

Aus dem Institut für Klinische Physiologie des
Universitätsklinikums Benjamin Franklin der Freien Universität Berlin
Direktor: Prof. Dr. med. M. Fromm

**Die Bedeutung des muscarinergen Rezeptors
vom m2 Subtyp für die Regulierung
des Tonus von Trabekelwerk und Ziliarmuskel
des Auges**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
des Fachbereichs
Humanmedizin
der Freien Universität Berlin

Vorgelegt von: Jan Philip Hildebrandt
Aus: Hamburg

Referent: Professor Dr. Michael Wiederholt

Korreferent: Priv. – Doz. Dr. N. Bechrakis

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Humanmedizin der Freien Universität
Berlin

Promoviert am: 2. 4. 2004

1	Einleitung	4
1.1	Definition und Vorkommen der Glaukome	4
1.2	Physiologie des Kammerwassers	4
1.3	Einteilung der Glaukome	7
1.4	Das primär chronische Offenwinkelglaukom (POWG)	8
1.5	Die Pathologie der Sehnervenschädigung	8
1.6	Der pathologische intraokulare Druck	9
1.7	Normaler intraokularer Druck	9
1.8	Das Normaldruckglaukom	10
1.9	Therapeutische Senkung des IOD	10
1.10	Aufgabenstellung	10
2	Material und Methoden	12
2.1	Kontraktionsmessungen	12
2.1.1	Präparation der Gewebe	12
2.1.2	Messapparatur	14
2.1.3	Statistik	17
2.1.4	Lösungen	18
2.1.5	Medikamente	18
2.2	Molekularbiologie	19
2.2.1	Zellkulturen	19
2.2.2	Herstellung der Zellysate	20
2.2.3	Proteinquantifizierung	23
2.2.4	Immunopräzipitation	24
2.2.5	SDS-Polyacrylamid-Gelelektrophorese (SDS-PAGE)	27
2.2.6	Western-Blot	28
2.2.7	Immunologischer Proteinnachweis	28
2.2.8	Membranstripping	29
2.2.9	Auswertung	30
2.2.10	Lösungen	30
2.2.11	Antikörper	32

3	Ergebnisse	33
3.1	Ergebnisse der molekularbiologischen Versuche	33
3.1.1	Nachweis des muscarinergen Rezeptors m2	33
3.1.2	Nachweis der phosphorylierten Aminosäuren Serin und Threonin in der Rezeptorbande bei 56 kDa	37
3.2	Ergebnisse der Kontraktionsversuche	39
3.2.1	Wirkung von 3- α -Chloroimperalin	39
3.2.2	Wirkung von Methoctramin	39
3.2.3	Wirkung von Methoctramin bei gleichzeitiger Antagonisierung von M1 und M3 Rezeptoren	43
4	Diskussion.....	46
4.1	Der muscarinerge Rezeptor	46
4.1.1	Klassifikation der Subtypen	46
4.1.2	Aufbau des muscarinergen Rezeptors	48
4.1.3	Signaltransduktion des muscarinergen Rezeptors	49
4.1.4	Funktionelle Bedeutung der muscarinergen Rezeptorsubtypen an glatter Muskulatur	51
4.2	Verteilung der Subtypen am Gewebe der vorderen Augenkammer	51
4.2.1	Sonderstellung der glatten Muskulatur am Augengewebe	53
4.3	Molekularbiologie	54
4.4	Kontraktionsversuche	55
4.4.1	Effekte von 3- α -Chloroimperalin	56
4.4.2	Effekte von Methoctramin	56
4.5	Mögliche Gründe für die unterschiedlichen Effekte von Methoctramin	58
4.5.1	Molekularbiologie	58
4.5.2	Signaltransduktion	58
4.5.3	Regulation des m2 Rezeptors	59
4.6	Die Regulation des Kammerwasserabflusses und ihre Bedeutung für die Pharmakotherapie des Glaukoms	61

4.6.1	Überblick über die in der Klinik angewandte Therapie des Glaukoms	61
4.6.2	Die Bedeutung des Trabekelwerks für die Regulation des Kammerwasserabflusses.....	63
4.6.3	Funktioneller Antagonismus.....	64
4.6.4	Unterschiede zwischen Trabekelwerk und Ziliarmuskel.....	65
4.7	Die Bedeutung muscarinerger Rezeptoren für die Regulation des Gefäßmuskeltonus.....	65
5	Zukünftige Untersuchungen.....	66
6	Zusammenfassung	67
7	Literatur	68
8	Danksagungen	76