

1 Einleitung

1.1 Definition und Vorkommen der Glaukome

Das Glaukom ist als Erblindungsursache schon seit der Zeit von Hippokrates unter dieser Bezeichnung bekannt. Das Wort leitet sich vom griechischen „glaukos“ für „schimmernd grün“ ab. Eine Pupille dieser Farbe war zur damaligen Zeit eine Möglichkeit, das Glaukom gegen eine andere häufige Erblindungsursache, die Katarakt oder den grauen Star abzugrenzen (Gloor, 1999). In den Industrienationen gehört das Glaukom auch heute noch zu den wichtigsten Erblindungsursachen. In Deutschland sind etwa 15% der Neuerblindungen auf das Glaukom zurückzuführen (Reim, 1989). Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Glaukoms nimmt mit dem Alter zu (Shields und Krieglstein, 1993).

Die Weiterentwicklung der Diagnostik und Fortschritte in der Histopathologie führten zu einer immer feineren Unterteilung der Glaukome, sodass sich heute hinter dem Begriff eine ganze Reihe von Krankheiten verbergen. Eine einheitliche Definition ist deshalb schwierig und umstritten. Als „gemeinsame Nenner“ des Glaukoms (Shields und Krieglstein, 1993) lassen sich ein für das individuelle Auge zu hoher intraokularer Druck (IOD), die Papillenatrophie und die dadurch entstehenden Gesichtsfeldausfälle, welche bis zur vollständigen Erblindung führen können, festhalten.

1.2 Physiologie des Kammerwassers

Das Verhältnis von Produktion und Abfluss von Kammerwasser bestimmen den IOD (Shields und Krieglstein, 1993). Der IOD dient der Formstabilität des Augapfels und der inneren Strukturen. Das Kammerwasser hat darüber hinaus metabolische Funktion für Glaskörper, Retina, Linse und Kornea (Shields und Krieglstein, 1993).

Es wird in der hinteren Augenkammer im Epithel der Processus ciliares majores des Ziliarkörpers gebildet, fließt dann zwischen Iris und Linse hindurch in die vordere Augenkammer. Der Hauptteil des Abflusses (80-90%) erfolgt druckabhängig über das im Kammerwinkel gelegene Trabekelwerk und den Schlemm'schen Kanal in

episklerale und konjunktivale Venen, ein geringerer Teil druckunabhängig über den sogenannten uveoskleralen (unkonventionellen) Weg (Lütjen-Drecoll und Rohen, 1994; Shields und Krieglstein, 1993).

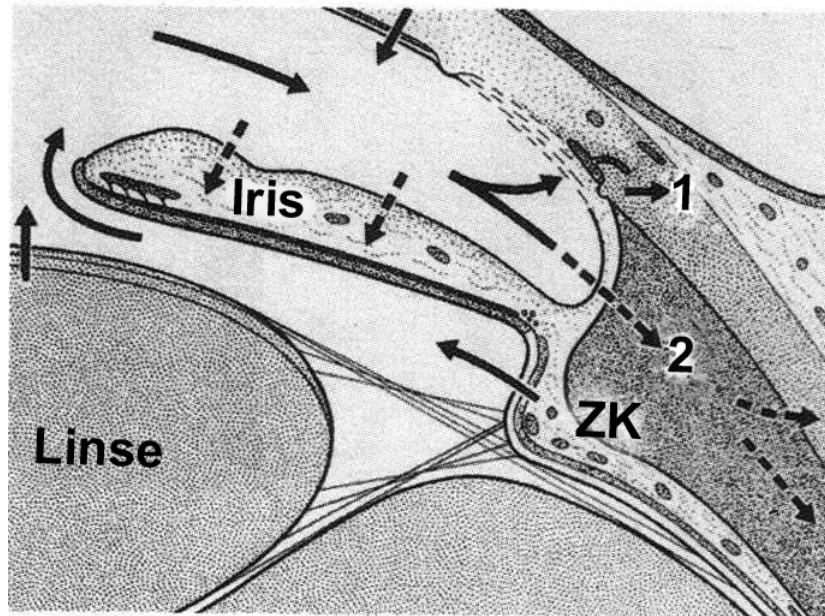


Abb. 1.1.: Der Weg des Kammerwassers

Das Kammerwasser wird in der hinteren Augenkammer im Ziliarkörper (**ZK**) gebildet und fließt hauptsächlich über das Trabekelwerk in den Schlemm'schen Kanal (**1**) (siehe auch Abb. 1.2.). Ein kleiner Teil wird über den uveoskleralen Weg (**2**) resorbiert. Aus: (**Lütjen-Drecoll, 1999b**)

