

## Glaukom

# Nicht nur eine Frage des hohen Augeninnendrucks

Pathogenetische Studien untersuchen einen Zusammenhang mit vaskulär-hämodynamischen Komponenten.

**G**laukom ist, wenn der Augeninnendruck zu hoch ist – diese volkstümliche Definition mag für den Umgang mit den Patienten gerade noch genügen, da es ausschließlich der Augeninnendruck ist, der therapeutisch zugänglich ist. Doch für Ophthalmologen, die der Pathogenese dieser häufigen Erblindungsursache

der verfallen, obwohl ein als gesund angesehener Druck (target pressure) erreicht wurde.

Beeindruckend auch folgender Zusammenhang: Setzt man das Glaukomrisiko bei einem diastolischen Perfusionsdruck von über 50 mm Hg mit dem Faktor 1,0 an, so liegt dieser Risikofaktor bei Druckwerten zwischen 30 und 39 mm Hg bei 2,4. Liegt der diastolische Perfusionsdruck unter 30 mm Hg, steigert sich das Glaukomrisiko um den Faktor sechs. Eine entscheidende Rolle im Stoffwechsel der Sehnervenzellen scheint Glutamin zu spielen, das einen Kalziumeinstrom in die Zelle fördert, der die DNA-Fragmentierung

und damit letztlich den Zelltod (Apoptose) auslöst. Bei Glaukompatienten ist die Perfusion der peripapillären Retina und des Nervus opticus reduziert, wie Untersuchungen mit dem Laser-Doppler-Fluormeter ergeben haben. Diesen Zusammenhang beobachtet man besonders bei Menschen mit Normaldruckglaukom, die überdurchschnittlich häufig an anderen vaskulären Erkrankungen wie zum Beispiel der Raynaud-Symptomatik leiden.

Besonders tragisch ist für Glaukompatienten der nächtliche Blutdruckabfall. Denn dieser „dip“ ist, wie Harris in seiner jüngsten Studie nachwies, bei den Betroffenen deutlich ausgeprägter als bei gesunden Pro-

banden. Harris ließ bei seinen Patienten nicht nur tagsüber, sondern auch zu „unmöglichen Zeiten“ wie um Mitternacht und um drei Uhr morgens die okulären Kreislaufparameter erheben und fand, daß – unabhängig vom nachts ohnehin absinkenden Blutdruck – die Strömungsgeschwindigkeit in den Gefäßen des hinteren Augenpols bei Gesunden unverändert blieb, bei Glaukomkranken jedoch auch dieser Parameter reduziert war.

Die Zahl der Medikamente zur Senkung des Augeninnendrucks hat sich indes innerhalb der letzten fünf Jahre verdoppelt. Nach Ansicht von Prof. Günter Krieglstein (Köln) hat hingegen die Lasertherapie ihre beste Zeit ganz offensichtlich hinter sich. Die Wahrscheinlichkeit der Unterbrechung der Krankheitsprogression sei bei der Lasertrabekuloplastik fraglich, bei der medikamentösen Therapie gut und bei der Chirurgie sehr gut. Als Domäne der medikamentösen Therapie beschrieb Krieglstein folgende Situation: Intraokulardruck (IOD) hoch, Gesichtsfeld und Papille normal. Die Domäne der Glaukomchirurgie hingegen sind eher Fälle mit hohem oder mäßigem IOD bei gleichzeitig bestehendem fortgeschrittenem Glaukomschaden.

Die protektive Wirkung einer IOD-Senkung ist bei der reinen okulären Hypertension umstritten, bei einem Glaukomfrühschaden jedoch manifest. Wichtig ist nach Krieglsteins Ansicht der Zeitfaktor: bei okulärer Hypertension unbedeutend, spielt er in Spätstadien eine große Rolle, tragen Verzögerungen in der Therapie auf gravierende Weise zum Sehnervenverfall bei. Eine Glaukomtherapie sollte daher unbedingt beginnen bei:

- frühen anatomischen oder funktionellen Veränderungen,
- pathologischem Intraokulardruck,
- erhöhtem Intraokulardruck und dem Vorliegen von Risikofaktoren (Familienanamnese, Diabetes, Traumen, Entzündungen, Alter).

