

1 Einleitung

1.1 Glaukom

1.1.1 Definition

Glaukom ist eine Erkrankung, bei der ein erhöhter Augeninnendruck den Nervus opticus schädigt und zum Verlust der visuellen Funktion führt (parazentrale Gesichtsausfälle). Dabei kommt es zur Abknickung der Axone, wodurch der retrograde Axoplasmatransport unterbrochen wird.

Nicht jedes Auge mit einem hohen Augeninnendruck entwickelt eine glaukomatöse Schädigung (okuläre Hypertension) und umgekehrt sind Glaukompatienten mit typischen Schädigungsmustern ohne erhöhte Druckwerte anzutreffen (Normaldruckglaukom).

In diesem Zusammenhang ist bedeutsam, dass die Senkung des Augeninnendruckes durch Medikamente oder Operationen nicht in allen Fällen geeignet ist, die Progression der glaukomatösen Schädigung zu stoppen [1-3]. Zusammenfassend kann man sagen, dass die Gründe für die Schädigung des Nervus opticus mechanisch durch den erhöhten intraokularen Druck (IOD) bedingt sind. Vaskuläre Dysfunktionen [4], Ischämie und pathologische Effekte durch körpereigene Substanzen, wie Stickstoffmonoxid (NO) oder Endothelin, spielen jedoch auch eine Rolle. Außerdem kann es durch fehlerhafte Zusammensetzung der Kollagene der Lamina cribrosa zu einer Ausbuchtung der Bindegewebstrabekel nach hinten kommen, wodurch Nervenfasern, Kapillaren und Glia geschädigt werden.

Man spricht von primärem Glaukom, wenn es nicht Folge einer anderen Augenerkrankung ist und von sekundärem Glaukom, wenn es mit oder nach einer anderen Augenerkrankung oder als unerwünschte Nebenwirkung von Heilmaßnahmen oder Medikamenten auftritt. Zu den Risikofaktoren eines Glaukoms zählen: Glaukombelastung in der Familie, eine flache Vorderkammer, eine große Linse, Lebensalter durch zunehmende Hyalinisierung der Trabekellamellen und Plaquebildung, Hypotonie durch Umkehr des Druckgradienten von

episkleralen Gefäßen nach innen, vaskuläre Dysregulation und schließlich Medikamente wie Steroide, die den Kammerwasserabfluss vermindern.

Schon Hippokrates bezeichnete mit Glaukom (γλαύκωμα) von griechisch „glaukos“ „blaugrünlich schimmernd“ eine fortschreitende Erblindung, bei der sich eine bläulich schimmernde Pupille diagnostizieren ließ. Erst arabische Dokumente aus dem 10. Jahrhundert von At-Tabari belegen, dass man auf einen Anstieg des Augendrucks beim Glaukom aufmerksam wurde. Nachdem das Ophthalmoskop erfunden war, notierte 1858 Heinrich Müller, dass Patienten mit Symptomen des Glaukoms gehäuft Abnormitäten im Kammerwinkel aufwiesen. Seitdem blieb die Untersuchung pathologischer Vorgänge im Kammerwinkel ein wichtiger Schwerpunkt der Glaukomforschung.

1.1.2 Epidemiologie

Die Erkrankung ist in den Industrienationen eine der häufigsten Erblindungsursachen (nach altersabhängiger Makuladegeneration und diabetischer Retinopathie die Dritthäufigste). In den Entwicklungsländern rangiert es an zweiter Stelle der Erblindungsursachen (nach Katarakt). Pro Jahr erblinden weltweit 6,7 Millionen Menschen am Glaukom. Man schätzt, dass allein in Deutschland 8 Millionen Personen durch die Erkrankung bedroht, 800.000 bereits erkrankt sind, und damit die für das Glaukom typischen Schädigungsmuster aufweisen. 20% aller Blinden haben ihr Augenlicht durch ein Glaukom verloren.

In den Industrienationen ist die Erkrankung nur bei etwa 50% der Glaukomkranken bekannt, in Entwicklungsländern sehr viel seltener. Etwa 1-2% der Bevölkerung leiden in den Industrienationen an einem manifesten Glaukom mit Schädigung der Papille, etwa 1/10 sind dadurch erheblich sehbehindert oder erblindet. Die Prävalenz nimmt mit steigendem Lebensalter zu. In den nächsten 20-25 Jahren wird aufgrund der demographischen Entwicklung in den Entwicklungsländern mit einer Verdopplung der an Glaukom Erkrankten zu rechnen sein. Bei primärem Offenwinkelglaukom sind Männer, bei primärem Winkelblockglaukom Frauen häufiger betroffen.

In Westeuropa entstehen durch Blindengeld, Ausfall von Arbeitskraft und Frühberentung infolge glaukomatöser Erkrankungen jährlich wesentlich höhere Kosten als durch die Behandlung des Glaukoms. Deshalb kommt der effektiven Behandlung des Glaukoms eine besondere Bedeutung zu.

1.1.3 Einteilung

1.1.3.1 Primäre Glaukome

1.1.3.1.1 Offenwinkelglaukom

Das Offenwinkelglaukom (Glaucoma chronicum simplex) stellt mit 90% die häufigste Glaukomform dar und entsteht durch eine Abflussbehinderung des Kammerwassers und ist unter anderem durch eine Sklerosierung des Trabekelwerkes (TM) bedingt. Charakteristisch ist, dass der Kammerwinkel stets offen ist. Die Patienten haben jahrelang unspezifische Beschwerden (verschleiertes Sehen, Kopfschmerzen); erst in einem fortgeschrittenen Stadium wird die Sehschärfe durch entstandene Gesichtsfeldausfälle beeinträchtigt.

1.1.3.1.2 Winkelblockglaukom

Zum akuten primären Winkelblockglaukom zählen 5% aller Glaukome, dabei kommt es durch eine plötzliche Abflussblockade zur anfallsweisen Erhöhung des IOD. Die Kammerwasserproduktion und der Trabekelwiderstand sind normal. Der Kammerwasserabfluss durch die Pupille ist behindert. Durch diesen Pupillarblock erhöht sich der Druck in der Hinterkammer. Dadurch wird die Iris nach vorne vor das TM gedrängt und es kommt zu einer plötzlichen Abflussblockade. Jede Form der Pupillenerweiterung kann ein akutes Glaukom auslösen.