Blutplasma bildet die Grundlage für das Kammerwasser (Lütjen-Drecoll und Rohen, 1994; Shields und Krieglstein, 1993). Die Produktion erfolgt durch Ultrafiltration, aktive Transportprozesse und durch Diffusion. Die Kapillaren der Ziliarkörperfortsätze sind auf der dem Epithel zugewandten Seite fenestriert und gut durchgängig für Protein. Das Ziliarepithel besteht aus einer Schicht nicht-pigmentierter (NPE) und pigmentierter Zellen (PE), deren apikale Oberflächen aufeinander stehen und über „gap junctions“ und Desmosome miteinander verbunden sind. Die Basalmembran der NPE wird auch als Membrana limitans interna bezeichnet und grenzt an das Kammerwasser an. Die basalen Zellmembranen beider Schichten zeigen eine starke

Faltung und enthalten die Enzyme Na^+/K^+ -ATPase und Carboanhydrase. Das Zellplasma ist an diesen Stellen reich an Mitochondrien. Die NPE sind apikal durch „tight junctions“ untereinander verbunden und bilden so die Blut-Kammerwasser-Schranke. Die Menge des gebildeten Kammerwassers hängt ab vom Blutdruck und dem onkotischen Druck und kann über die Stimulation von β -Rezeptoren gesteigert werden. Die Produktion unterliegt circadianen Schwankungen und nimmt im Alter und bei Diabetes mellitus ab (Lütjen-Drecoll und Rohen, 1994; Shields und Krieglstein, 1993).

Das Trabekelwerk besteht aus einem bindegewebigen Grundgerüst, welches mit Endothel auf einer Basalmembran bedeckt ist (siehe Abb. 1.2.). Funktionell kann es in zwei Abschnitte unterteilt werden: (a) das lamellenartige uveale, zwischen Kornea und Ziliarkörper, und korneosklerale, zwischen Kornea und Skleralsporn und (b) das nicht-lamellenartige juxtakanalikuläre Maschenwerk. Letzteres wird auch als kribiforme Schicht bezeichnet. Es ist über elastische Fibrillen fest mit dem Endothel des Schlemm'schen Kanals verbunden und bildet so dessen innere Wand (Lütjen-Drecoll, 1999a; Lütjen-Drecoll und Rohen, 1994). Das juxtakanalikuläre Maschenwerk weist wesentliche histologische Unterschiede zu den beiden vorgelagerten Schichten auf (Shields und Krieglstein, 1993). Die Zwischenräume werden zum Schlemm'schen Kanal hin immer kleiner, der Hauptabflusswiderstand liegt im juxtakanalikulären Teil des Trabekelwerks und der Endothelschicht zum Schlemm'schen Kanal (Lütjen-Drecoll, 1999a).

Der Ziliarmuskel ist über fibrilläre Fasern mit dem Skleralsporn, den trabekullären Lamellen und den elastischen Fibrillen der kribiformen Schicht verbunden (Lütjen-Drecoll und Rohen, 1994).

