSTEIN, R. E. 2004. Retinal oxidative stress induced by high intraocular pressure. *Free Radic Biol Med*, 37, 803-12.
- MOUSA, A., KONDKAR, A. A., AL-OBEIDAN, S. A., AZAD, T. A., SULTAN, T., OSMAN, E. & ABU-AMERO, K. K. 2015. Association of total antioxidants level with glaucoma type and severity. *Saudi Med J*, 36, 671-7.
- NELSON, N. 1999. Metal ion transporters and homeostasis. *EMBO J*, 18, 4361-71.
- NOWAK, M., SWIETOCHOWSKA, E., JOCHAN, K. & BUNTNER, B. 2000. [Hormonal changes in male patients with primary open angle glaucoma]. *Klin Oczna*, 102, 103-8.
- OZDEMIR, G. & INANC, F. 2005. Zinc may protect remote ocular injury caused by intestinal ischemia reperfusion in rats. *Tohoku J Exp Med*, 206, 247-51.
- PATRA, R. C., RAUTRAY, A. K. & SWARUP, D. 2011. Oxidative stress in lead and cadmium toxicity and its amelioration. *Vet Med Int*, 2011, 457327.
- QUIGLEY, H. A., ADDICKS, E. M., GREEN, W. R. & MAUMENEE, A. E. 1981. Optic nerve damage in human glaucoma. II. The site of injury and susceptibility to damage. *Arch Ophthalmol*, 99, 635-49.
- RAHMAN, K. 2007. Studies on free radicals, antioxidants, and co-factors. *Clin Interv Aging*, 2, 219-36.
- RAMDAS, W. D. 2018. The relation between dietary intake and glaucoma: a systematic review. *Acta Ophthalmol*, 96, 550-556.
- REN, R., JONAS, J. B., TIAN, G., ZHEN, Y., MA, K., LI, S., WANG, H., LI, B., ZHANG, X. & WANG, N. 2010. Cerebrospinal fluid pressure in glaucoma: a prospective study. *Ophthalmology*, 117, 259-66.
- REZAEI, T., CHILD, A., HITCHINGS, R., BRICE, G., MILLER, L., COCA-PRADOS, M., HEON, E., KRUPIN, T., RITCH, R., KREUTZER, D., CRICK, R. P. & SARFARAZI, M. 2002. Adult-onset primary open-angle glaucoma caused by mutations in optineurin. *Science*, 295, 1077-9.
- SARNAT-KUCHARCZYK, M., ROKICKI, W., ZALEJSKA-FIOLKA, J., POJDA-WILCZEK, D. & MRUKWA-KOMINEK, E. 2016. Determination of Serum Ceruloplasmin Concentration in Patients with Primary Open Angle Glaucoma with Cataract and Patients with Cataract Only: A Pilot Study. *Med Sci Monit*, 22, 1384-8.
- SHEN, F., CHEN, B., DANIAS, J., LEE, K. C., LEE, H., SU, Y., PODOS, S. M. & MITTAG, T. W. 2004. Glutamate-induced glutamine synthetase expression in retinal Muller cells after short-term ocular hypertension in the rat. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 45, 3107-12.
- SORKHABI, R., GHORBANIHAGHJO, A., JAVADZADEH, A., MOTLAGH, B. F. & AHARI, S. S. 2010. Aqueous humor hepcidin prohormone levels in patients with primary open angle glaucoma. *Mol Vis*, 16, 1832-6.