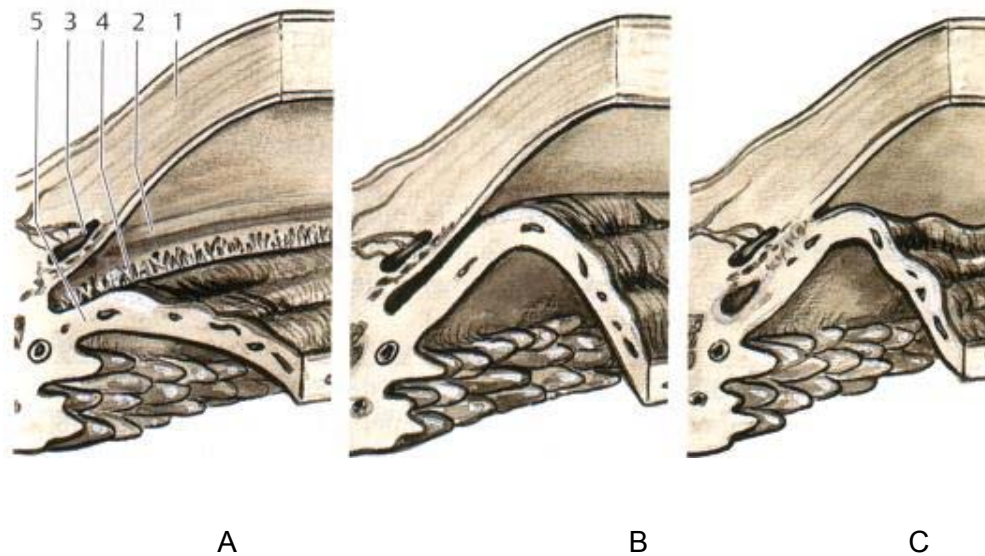


Abb. 1: Kammerwinkel: A: normale Weite, B: verengter Kammerwinkel und C: verschlossener Kammerwinkel, 1: Kornea, 2: Trabeculum corneosclerale, 3: Schlemm-Kanal, 4: Ziliarkörperband, 5: periphere Iriswurzel (Quelle: Augenheilkunde, Duale Reihe)

1.1.3.1.3 Normaldruckglaukom

Ursache ist eine vaskuläre Dysregulation am Sehnervenkopf bei normalem IOD, wodurch es zur typischen glaukomatösen Optikusatrophie kommt.

1.1.3.2 Sekundäre Glaukome

1.1.3.2.1 Offenwinkelglaukome

5% aller Glaukome gehören zu den sekundären Offenwinkelglaukomen, wobei die anatomischen Beziehungen zwischen Iriswurzel, TM und peripherer Kornea zueinander

nicht gestört sind. Zu den wichtigsten Formen gehört das Pseudoexfoliationsglaukom, bei dem es zur Ablagerung von der Uvea abstammenden Material im Bereich des TM und des Schlemmkanales kommt. Beim Pigmentdispersionsglaukom löst sich Pigmentgranula aus dem Pigmentepithel der Iris und verstopft das TM. Bei Entzündungen des Auges verlegen Leukozyten und Fibrin das TM.

1.1.3.2.2 Winkelblockglaukome

3% aller Glaukome zählt man zu den sekundären Winkelblockglaukomen.

Wie beim primären Winkelblockglaukom kommt es zur Verlegung des TM, die anatomische Konfiguration der Vorderkammer ist jedoch nicht entscheidend. Beim Neovaskularisationsglaukom werden bei hypoxämischen Erkrankungen (diabetischer Retinopathie, Zentralvenenverschluss, Zentralarterienembolie) Gefäße neu gebildet, die den Kammerwinkel verlegen können.

1.1.3.2.3 Kongenitales Glaukom

Die Glaukome beim Kind machen etwa 1% aller Glaukome aus. Meist liegt eine rezessiv vererbte Kammerwinkelfehlbildung mit Abflussbehinderung zugrunde. Außerdem kann unreifes mesodermales Gewebe über das TM ziehen und den Abfluss des Kammerwassers in den Schlemmkanal behindern.

1.1.4 Untersuchungsmethoden

Die Diagnostik des Glaukoms beruht auf drei Säulen: der Augeninnendruckmessung, der Perimetrie und der Papillenmorphologie.

Die Palpation des Augapfels ist eine grobe Orientierungshilfe, um einen erhöhten Augeninnendruck festzustellen. Die am häufigsten angewandte Methode ist die Applanationstonometrie nach Goldmann, bei der die Kornea mit einem runden planen Messkörper abgeplattet wird, was um so mehr Druck erfordert, je härter der Bulbus ist.

Bei der Impressionstonometrie nach Schiötz wird mit einem entsprechenden Tonometer die Kornea eingedellt. Je weicher der Bulbus ist, desto tiefer sinkt der Stift.

Die Perimetrie (Gesichtsfeldmessung) ist sehr wichtig, um ein Glaukom so früh wie möglich zu erkennen. Zunächst kommt es zu einer Vergrößerung des blinden Fleckes und einem parazentral gelegenen Skotom. Im weiteren Verlauf erkennt man das so genannte Bjerrum-Skotom, bei dem das Parazentralskotom bogenförmig mit dem blinden Fleck konfluiert. Die Einengung des Gesichtsfeldes nimmt weiter zu. Vom Rönne-Sprung spricht man bei nasalem Gesichtsfeldeinbruch unter Einbeziehung des blinden Fleckes bei intaktem zentralem Sehen. Im Endstadium verbleibt nur ein kleiner zentraler und peripherer Gesichtsfeldrest.

Ophthalmoskopisch weist die Papille eine physiologische Exkavation auf, die sich bei länger bestehendem, erhöhtem Augeninnendruck vergrößert. Mit zunehmendem Glaukomschaden des Sehnervs gehen Nervenfasern und gliales Gewebe zugrunde, diese Gewebeatrophie führt zu einer Zunahme der Exkavation, verbunden mit kontinuierlicher Abnahme der Fläche des neuroretinalen Randsaumes. Anfänglich ist der Gefäßverlauf im Bereich der Papille unauffällig, später ist der Gefäßstamm der retinalen Zentralgefäße dezentriert. Die Gefäße verlaufen am Papillenrand bogenförmig oder sind abgeknickt.

Mittels Spaltlampenuntersuchung ist es möglich, die Vorderkammer zu beurteilen, mit einem zusätzlichen Gonioskop kann der Kammerwinkel betrachtet werden. Dabei wird auf die Kornea ein mit einer viskösen Substanz benetztes Kontaktglas aufgesetzt, das den Lichtstrahl der Spaltlampe über ein Prisma in den Kammerwinkel lenkt.