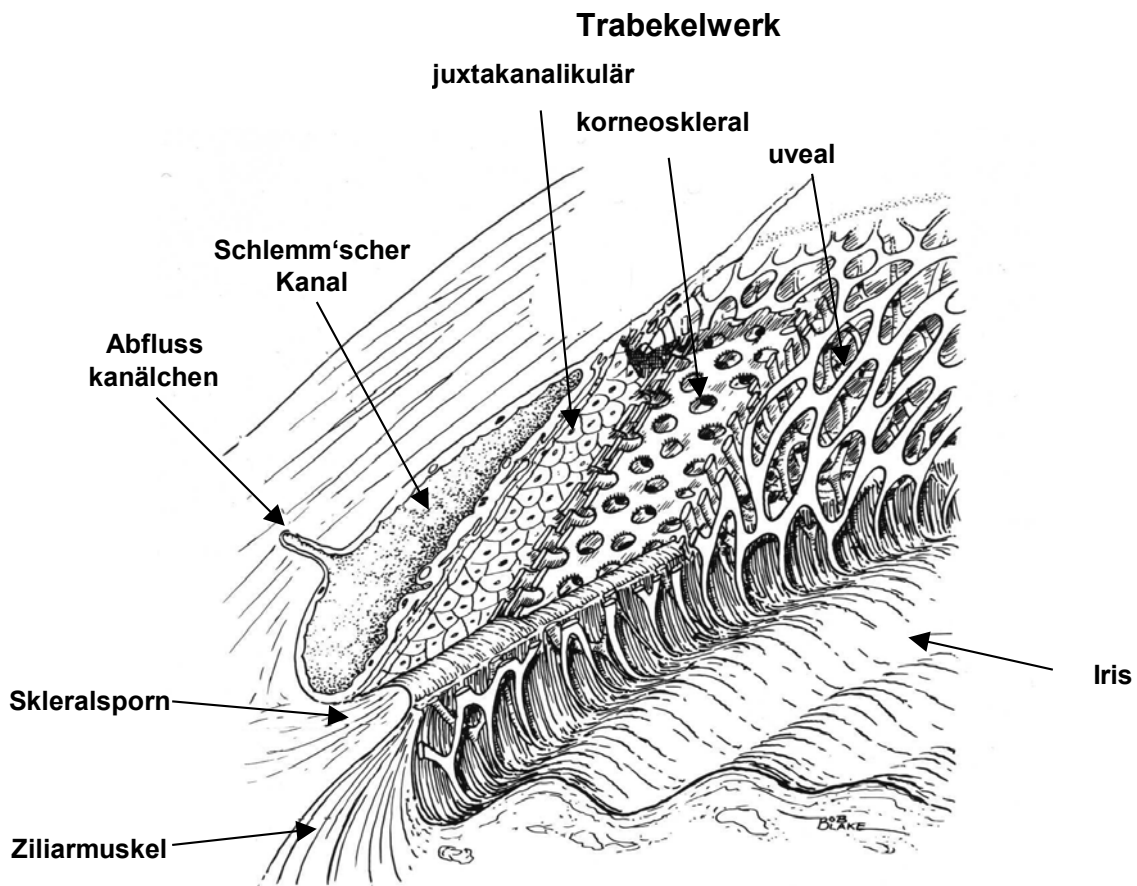


Abb. 1.2.: Der Kammerwinkel mit Trabekelwerk, Schlemm'schen Kanal, Ziliarmuskel und Iris. Aus: (Shields und Krieglstein, 1993)

1.3 Einteilung der Glaukome

Traditionell werden Glaukome nach der Ätiologie und dem Pathomechanismus der Augendrucksteigerung eingeteilt (Shields und Krieglstein, 1993). Nach der Ätiologie werden primäre und sekundäre Glaukome unterschieden. Bei primären Glaukomen sind typischerweise keine anderen Augenerkrankungen festzustellen, die für die IOD-Steigerung verantwortlich gemacht werden können, auch treten sie meist beidseitig auf. Bei sekundären Formen werden die Abflussbehinderungen durch andere Augenerkrankungen, wie z.B. Entzündungen (Uveitis anterior) oder durch Medikamentenapplikation, z.B. Steroidglaukom, verursacht. Sie können ein- und beidseitig auftreten. Zum Teil wird noch eine dritte Gruppe, die kongenitalen

Glaukome, unterschieden. Bei ihnen führen Anomalien der Kammerwinkel zu Abflussstörungen.