- VENKATARAMANI, V., DOEPPNER, T. R., WILLKOMMEN, D., CAHILL, C. M., XIN, Y., YE, G., LIU, Y., SOUTHON, A., ARON, A., AU-YEUNG, H. Y., HUANG, X., LAHIRI, D. K., WANG, F., BUSH, A. I., WULF, G. G., STROBEL, P., MICHALKE, B. & ROGERS, J. T. 2018. Manganese causes neurotoxic iron accumulation via translational repression of amyloid precursor protein and H-Ferritin. *J Neurochem*, 147, 831-848.
- VENNAM, S., GEORGOULAS, S., KHAWAJA, A., CHUA, S., STROUTHIDIS, N. G. & FOSTER, P. J. 2020. Heavy metal toxicity and the aetiology of glaucoma. *Eye (Lond)*, 34, 129-137.
- WANG, S. Y., SINGH, K. & LIN, S. C. 2012. The association between glaucoma prevalence and supplementation with the oxidants calcium and iron. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 53, 725-731.
- WEINREB, R. N., AUNG, T. & MEDEIROS, F. A. 2014. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. *JAMA*, 311, 1901-11.
- WOLONCIEJ, M., MILEWSKA, E. & ROSZKOWSKA-JAKIMIEC, W. 2016. Trace elements as an activator of antioxidant enzymes. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*, 70, 1483-1498.
- YOUNES-MHENNI, S., AISSI, M., MOKNI, N., BOUGHAMMOURA-BOUATAY, A., CHEBEL, S., FRIH-AYED, M., KERKENI, A., BOST, M., CHAZOT, G., SFAR, M. T. & SFAR, M. H. 2013. Serum copper, zinc and selenium levels in Tunisian patients with Parkinson's disease. *Tunis Med*, 91, 402-5.
- ZHANG, H., YAN, C., YANG, Z., ZHANG, W., NIU, Y., LI, X., QIN, L. & SU, Q. 2017. Alterations of serum trace elements in patients with type 2 diabetes. *J Trace Elem Med Biol*, 40, 91-96.

V. Abkürzungsverzeichnis

Al:	Aluminium
ANCOVA:	Analysis of covariance
Ar:	Argon
As:	Arsen
BCR-637:	Community Bureau of Reference - 637
Cd:	Cadmium
cGMP:	Cyclisches Guanosinmonophosphat
Co:	Cobalt
COPD:	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
Cr:	Chrom
CRM:	Certified reference material
Cu:	Kupfer
DMT-1:	Divalent metal transporter-1
DNA:	Deoxyribonucleic acid
ERM-BD-150:	European Reference Materials-BD-150
F:	Female
Fe:	Eisen
Fe(II) / Fe ²⁺ :	Zweifach positiv geladenes Eisen
Fe(III) / Fe ³⁺ :	Dreifach positiv geladenes Eisen
G-EQUAS:	German External Quality Assessment Scheme
GFAAS:	Graphite furnace atomic absorption spectrometry
H ₂ :	Histamin 2
HFE H63D:	High-Fe(II) Gen mit Defekt an Stelle 63
Hg:	Quecksilber
ICP-OES-System:	Inductively-Coupled-Plasma-Optical Emission Spectrometry
ICP-sf-MS-System:	Inductively-Coupled-Plasma-sectorfield-Mass-Spectrometry

IOP:	Intraocular pressure / intraokulärer Druck
LOD:	Limit of detection
LS:	Least squares
M:	Male
MD:	Mean defect
Mn:	Mangan
Mo:	Molybdän
MDA:	Malondialdehyde
NMDA:	N-Methyl-D-Aspartat
Ni:	Nickel
NO-2:	Stickstoffdioxid
NS:	Not significant
OAG:	Open angle glaucoma
Pb:	Blei
POAG:	Primary open-angle glaucoma / Primäres Offenwinkelglaukom
TAS:	Total antioxidant status
RF power:	Radio frequency power
RM:	Reference material
SAS:	Statistical Analysis System
Se:	Selen
SOD:	Superoxide dismutase enzymes
Sr:	Strontium
V:	Vanadium
W:	Watt
Zn:	Zink
Z.n.:	Zustand nach

VI. Verzeichnis der bisherigen Veröffentlichungen

Mai 2019

Levels of serum trace elements in patients with
primary open-angle glaucoma
(Journal of trace elements in medicine and biology,
Volume 53, May 2019, Pages 129-134), Erstautor

Februar 2021

Serum Selenium Levels in Glaucoma: a Pilot Study
(Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde,
Online publiziert am 19.02.2021), Coautor

VII. Danksagung

Mein Dank gilt allen, die mich auf dem Weg durch mein Studium und der Promotion begleitet haben.

Besonders danken möchte ich Fr. Dr. med. Dr. rer. biol. hum. Bettina Hohberger für ihre große Hilfe im Aufbau, der Durchführung, und der Ausarbeitung dieser Promotionsarbeit.

An meine Familie, die mich zu jeder Zeit und bei jeder Entscheidung unterstützt hat und weiterhin unterstützt, möchte ich ein großes Dankeschön übermitteln.

Und meiner Frau, die mir allzeit eine große Stütze ist, möchte ich von Herzen danken.