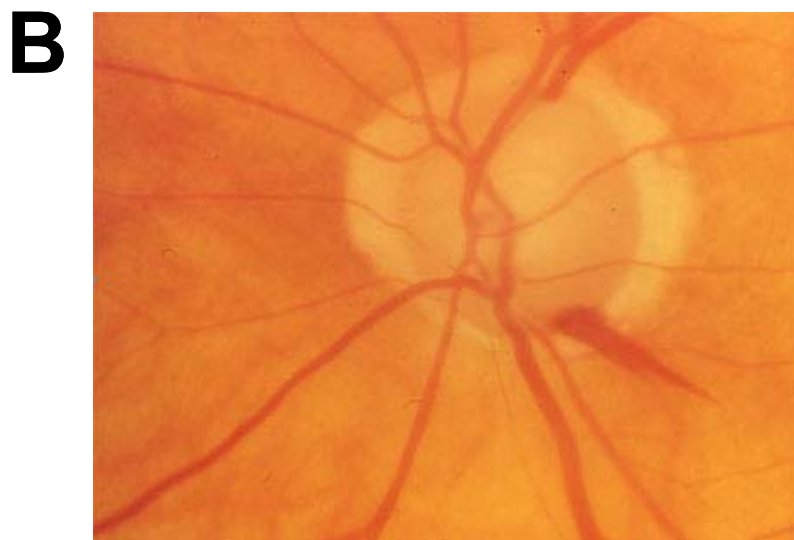


Abb. 2: Ophthalmoskopie, A: normgerechte Papille, B: Veränderungen beim Glaukmapatienten: vergrößerte Papillenexkavation (Quelle: Universitätsklinikum Essen)

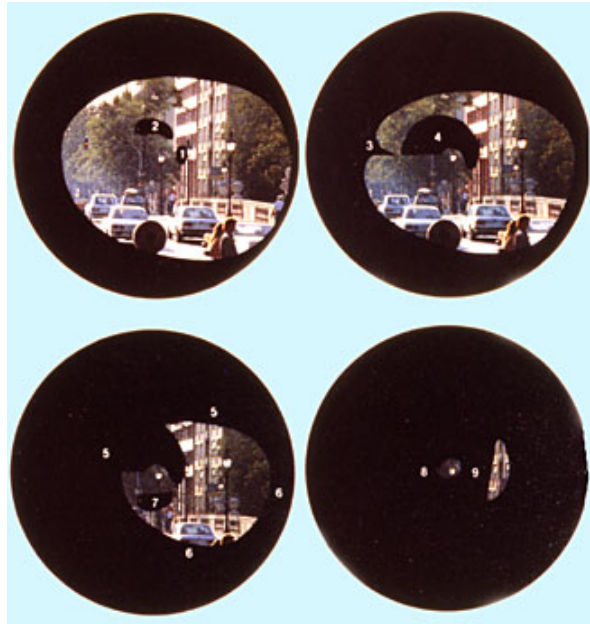


Abb. 3: Gesichtsfeldeinschränkungen bei Glaukompatienten im progressiven Verlauf (Quelle: Universitätsklinik Graz)

1.1.5 Therapie des Glaukoms

Die Therapie des Glaukoms kann durch medikamentöse Therapie, Laseranwendung und Mikrochirurgie erfolgen.

Möglichkeiten der medikamentösen Therapie sind: Hemmung der Kammerwasserproduktion oder Erhöhung des trabekulären bzw. uveoskleralen Abflusses.

Die **Osmotika** Mannit oder Glycerin, welche ausschließlich bei akuten Drucksteigerungen ihre Anwendung finden, führen durch Erzeugung eines osmotischen Druckgefälles zur IOD-Senkung, wobei den Flüssigkeitsräumen Wasser entzogen wird.

Carboanhydrasehemmer wie Acetazolamid oder Diclofenamid reduzieren die Kammerwasserproduktion, da das Enzym Carboanhydrase über die aktive Sekretion von

Bicarbonat an der Kammerwasserbildung beteiligt ist. Ihre Anwendung erfolgt bei akutem Glaukomanfall.

Sympatholytika wie Timolol führen durch Verminderung der Kammerwasserbildung zur Augeninnendrucksenkung, ohne dabei das Akkomodationsvermögen zu beeinflussen. Die Betablocker verändern nicht den konventionellen Kammerwasserabfluss, bei dem das Kammerwasser zu etwa 85% durch das TM in den Schlemm-Kanal und von dort über 20-30 radiäre Sammelkanäle in die episkleralen Kammerwasservenolen fließt.

Therapeutisch werden sie bei primärem und sekundärem Offenwinkelglaukom sowie bei sekundärem Winkelblockglaukom angewendet.

Sympathomimetika wie Adrenalin oder Clonidin hemmen die Kammerwasserproduktion durch Reduktion der Ziliarkörperperfusion und verbessern den Kammerwasserabfluss durch Verminderung des episkleralen Venendruckes. Genutzt werden sie bei Patienten mit primärem Offenwinkelglaukom.

Zu einer Abflussverbesserung führen **Parasympathomimetika**, wie Carbachol, Pilocarpin oder Physostigmin. Die Wirkung entsteht durch Ziliarmuskelkontraktion und Zug auf TM und Sklerasporn.

Oben genannte Pharmaka finden Anwendung bei primärem Offenwinkelglaukom sowie bei akutem Winkelblockglaukom. Carbachol ist ein direkt wirkendes Parasympathomimetikum. Dies sind Stoffe, die das cholinerge System direkt stimulieren, indem sie an muskarinerge Rezeptoren angreifen. Carbachol wird lokal, in Form von Augentropfen appliziert, um systemische Nebenwirkungen einzudämmen. Dabei kommt es zu folgenden Wirkungen bzw. Nebenwirkungen: Kontraktion des Ziliarmuskels (CM) und des Musculus sphincter pupillae und damit verbundene Akkomodation und Miosis. Außerdem kann es zu Netzhautrissen durch Zug des angespannten Muskels über die Bruchsche Membran auf die Netzhaut kommen. Carbachol ist das Strukturanalogon des Neurotransmitters Acetylcholin. Anstelle einer Acetylgruppe liegt eine Acetamidgruppe vor, die dem Pharmakon eine erhöhte chemische Stabilität verleiht, vor allem Hydrolyseresistenz. Aufgrund dieser Tatsache ist Carbachol auch bei oraler Verabreichung wirksam. Es wird nur unzureichend von der Acetylcholinesterase gespalten und besitzt dadurch eine längere Halbwertszeit als das therapeutisch unbedeutende Acetylcholin. Damit ist Carbachol

gegenüber anderen Parasympathomimetika hinsichtlich Intensität und Wirkdauer deutlich überlegen.

Prostaglandinanaloga wie Latanoprost verbessern den uveoskleralen Kammerwasserabfluss. Dies geschieht durch den Umbau von Gewebe, Aktivierung von Protoonkogenen, Metalloproteinasen und Kollagenabbau. Drucksenkungen um 23-30% vom Ausgangswert sind zu erreichen. Eine Beeinflussung des konventionellen Kammerwasserabflusses wird vermutet.

Prostaglandine finden Anwendung bei Patienten mit primärem Offenwinkelglaukom.

Operative Therapiemöglichkeiten kommen in Frage, wenn medikamentöse Therapien unzureichend sind oder diese massive Nebenwirkungen hervorrufen.