Anhand des Pathomechanismus werden Weitwinkelglaukome von Engwinkelglaukomen unterschieden. Beim Weitwinkelglaukom wird die Erhöhung des IOD durch eine Widerstandserhöhung in Trabekelwerk und Schlemm'schen Kanal verursacht. Beim Engwinkelglaukom kommt es akut oder chronisch zu einer Verengung des Kammerwinkels und dadurch zu einer Störung des Abflusses.

1.4 Das primär chronische Offenwinkelglaukom (POWG)

Das primär chronische Offenwinkelglaukom (POWG) oder auch Glaucoma chronicum simplex ist die häufigste Glaukomform (Shields und Krieglstein, 1993). Sie ist charakterisiert durch einen schleichenden Ganglienzellverlust mit Papillenatrophie und entsprechenden Gesichtsfeldausfällen. Der erhöhte IOD gilt als Hauptrisikofaktor (Gloor, 1999; Shields und Krieglstein, 1993). Da er beim POWG in der Regel zwischen 20 und 30, gelegentlich bis 40 mm Hg liegt, treten im Gegensatz zum akuten Winkelblockglaukom sehr selten Beschwerden wie Schmerzen, Rötung des Auges und vegetative Symptome auf (Shields und Krieglstein, 1993).

1.5 Die Pathologie der Sehnervenschädigung

Als Ursache für die Entstehung der Schädigung des Sehnervenkopfes werden ein mechanischer und ein vaskulärer Mechanismus diskutiert. Nach der 1858 von Müller entwickelten mechanischen Theorie führt ein zu hoher IOD zu einer direkten Schädigung der Axone. Von Jaeger erwähnte im gleichen Jahr die vaskuläre Theorie. Diese besagt, dass die Optikusatrophie sekundär nach Ischämie auftritt, entweder als primäre Konsequenz des zu hohen IOD oder sekundär infolge eines Gefäßschadens ohne Bezug zum IOD. 1968 kam zu diesen Überlegungen die Rolle des gestörten axonalen Transports bei der glaukomatösen Optikusschädigung hinzu, welche die mechanische Theorie bestärkte aber den möglichen Einfluss der Ischämie nicht entkräften konnte (Shields und Krieglstein, 1993).

1.6 Der pathologische intraokulare Druck

Für einen erhöhten IOD ohne glaukom-typischen Schaden wird der Begriff okuläre Hypertension verwendet (Gloor, 1999). Bei einem erhöhten IOD liegt ein Ungleichgewicht zwischen Kammerwasserproduktion und –abfluss vor (Rohen und Jikihara, 1988). Risikofaktoren, welche einen langfristigen Einfluss auf den intraokularen Druck haben, sind genetische Faktoren, sowie Alter und Geschlecht (Shields und Krieglstein, 1993). Der Pathomechanismus der Abflusswiderstandserhöhung beim POWG ist noch nicht geklärt. Bei verschiedenen Glaukomformen werden strukturelle Veränderungen im Trabekelwerk beschrieben (Lütjen-Drecoll, 1999a). So finden sich beim Pseudoexfoliationsglaukom Ablagerungen von typischen PEX-Fibrillen, welche u.a. für erhöhten Abflusswiderstand und IOD verantwortlich sind. Es ist bekannt, dass Kortikosteroide den IOD erhöhen können. Auch beim kortikosteroidinduzierten Glaukom finden sich charakteristische Ablagerungen. Bei Patienten mit POWG zeigen sich plaqueartige Ablagerungen in der juxtakanalikulären Schicht die als „sheath-derived (SD) plaques“ bezeichnet werden. Hierbei handelt es sich um verdickte elastische Bindegewebsfasern und ihrer sie umgebenden Hüllschicht. Unklar ist, ob diese Veränderungen für den erhöhten IOD verantwortlich sind (Lütjen-Drecoll, 1999a).

1.7 Normaler intraokularer Druck

Bei Gesunden liegt der IOD im Mittel bei 18,5 mmHG (Leydecker, 1987) Es werden dabei IOD-Werte zwischen 9 und 21 mm Hg, in Einzelfällen aber auch höhere, bzw. niedrigere Werte gemessen. Ein IOD < 21 mmHg bedeutet keine Sicherheit und ein IOD > 21 mmHg nicht zwingend die Ausbildung eines Glaukomschadens. Mit steigendem IOD steigt aber das Risiko einen solchen Schaden zu entwickeln (Gloor, 1999; Shields und Krieglstein, 1993; Traverso, 1999). Die noch häufig gebrauchte Grenze zwischen einem „normalen“ und „pathologischen“ IOD von 21 mmHg ist deshalb künstlich.