Liegt der Intraokulardruck kontinuierlich über 25 mm Hg, sollte auch ohne Risikofaktoren mit der Therapie begonnen werden. Die Definition des Therapiezieles und damit des Therapieerfolges hängt sehr vom Schädigungs-



Mit diesem Motiv weist der Initiativkreis zur Glaukom-Früherkennung e.V. auf die Gefahr eines unerkannten grünen Stars für das Sehvermögen hin.

che auf der Spur sind, steht die vaskuläre und damit letztlich allgemeinmedizinische Komponente immer stärker im Vordergrund, wie auf internationalen Kongressen in San Francisco und Aachen deutlich wurde.

Die Erkenntnis, daß Glaukom auch ein Durchblutungsproblem ist, wuchs nicht erst in der Moderne. Bereits 1879 definierte Priestley Smith die Krankheit als ein Leiden, bei dem unter anderem „vascular changes“ imponieren. Die Strömungsverhältnisse sind auch nach Ansicht von Alon Harris (Indianapolis) jene Grauzone, die man therapeutisch nutzen sollte. Daß eine rein drucksenkende Therapie nicht zum Erfolg führt, belegt die Statistik: 57 Prozent aller Gesichtsfel-

gungsgrad ab. In der Regel wertet man eine Senkung des IOD um 30 Prozent (gegenüber den unbehandelten Augendruckwerten) als einen Erfolg.

In der medikamentösen Glaukomtherapie gibt es Aufsteiger, Absteiger und beständig in der Spitzengruppe Weilende. Zu letzteren zählen vor allem die Betablocker, die auch 20 Jahre nach ihrer Einführung (Timolol war der erste dieser Wirkstoffe) eine zuverlässige Komponente des therapeutischen Spektrums sind. Zu den Verlierern zählt Kriegelstein die starken Miotika mit ihren oft nicht unbeträchtlichen Seheinschränkungen, lediglich das Pilocarpin hält sich nach den Worten des Kölner Glaukomexperten mit erstaunlicher Hartnäckigkeit.

Abwärts geht es auch mit den Adrenalinderivaten, die früher oder später zu einer folliculären toxischen Konjunktivitis führen. Als Aufsteiger wertet Kriegelstein die Alpha-2-Agonisten (Brimonidine, Apraclonidin), den lokalen Carboanhydrasemmer Dorzolamid und das Prostaglandinderivat Latanoprost. Beim Apraclonidin fällt eine mit 30 Prozent relativ hohe Allergisierungsrate auf. Beim Brimonidine vermuten manche Forscher eine neuroprotektive Wirkung, deren klinische Relevanz, so Kriegelstein, noch im Ungewissen liegt.

Nachdem der amerikanische Ophthalmologe Michael Sugrue nachgewiesen hatte, daß topisch appliziertes Dorzolamid am hinteren Augenpol ankommt, verzeichnete auch Prof. Oliver Arendt (Aachen) eine Wirkung des lokalen Carbonhydrasemmerstoffes auf die Perfusion dieser Region. Offensichtlich beeinflusst dieser Wirkstoff noch am ehesten die Durchblutung, die therapeutische Relevanz ist noch ungeklärt, doch bezeichnete Arendt das Dorzolamid neben der Gabe von Kalziumantagonisten als Mittel der Wahl bei jenen Glaukomen, bei denen die vaskuläre Komponente besonders deutlich hervortritt.

Mit Methoden wie der Farbduplexsonographie und der Scanning Laser Fluorangiographie wurden arteriovenöse Passagezeit und Strömungsgeschwindigkeit gemessen, gleichzeitig wurde der Augendruck ermittelt. Nach Dorzolamidgabe (als

Nebenwirkung des Stoffes imponieren am ehesten ein lokales Brennen und ein metallischer Geschmack auf der Zunge) wurde eine Beschleunigung der arteriovenösen Passagezeit im Bereich der Arteriolen registriert, an den großen Arterien wurden keine Unterschiede bemerkt. Arendt wies darauf hin, daß allein die Senkung des Augeninnendrucks nicht als Erklärung für diesen Effekt auf die Perfusion des Optikus ausreicht.