Therapeutische Möglichkeiten des primären Offenwinkelglaukom sind: Argon-Laser-Trabekuloplastik, Trabekuloektomie, Zyklodyokoagulation, Zyklodialyse, Zyklodiathermie sowie Zykloatrophy. Beim primären Winkelblockglaukom wird mittels YAG-Laser ein operativer Shunt zwischen Vorderkammer und Hinterkammer angelegt.

Alle genannten Therapiemöglichkeiten beruhen auf einer Senkung des IOD. Andere Ursachen, die zum Glaukom führen, können therapeutisch nicht beeinflusst werden.

1.2 Intraokularer Druck (IOD)

Der Augeninnendruck wird in mmHg gemessen sowie angegeben. Er ist Resultat der fortwährenden Neubildung und des ständigen Abflusses des Kammerwassers. Die Normwerte liegen zwischen 10-21 mmHg und sind abhängig vom Lebensalter und der Tageszeit. Ein solch hoher Druck ist notwendig für die glatte Wölbung der Korneaoberfläche und einen gleich bleibenden Abstand zwischen Kornea, Linse und Netzhaut. Tagesschwankungen von < 4 mmHg sind normal. Ein wiederholt gemessener Augendruck über 26 mmHg ist immer pathologisch. Ursächlich dafür sind ein erschwerter Kammerwasserabfluss oder in seltenen Fällen eine vermehrte Kammerwasserproduktion.

1.3 Kammerwasserabfluss

Das Kammerwasser ist für die sensorischen und optischen Leistungen des Auges verantwortlich (stabile Augapfelform und Wölbung der Kornea), außerdem dient es der Nährstoffzufuhr und dem Abtransport von Stoffwechselprodukten, was vor allem für die gefäßlosen Gewebe Kornea und Linse von großer Bedeutung ist.

Blutplasma bildet die Grundlage für das Kammerwasser, die Produktion erfolgt durch Ultrafiltration, aktive Transportprozesse und Diffusion.

Das Kammerwasser wird in den Ziliarzotten (2-6 $\mu\text{l}/\text{min}$) gebildet. Das Ziliarepithel besteht aus einer Schicht nicht-pigmentierter und pigmentierter Zellen, deren apikale Oberflächen aufeinander stehen und über gap junctions und Desmosome miteinander verbunden sind. Das Kammerwasser wird in die Augenhinterkammer sezerniert, welche vom Ziliarkörper, Iris und Linse begrenzt wird. Das Kammerwasser umspült die Linse und gelangt durch die Pupille in die Vorderkammer, welche von Kornea, Linse und Iris begrenzt wird. Da die Iris der Linsenvorderfläche anliegt, kann das Kammerwasser diesen ersten Widerstand (Pupillarwiderstand) erst überwinden, wenn sich ein genügend hoher Druck aufgebaut hat, der die Iris von der Linse abheben kann. Dadurch fließt das Kammerwasser stoßweise pulsierend von der Hinterkammer in die Vorderkammer. Eine Erhöhung des Pupillarwiderstandes, z.B. durch hintere Synechien, Irititiden oder eine vergrößerte Linse, bedingt einen Druckanstieg in der Hinterkammer, wodurch sich die Iris nach vorn schiebt und das TM verlegt. Damit ist der Kammerwasserabfluss behindert. Zuvor beschriebene Vorgänge sind beim Winkelblockglaukom von Bedeutung. Aus dem Kammerwinkel in der Vorderkammer fließt das Kammerwasser zu etwa 85% durch das TM in den Schlemm-Kanal [5] und von dort über 20-30 radiäre Sammelkanäle in die episkleralen Kammerwasservenolen. Dies wird als konventioneller Abfluss bezeichnet. Im TM wird der 2. physiologische Widerstand angenommen [6].

Ca. 15% des Kammerwassers verlässt das Auge über den uveoskleralen Abfluss in den allgemeinen venösen Kreislauf. Es fließt durch den CM, dann zwischen CM und Sklera und wird schließlich transskleral abgegeben.

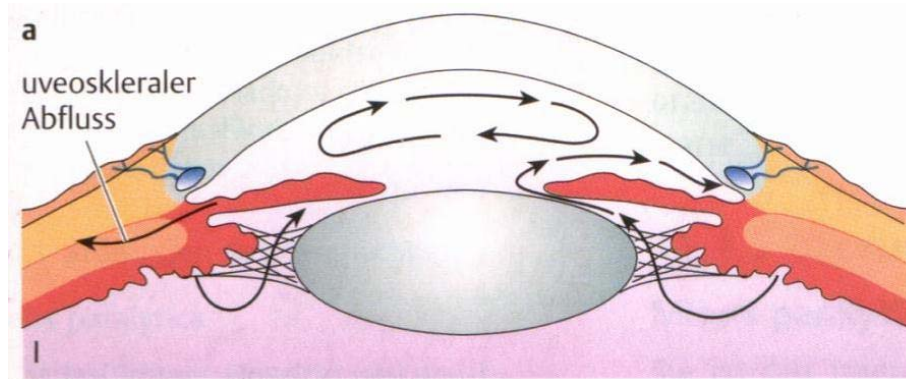


Abb. 4: Weg des Kammerwassers von der Hinterkammer in die Vorderkammer und uveoskleraler Abfluss (Quelle: Augenheilkunde, Duale Reihe)

1.4 Am Kammerwasserabfluss beteiligte Gewebe

1.4.1 Ziliarmuskel (CM)

Dieser parasympathisch versorgte glatte Muskel hat eine ringförmige oder radiäre Anordnung und ist für die Regulation der Akkomodation verantwortlich. Bei Kontraktion des Muskels entspannen die Zonulafasern, die Linse kann eine kugelige Form annehmen, wodurch die Linsenbrechkraft größer wird, es kommt zur Nahakkomodation.

Der CM hat drei Ansätze. Die netzähnlich geordneten Bündel des äußeren Anteils des CM ankern im Sklerasporn. Einige Muskelfasern ziehen durch den Sporn hindurch, durchziehen das gesamte TM, ohne nennenswert Kontakt zu ihm zu haben und setzen im hinteren Korneastroma an.

Ein dritter Sehrentyp zieht durch den Sklerasporn, teilt sich pinselartig auf und hat Verbindung mit dem korneoskleralen und kribriformen Anteil des Trabekelmaschenwerks (TM). Somit sind die TM-Faserbündel an die muskulären Strukturen des CM angeschlossen. Bei Kontraktion des CM durch Parasympathomimetika entfaltet über den Sklerasporn der Lamellenfächer des TM, wodurch sich die Filtrationsfläche vergrößert und der Schlemmkanal geweitet wird. Der Kammerwasserabfluss verbessert sich.