1.8 Das Normaldruckglaukom

Eine Papillenatrophie mit Gesichtsfeldausfällen, die bei einem IOD < 21 mmHg auftritt, wird als Normaldruckglaukom oder Niedrigdruckglaukom bezeichnet (Gloor, 1999; Shields und Krieglstein, 1993). Bei Glaukomen mit niedrigem IOD besteht weniger Bezug zwischen IOD und Ausmaß des Schadens als bei POWG, Engwinkelglaukom und sekundären Glaukomformen wie z. B. dem Pigmentglaukom (Gramer und Gramer, 1999; Shields und Krieglstein, 1993). Je niedriger der IOD bei Feststellung erster Papillenveränderungen, desto häufiger lassen sich zusätzliche lokale und systemische Risikofaktoren feststellen. Vor allem eine verminderte oder gestörte Durchblutung der Papille spielen eine Rolle. Sie kann durch lokale Veränderungen der Durchblutung, z.B. durch Vasospasmen, aber auch durch systemische Kreislaufstörungen, wie z.B. Hypotension oder schwere Anämien verursacht werden (Gramer und Tausch, 1995).

1.9 Therapeutische Senkung des IOD

Hinsichtlich der Therapie ist der IOD der wichtigste Risikofaktor für alle Glaukomformen und ist als einziger direkt behandelbar (Shields und Krieglstein, 1993; Traverso, 1999). Auch das Normaldruckglaukom kann durch zusätzliche Drucksenkung positiv beeinflusst werden (Traverso, 1999).

1.10 Aufgabenstellung

Für viele der zur Senkung des intraokularen Drucks (IOD) verwendeten Pharmaka ist ein Einfluss auf den Tonus der glatten Muskulatur gezeigt worden. Beispiele hierfür sind muscarinerge Agonisten, α - und β -adrenerge Agonisten, Unoproston, Prostaglandin-Agonisten und Ethacrynsäure (Wiederholt et al., 2000; Thieme et al., 2001b). Neue Modelle des Kammerwasserabflusses sehen das Trabekelwerk nicht mehr als einheitliches Gewebe, welches passiv von den einstrahlenden fibrillären Fasern des Ziliarmuskels gedehnt wird. Das Trabekelwerk besitzt Eigenschaften glatter Muskulatur und ist aktiv an der Regulation des IOD beteiligt (Lütjen-Drecoll, 1999a; Wiederholt et al., 2000). Eine Relaxation führt zu einer Steigerung des

Abflusses und damit zu einer Senkung des IOD, eine Kontraktion hat den gegenteiligen Effekt. 80-90% des Kammerwasserabflusses erfolgen über das Trabekelwerk. Pharmaka mit relaxierender Wirkung auf die glatte Muskulatur des Trabekelwerks mit gleichzeitig geringem Effekt am Ziliarmuskel könnten somit ideale Glaukommedikamente sein. Aus diesem Grunde ist die Kenntnis der Physiologie von Trabekelwerk und Ziliarmuskel von großer Bedeutung für die Glaukomforschung. Ebenso muss die Verteilung von Rezeptoren, über die eine Relaxation von glatter Muskulatur vermittelt wird, genau untersucht werden. Aus diesem Grund haben wir Ziliarmuskel- und Trabekelwerksgewebe molekularbiologisch, mittels Western-Blot und Immunopräzipitation, und funktionell, durch direkte Messung der Kontraktion, untersucht.

Ziel dieser Arbeit war es, die Beteiligung des m2 muscarinergen Rezeptors an der Tonusregulation von Trabekelwerks- und Ziliarmuskelgewebe zu untersuchen und so die Frage zu klären, ob sich Antagonisten gegen den m2 Rezeptor als neue Antiglaukommedikamente eignen könnten.