Die drucksenkende Wirkung der Prostaglandine hat man bei Uveitiden beobachtet, wo diese Stoffe freigesetzt werden und nicht selten den Augeninnendruck deutlich auf Werte unter jene des nicht betroffenen Auges senken. Das Prostaglandinderivat Latanoprost verändert die Architektur des Kammerwinkels und senkt recht effektiv den Augendruck. Als wichtigste und eigentümlichste Nebenwirkung fällt auf, daß es bei einer Reihe von Patienten die Iris in starkem Maße dunkel verfärbte. Hierbei handelt es sich nach Einschätzung der Experten offensichtlich um einen harmlosen non-malignen Effekt, auf den

die Patienten natürlich vor Therapiebeginn hingewiesen werden müssen.

Eine Forschergruppe aus Michigan um Sayoko Moroi (Ann Arbor) hat jetzt eine Reihe von Risikofaktoren identifiziert, bei denen die Gabe des Prostaglandinderivates Latanoprost intraokuläre Entzündungen auslösen kann. Dabei handelt es sich um Patienten mit epiretinalen Membranen, mit Venenokklusionen, Aphakie, Pseudophakie mit offener Hinterkapsel sowie Menschen mit einer Anamnese von HLA-B27-assoziiierter Uveitis. Die Gesamtzahl dieser Fälle, bezogen auf die in den USA in die Hunderttausende gehende Zahl von Betroffenen, bei denen Latanoprost den Druck erfolgreich senkt, ist sehr gering.

Diesen Erfolgen bei der medikamentösen Senkung des Augeninnendrucks steht die Suche nach einer therapeutisch meßbaren Beeinflussung der Perfusionsverhältnisse an Sehnerv und Netzhaut gegenüber. Darauf werden Augenärzte wie Patienten wohl noch einige Zeit warten müssen. Dr. med. Ronald D. Gerste

## Gen für erbliche Form der Epilepsie entdeckt

Mediziner aus Bonn und Hamburg haben einen Gendefekt für benigne familiäre Neugeborenenkrämpfe entdeckt. Dr. Christian Biervert (Universität Bonn) und Thomas Jentsch (Zentrum für Molekulare Neurobiologie, Hamburg) fanden es auf einer Region des Chromosoms 20q, auf der das Erbleiden bereits in früheren Untersuchungen von betroffenen Familien eingegrenzt werden konnte.

Wie sie in „Science“ (1998; 279: 403–406) berichten, zeigte die Gensequenz eine 50prozentige Ähnlichkeit mit einem bekannten Kaliumionenkanal, so daß man vermuten darf, daß der KCNQ2 benannte Genlocus ebenfalls einen Kaliumkanal kodiert. Der Einbau des Gens in Froschoozyten führte zu einer Störung des Kaliumstromes an der Zellmembran. Unabhängig von den deutschen Forschern haben amerikanische Wissenschaftler auf dem Chromosom 8q24 ein ähnliches Gen entdeckt (Nat Genet 1998; 18: 53–55). KCNQ3 kodiert

ebenfalls einen spannungsabhängigen Kaliumkanal.

Kaliumkanäle sorgen in der Repolarisationsphase nach einem Aktionspotential dafür, daß die normale elektrische Spannung an der Nervenmembran wiederhergestellt wird. Geschieht dies nicht, so kommt es bei weiteren Nervenimpulsen zu einer neuronalen Hyperexzitabilität, welche das Krampfleiden plausibel erklärt.

Die Suche nach dem für die meisten Fälle von familiären Neugeborenenkrämpfen verantwortlichen Gen hat insgesamt neun Jahre gedauert: bereits 1989 waren erste Hinweise gefunden worden. Die benignen familiären Neugeborenenkrämpfe zählen zu den generalisierten Epilepsien. Die Krampfanfälle treten typischerweise ab dem dritten Lebensstag auf und verschwinden nach wenigen Wochen oder Monaten wieder. Zehn bis 15 Prozent haben in der späteren Kindheit noch weitere Anfälle, die mit Fieber einhergehen können. Rüdiger Meyer