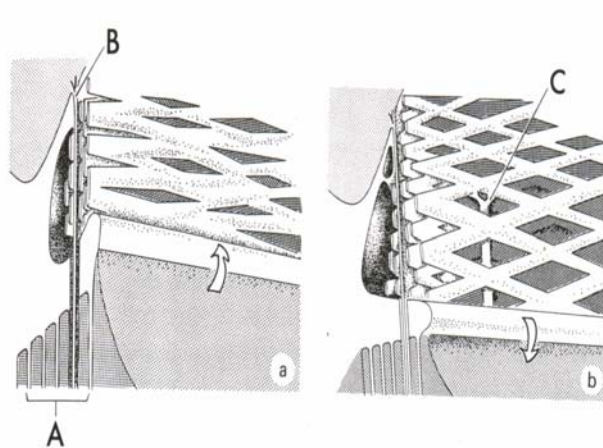


Abb. 5: Die unterschiedlichen Ansätze der CM Fasern, A: Ansatz am Sklerasporn, B: Ansatz am hinteren Korneastroma und C: Ansatz am TM (Quelle: Die Glaukome, Grehn, Mackensen G, 1993)

1.4.2 Trabekelmaschenwerk (TM)

Das TM ist ein mehrschichtiges netzähnliches Gewebe. Man unterscheidet einen uvealen Anteil, der sich zwischen Iris und Ziliarkörper ausspannt und einen korneoskleralen Anteil zwischen Sklerasporn und der Schwalbeschen Linie. Der tiefste Anteil, dem das Endothel des Schlemmkanals anliegt, wird als Trabeculum cribriforme bezeichnet. Man kann am TM auch Funktionszonen beschreiben. Zwischen der Schwalbeschen Linie und der anterioren Grenze des Schlemmkanals liegt eine Zone nicht-filtrierenden TM. Über dem Schlemmkanal befindet sich das filtrierende TM, es ist daher auch stärker pigmentiert eingelagert als der vordere Anteil („Die Glaukome“, Grehn, Mackensen G, 1993)

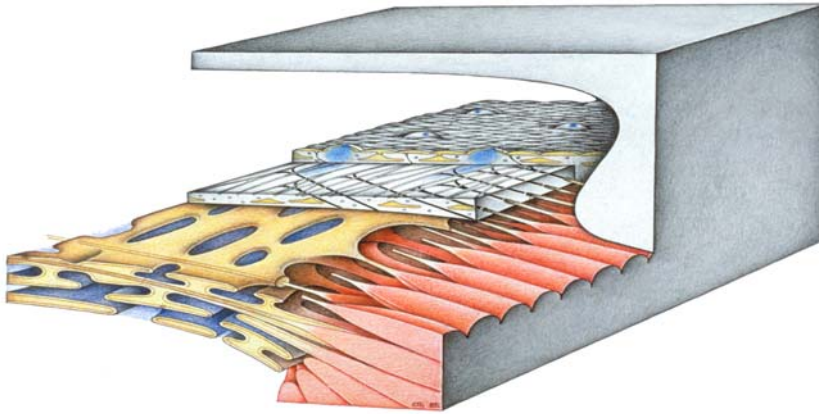


Abb. 6: Schematische Darstellung des Kammerwinkels mit dem Trabekelmaschenwerk, welches über fibrilläre Fasern mit dem CM verbunden ist. Im oberen Teil der Abbildung der Schlemmsche Kanal mit seinem Endothel. Zug an diesen Fasern (Kontraktion des CM) führt zu einem Aufspannen des Maschenwerkes, Öffnung der Poren und damit Steigerung der Kammerwasserabflussrate (Abbildung freundlichst zur Verfügung gestellt von Prof. Lütjen-Drecoll, Erlangen)

Es wird angenommen, dass die TM-Zellen ähnliche Mechanismen gebrauchen, wie sie im Gefäßendothel beobachtet wurden, um den Kammerwasserabfluss zu modulieren. Es werden Na-K-Cl-Cotransporte in den Zellen des TM vermutet, welche das intrazelluläre Volumen und damit auch das parazelluläre Volumen verändern, was für den Kammerwasserabfluss eine Rolle spielen könnte [7]. Lange galt die Lehrmeinung, dass der Kammerwasserabfluss im Wesentlichen durch einen Angriff des CM am TM reguliert wird [6, 8]. Es gibt inzwischen genügend Beweise, die zeigen, dass das TM aktiv bei der Regulation des Kammerwasserabflusses involviert ist. Es konnte erwiesen werden, dass das TM kein passives Gewebe ist sondern Fähigkeiten ähnlich glatter Muskulatur besitzt [9-15]. Barany war 1962 der erste, der dies propagierte [16].

An kultivierten Zellen des TM des Menschen und verschiedenen Tierspezies wurden elektrophysiologische Untersuchungen durchgeführt, bei denen mit Mikroelektroden das intrazelluläre Membranpotential gemessen wurde. Wurde die Zellmembran depolarisiert, ergaben sich Spannungsschwankungen, wie sie typischerweise in glatten Muskelzellen

aufzutreten, diese waren abhängig von extrazellulärem Calcium und ließen sich durch Calciumkanalblocker vollständig unterdrücken. Damit wurde demonstriert, dass sich TM-Zellen wie glatte Muskulatur verhalten.

Die Änderung des Membranpotentials bewirkt einen Einstrom von Calcium durch spannungsabhängige Calciumkanäle. Calcium führt im Komplex mit Calmodulin und Myosin-light-chain-Kinase (MLCK) zur Phosphorylierung von Leichtketten des Kontraktionsproteins Myosin. Dadurch kommt es zur Interaktion des Myosins mit Aktin und zur Kontraktion des Aktin-Myosin-Verschiebesystems. Experimente unseres Institutes belegten den Nachweis von Glattmuskelyosin und MLCK im TM, wodurch bewiesen werden konnte, dass das TM wesentliche Charakteristika glatter Muskulatur vorweist. Andere Institute stellten spezifische Alpha-Aktin-Filamente im TM dar [12]. An kultivierten humanen TM- und Schlemmkanal-Zellen wurden verschiedene Substanzen getestet, welche durch Beeinflussung der Aktinfilamente den Kammerwasserabfluss verbesserten. H7 ist ein MLCK-Inhibitor. Latrunculin B unterbricht den Zusammenhalt der Aktinfilamente [17].

Diese Experimente zeigten, dass die Kontraktilität des TM Einfluss auf den Kammerabfluss hat und einen möglichen Ansatzpunkt für eine antiglaukomatöse Therapie darstellt.

1.4.3 Antagonismus zwischen TM und CM

Bei Kontraktionsmessungen war es möglich, bestimmte Substanzen am TM und CM isoliert zu testen. Für die Experimente wurden Präparate des Rinderauges verwandt, da bei dieser Spezies der CM rudimentär ist und sich damit vollständig vom TM trennen lässt. Beim menschlichen Auge strahlen zahlreiche CM-Fasern weit in das TM hinein, so dass eine klare Trennung zwischen TM und CM nur schwer möglich ist [13, 18].

Experimente an isoliert perfundierten Vorderkammern mit herausgelöster Iris, CM und Ziliarkörper zeigten, dass Substanzen, wie Carbachol, Pilocarpin oder Endothelin TM-Streifen kontrahierten, wodurch der Kammerwasserabfluss reduziert wurde. Substanzen, wie Nitrate oder andere Vasodilatoren, welche den cGMP-Spiegel erhöhen, führten zu

einer Relaxation des TM und erhöht den Kammerwasserabfluss [19-27]. Bei der Regulation des Kammerwasserabflusses besteht somit ein funktioneller Antagonismus zwischen Kontraktilität von TM und CM, denn eine CM-Kontraktion führt, wie beschrieben, zur Vergrößerung der Filtrationsfläche von TM, wodurch sich der Abfluss des Kammerwassers verbessert [25].

Pilocarpin, ein Parasympathomimetikum, welches beim Glaucoma chronicum simplex den IOD senkt, kontrahiert gleichzeitig TM und CM [19]. Da der kontrahierende Effekt am CM überwiegt, resultiert insgesamt eine Zunahme des Kammerwasserabflusses.

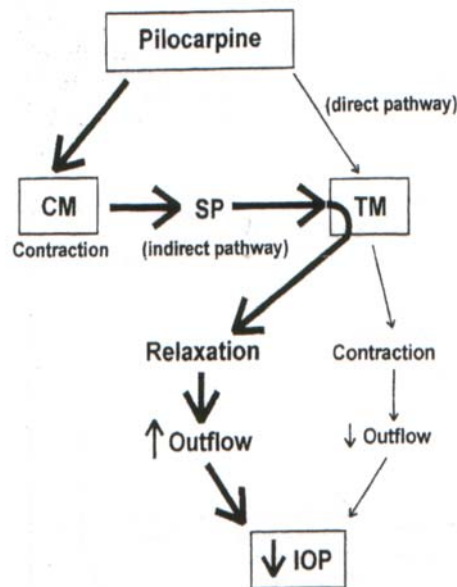


Abb. 7: Antagonismus zwischen TM und CM, eine Kontraktion des CM führt zu einer Senkung des IOD, während eine Kontraktion von TM zu einer Erhöhung des IOD führt. Eine Relaxation von TM erhöht den Kammerwasserabfluss (Quelle: Wiederholt et al. 1998, 9; II: p. 46-49)

1.4.4 Endothelin-induzierte Kontraktion am TM

Im Jahr 1988 beschrieben Yanagisawa und Kollegen die Klonierung eines vasokonstriktiven Peptids, das sie Endothelin (ET) nannten [28]. Es ist ein aus 21 Aminosäuren bestehendes Polypeptid. Bisher sind drei Subtypen (ET-1, -2 und -3) bekannt, die sich nur durch geringfügige Änderungen der Aminosäuresequenz voneinander unterscheiden [29].

Endotheline wirken über die Bindung an spezifischen Rezeptoren, von denen bislang zwei Subtypen bekannt sind. Es handelt sich dabei um ETA- und ETB-Rezeptoren [30, 31]. ETA-Rezeptoren finden sich hauptsächlich auf glatten Muskelzellen sowie Kardiomyozyten und vermitteln kontraktile Effekte [32]. ETB-Rezeptoren werden hauptsächlich auf Endothelzellen exprimiert und stimulieren die NO-Bildung (ETB1) [33]. Auch auf glatten Muskelzellen sind sie existent, dort lösen sie eine Kontraktion aus (ETB2) [34-37].

ET-1 und die entsprechenden Rezeptoren (ETA und ETB) wurden in verschiedenen Geweben des Auges nachgewiesen [38]. Im TM und CM konnten beide Rezeptoren dokumentiert werden [39]. Es gibt zahlreiche Hinweise dafür, dass ET-1 bei der Pathogenese des Glaukoms von großer Bedeutung ist. Die ET-1-Konzentration im Plasma beträgt 1 pM [40, 41]. Im Kammerwasser ist die Konzentration 2-3fach höher [38], bei Glaukumpatienten ist diese signifikant erhöht [42]. Im Gefäßsystem ist die Konzentration 100fach höher als im Plasma, was auf der basalseitigen Sekretion des Peptids durch Endothelzellen beruht.

ET-1 verursacht eine Kontraktion von glatter Gefäßmuskulatur und Perizyten. Dadurch senkt es den Blutfluss retinaler und Sehnerv versorgender Gefäße, wodurch es zur Schädigung des Sehnervs und retinaler Ganglienzellen kommt, was bei Glaukumpatienten sehr häufig gesehen wird [43-47]. Des Weiteren wurde beobachtet, dass ET-1 den axonalen Transport im Sehnerv verlängert [48].

Ferner könnte ET-1 bedeutsam für den Kammerwasserabfluss im bovinen und Primatenaugen sein. Es wurde belegt, dass ET-1 CM und TM kontrahiert [26, 49], wobei angenommen wird, dass bei Glaukompatienten der kontraktile Effekt am TM überwiegt, wodurch der Kammerwasserabfluss erschwert wird und der IOD steigt [25].

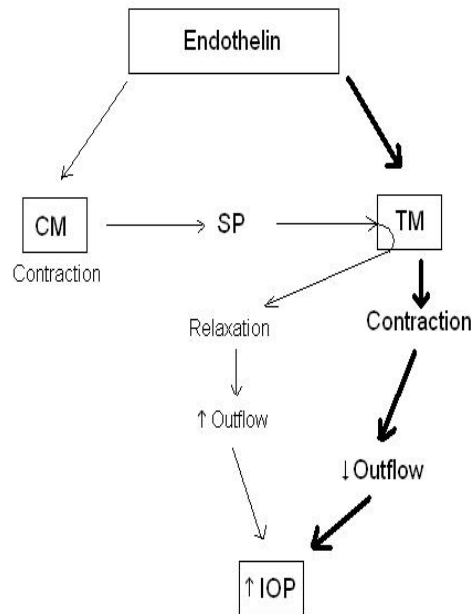


Abb. 8: ET-1 führt vor allem zu einer Kontraktion des TM, wodurch der IOD steigt (Quelle: Wiederholt et al., 1998, 9; II: p. 46-49)

Zusammenfassend ist festzustellen, dass es für die antiglaukomatöse Therapie unabdingbar ist, Substanzen zu finden, die das TM relaxieren, ohne dabei den CM zu beeinflussen, um damit mögliche Nebenwirkungen zu minimieren. Voraussetzung für die Entwicklung eines Pharmakons, welches nur auf das TM einwirkt, wäre zunächst die genaue Erforschung der molekularen Mechanismen, die den TM-Kontraktionen zugrunde liegen. Es wurde bereits eine große Anzahl an Kanälen, Rezeptoren und Transportern im TM identifiziert, von denen man weiß, dass sie die glatte Muskelkontraktion regulieren [25].

1.5 Neue Glaukompharmaka: Prostaglandinanaloga

Die Prostaglandinanaloga sind seit einigen Jahren als „first-line-therapy“ etabliert, akzeptiert und beginnen in einigen europäischen Ländern die Beta-Blocker bei der Behandlung des Glaukoms von Platz eins zu verdrängen.

1.5.1 Prostaglandine (PG)

Prostaglandine sind eine Familie hormonähnlicher Substanzen und stellen gemeinsam mit den Leukotrienen die pharmakologisch bedeutsamste Gruppe der Eicosanoide dar. Sie wurden 1930 durch Ulf von Euler im menschlichen Sperma aufgrund ihrer Blutdruck senkenden und Uterus kontrahierenden Wirkung aufgefunden. PG sind nahezu ubiquitär im Gewebe und Organen von Säugetieren in sehr geringen Konzentrationen vorhanden (0,001-1 µg/g), höhere Konzentrationen (100-300 µg/g) konnten in der Samenflüssigkeit nachgewiesen werden. Mit bis zu 1,5% des Trockengewichts kommen sie in Hornkorallen der Karibik vor.

PG beeinflussen in geringen Konzentrationen den Blutdruck und wirken auf die Kontraktion glatter Muskulatur ein, haben Auswirkung auf die Herzfrequenz und das Schmerzempfinden. Im Magen wirken PG zytoprotektiv. Sie haben ausgeprägte Effekte auf die Darmmotilität. In den Nieren erhöhen PG den renalen Blutfluss und erhalten die Homöostase der Nierenfunktion. Außerdem modulieren sie die neuronale Aktivität durch Hemmung oder Aktivierung der Neurotransmitterfreisetzung und haben Einfluss auf die Zelldifferenzierung und Apoptose. PG werden allgemein rasch metabolisiert und eliminiert, dadurch ist ihre Wirkung an den Ort der Biosynthese gebunden, sie werden daher auch als Gewebshormone bezeichnet [50].

Prostaglandine F (PGF) stimulieren die Uteruskontraktion und werden daher in der Gynäkologie zur Einleitung von Wehen eingesetzt. Außerdem führt die Injektion von PGF-2- α zur raschen Hemmung der Freisetzung von Progesteron und damit zur Regression des

corpus luteum, wodurch eine frühe Schwangerschaft unterbrochen werden kann. PGF erhöhen den Blutdruck, außerdem wirkt PGF-2- α bronchokonstriktorisch.

1.5.2 Synthese der PG

PG gehören zur Unterklasse der Eikosanoide. Die wichtigste Quelle ist die Arachidonsäure, eine aus 20 C-Atomen bestehende Fettsäure, die über die Phospholipase A2 aus Phospholipiden freigesetzt wird. Arachidonsäure wird auf zwei Wegen, dem Cyclooxygenase und dem Lipoxygenase Weg enzymatisch metabolisiert, wobei kaskadenartig eine Reihe biologisch aktiver Metabolite entstehen. Durch Cyclooxygenasen entstehen zyklische Metabolite, Primärprodukte sind die Endoperoxide Prostaglandine G (PGG₂) und Prostaglandine H (PGH₂), die anschließend enzymatisch oder nicht enzymatisch zu Prostaglandinen E, D, F (PGE₂, PGD₂ und PGF-2- α) weiter verstoffwechselt werden.

Die Strukturaufklärung der PG gelang Bergström 1962 durch Gaschromatographie, Massenspektroskopie und Röntgenstrukturanalyse. Ihr Grundgerüst ist die Prostansäure, einem Cyclopentanderivat mit zwei trans-konfigurierten Seitenketten.

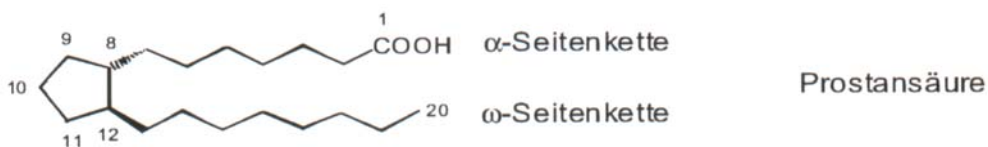


Abb. 9: Darstellung des Grundgerüsts der PG: die Prostansäure

Je nach Art und Zahl der Sauerstofffunktionen sowie der Doppelbindungen unterscheidet man über 20 verschiedene natürliche PG, deren Bezeichnungen sich von der Struktur des Cyclopentanringes sowie der Seitenketten ableiten. Die Zahl der Doppelbindungen in den

Seitenketten wird durch einen Index nach der Grundbezeichnung angegeben, so hat z.B. PGE1 eine Doppelbindung und PGA2 zwei Doppelbindungen. Das Suffix α oder β bei den PG gibt an, ob die Hydroxygruppe an C9 cis- = α oder trans-ständig = β zur alpha-Seitenkette steht. Mitte der fünfziger Jahre wurden kristallisierbare Derivate isoliert und nach ihrer Löslichkeit als PGE (Ether löslich) oder PGF (Fosfat-löslich) klassifiziert.

Die ersten Stufen der PG-Biosynthese sind die Addition von Sauerstoff an Arachidonsäure und die anschließende Cyclisierung zu den Endoperoxiden. Aus PGH entsteht durch Isomerisierung das PGE2, dessen Reduktion zu PGF2 führt.

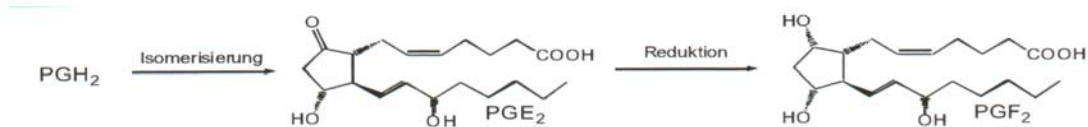


Abb. 10: Synthese von PGF-2 aus PGH2

1.5.3 PG-Rezeptoren

PG- und Thromboxan (TXA₂)-Effekte werden über G-Protein-gekoppelte Rezeptoren vermittelt, welche zur 7 transmembranen Superfamilie gehören. Entsprechend der höchsten Affinität für PG der D-, F-, I- und E-Serie und für TXA₂ werden sie in fünf Haupttypen DP, FP, IP, EP1, 2, 3, 4 und TP eingeteilt. Sie werden durch unterschiedliche Gene kodiert und gehören zu den Rhodopsin-Typ-Rezeptoren. Die assoziierten intrazellulären Signaltransduktionswege sind entweder eine Stimulation oder Hemmung der Adenylatzyklase bzw. Aktivierung der Phospholipase C. Dadurch kann man die PG-Rezeptoren entsprechend ihrer Signaltransduktionswege in drei Kategorien unterteilen [50]. DP, EP2, EP4 und IP-Rezeptoren sind G_s-Protein gekoppelt und führen zu einer Stimulierung der Adenylatzyklase. FP- und TP-Rezeptoren sind vor allem G_q-Protein

gekoppelt, wodurch eine Aktivierung der Phospholipase C resultiert. Dies führt unter anderem zu einer Erhöhung der intrazellulären Calciumkonzentration [50]. Prostaglandine F, welche aufgrund ihrer Fosfatlöslichkeit ihren Namen besitzen, binden dementsprechend an FP-Rezeptoren (Prostaglandin F bindende Rezeptoren). Selektive Agonisten für den FP-Rezeptor sind z.B. Fluprostenol, Cloprostenol und Latanoprost.

1.5.4 Bedeutung der PG bezüglich der Glaukombehandlung

PG haben u.a. die Funktion von Entzündungsmediatoren und werden am Auge z.B. bei Iritis und Uveitis verstärkt freigesetzt [51]. Seit langem ist bekannt, dass der IOD in einem Auge mit Uveitis oft niedriger ist als im gesunden Gegenauge [52]. Der sonst unbedeutende uveosklerale Kammerwasserabfluss kann dabei um das 4-fache ansteigen.

In den letzten Jahren wurden zunehmend PG-Analoga, hauptsächlich Agonisten des FP-Rezeptors wie Latanoprost, Travoprost und Bimatoprost, in der Therapie des Glaukoms, vor allem beim primären Offenwinkelglaukom, eingesetzt [53-57]. Als synthetisches PG mit Betonung der IOD senkenden Wirkung und abgeschwächter Entzündungsreaktion ist Latanoprost, ein spezifischer FP-Rezeptor-Agonist, seit 1997 in Deutschland verfügbar. Es ist der Isopropyl-Ester von 13,14-dihydro-17-phenyl-18,19,20-trinor-PGF-2- α [58]. Die Bindung an den FP-Rezeptor ist selektiver als die von PGF-2- α [58, 59]. Unoproston-Isopropyl ist ein neueres Docosanoid. Es stellt damit die natürlich vorkommenden Docosanoid-Metabolite der Docosahexaenoic-Säure (DHA) dar. Unoproston ist ebenfalls ein FP-Agonist mit geringer Affinität und Selektivität [60]. Travoprost ist das PG mit der stärksten Affinität zum FP-Rezeptor.

Erwiesenermaßen steigern PG den uveoskleralen Kammerwasserabfluss durch Öffnung der interzellulären Räume des CM. Die augeninnendrucksenkenden Effekte der PG werden durch DP-, EP1-, 2-, 3- und FP-Rezeptor-Subtypen vermittelt. Sie führen zu einer verstärkten Biosynthese bestimmter Metalloproteinasen in den extrazellulären Räumen des CM, der Iris und der Sklera. Dadurch kommt es zu einer Verminderung der extrazellulären Matrix, wodurch ein verbesserter uveoskleraler Abfluss vermutet wird [61-65].

ELISA-Experimente haben gezeigt, dass die Aktivierung der FP- und EP-Rezeptoren die Synthese der Metalloproteinasen induziert. Durch elektrophoretische Methoden konnte bewiesen werden, dass PGF-2- α und PGE1 die Sekretion von Matrix-Metalloproteinasen (MMP) vom Typ 1, 2, 3 und 9 erhöhen [66]. Um nachzuweisen, dass auch in vivo Metalloproteinasen verstärkt freigesetzt werden, hat man in Augen von Affen PGF-2- α -Isopropyl-Ester bzw. Latanoprost gegeben. Nach 5 Tagen konnten im CM erhöhte Konzentrationen an MMP1 gemessen werden, wenn PGF-2- α Isopropyl-Ester verabreicht wurde [67]. Außerdem konnte eine verstärkte Sekretion an MMP2 und 3 ermittelt werden, wenn Latanoprost gegeben wurde [68]. Metalloproteinasen spalten extrazelluläre Matrix. MMP1, welche auch als interstitielle Kollagenase bekannt ist, wurde im Kollagen Typ I und III gefunden. MMP3 nennt man auch Stromelysin1 und wurde im Kollagen Typ IV, IX und XI und in Fibronectin nachgewiesen. Kollagen Typ I und III sind die Hauptkomponenten des fibrillären Kollagens, das im Extrazellularraum der interstitiellen Räume um die CM-Bündel gefunden wurde [69]. Bei Gabe von PGF-2- α -17 phenyltrinor oder Latanoprost konnte eine signifikante Verminderung dieser Kollagen-Typen beobachtet werden [63]. Kollagen Typ IV und Laminin sind Komponenten der Basalmembran. Auch hier wurde eine Reduktion der Matrix nach PGF-2- α oder Latanoprost Applikation gesehen [63, 70]. Untersuchungen in vivo zeigten, dass PGF-2- α die Kollagen-Typen I, III und IV verminderte [65] und Latanoprost die Sekretion von Kollagen IV und VI reduzierte [66]. Dadurch wird klar, dass die unterschiedlichen PGF-Derivate auch unterschiedliche Unterformen der extrazellulären Matrix durch entsprechende Aktivierung der Metalloproteinasen vermindern. Experimente an Affenaugen haben außerdem belegt, dass nach Applikation von PGF-2- α die Konzentration an MMP1, 2, und 3 in Iris und Sklera erhöht war [67]. Es konnte eine Reduktion an Kollagen Typ I, III und IV in der Iris sowie eine Verminderung an Kollagen Typ I und III in der Sklera beobachtet werden [65].

Zusätzliche Mechanismen, welche zum verbesserten PG vermittelten uveoskleralen Abfluss beitragen könnten, beinhalten Veränderungen der Zellformen und des Zytoskelettes wie auch eine stellenweise Verdichtung der extrazellulären Matrix in Geweben im Bereich des uveoskleralen Abflusses, womit sich der Abflusswiderstand vermindert.

Im Alter sinkt der uveosklerale Abfluss. Im CM wurde verstärkt extrazelluläres Material aufgefunden und nachgewiesen, so dass sich bei älteren Menschen die intermuskulären Räume des CM reduzieren [71].

Da der uveosklerale Anteil nur 15 % des Kammerwasserabflusses ausmacht, wird ein PG-induzierter, effektiver Einfluss auf den konventionellen Weg des Kammerwasserabflusses vermutet, da Prostaglandin-Analoga eine Augendrucksenkung bis zu 30% hervorrufen.

1.6 Ziel der Arbeit

Wie beschrieben ist es erwiesen, dass PG-Analoga den uveoskleralen Abfluss des Kammerwassers verbessern. Ziel meiner Arbeit war es zu klären, ob diese Substanzen (PGF-2- α) auch die Kontraktilität des TM und damit den konventionellen Weg des Kammerwasserabflusses beeinflussen.

Vorherige Untersuchungen haben gezeigt, dass Unoprostron die ET-1 induzierte Kontraktion des TM hemmt. In dieser Arbeit sollte untersucht werden, ob PGF-2- α ähnliche Wirkmechanismen zeigt.