

Aus der Chirurgischen und Gynäkologischen Kleintierklinik
der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorstand: Prof. Dr. Dr. habil. U. Matis

Arbeit angefertigt unter der Leitung von
Prof. Dr. Dr. habil. R. G. Köstlin

**Zur Glaukomtherapie bei Hund und Katze unter besonderer Berücksichtigung
experimenteller Studien aus den Jahren 1990 - 2008.
Eine Literaturstudie.**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der tiermedizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität
München

Von
Jessica Valks
Aus Essen/NRW

München 2009

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Braun
Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. Köstlin
Korreferent/en: Univ.-Prof. Dr. Gerhards

Tag der Promotion: 17. Juli 2009

Meinen Eltern
und allen Freunden,
die mich unterstützt haben.

Zur Glaukomtherapie bei Hund und Katze unter Berücksichtigung experimenteller Studien aus den Jahren 1990 - 2008. Eine Literaturstudie.

1.	Einleitung	8
2.	Material und Methode	9
3.	Allgemeiner Teil	10
3.1	Grundzüge der Anatomie des Auge	10
3.1.1	Entwicklung des Auges	10
3.1.2	Augenkammern und Kammerwasser	10
3.1.3	Augeninnendruck	12
3.1.4	Anatomische Unterschiede zwischen Mensch, Hund und Katze	13
3.2	Glaukom bei Hund und Katze	17
3.2.1	Ätiologie	18
3.2.2	Missbildungen des iridokornealen Winkels	20
3.2.3	Abnormitäten des Filtrationswinkels	20
3.2.4	Dauer des Glaukoms	21
3.3	Arzneimittelwirkungen und –nebenwirkungen am Auge	22
3.3.1	Lokale Nebenwirkungen nach lokaler Applikation von Ophthalmika	22
3.3.2	Systemische Nebenwirkungen nach lokaler Applikation von Ophthalmika	23
3.4	Methodik der Augenuntersuchung im tierexperimentellen Versuchsaufbau	24
3.5	Neuroprotektion und Neuroregeneration	28
4.	Spezieller Teil: Medikamente	31
4.1	Pharmakologische Grundlagen der Glaukomtherapie	31
4.1.1	Beeinflussung des cholinergen Rezeptors	32
4.1.2	Beeinflussung des adrenergen Rezeptors	33

4.2	Pharmakodynamik	34
4.2.1	Parasympathomimetische Glaukomtherapeutika (Miotika)	34
4.2.1.1	Nebenwirkungen der Miotika	35
4.2.2	Sympathomimetika	36
4.2.3	Direkte Sympatholytika	37
4.2.3.1	Nebenwirkungen der Betablocker	38
4.2.4	Indirekte Sympatholytika	38
4.2.5	Systemische Carboanhydrasehemmer	38
4.2.6	Lokale Carboanhydrasehemmer	40
4.2.7	Prostaglandine	41
4.2.8	Kalziumantagonisten	42
4.3	Vergleich der Wirksamkeit verschiedener Glaukomatosa anhand wissenschaftlicher Studien	43
4.3.1	Pilocarpin	43
4.3.2	Adrenalin (Epinephrin)	44
4.3.3	Apraclonidin	45
4.3.4	Brimonidin	46
4.3.5	Dorzolamid	48
4.3.6	Carboanhydrasehemmer MK-927	49
4.3.7	Brinzolamid	50
4.3.8	Methazolamid	51
4.3.9	Timolol	52
4.3.10	Nipradilol	54
4.3.11	Latanoprost	54
4.3.12	Unoproston	57
4.3.13	Bimatoprost	58
4.3.14	Travoprost	59
4.3.15	Flunarizin	61

4.3.16	Demercariumbromid und Echothiophatiodid	61
4.3.17	Wirkstoffkombinationen	63
5.	Diskussion	67
6.	Zusammenfassung	76
7.	Summary	77
8.	Literaturverzeichnis	78

1. Einleitung

Das Auge ist ein hochspezialisiertes Sinnesorgan. Es zeichnet sich durch das Vorhandensein einer Vielzahl von Gewebearten aus: Glatte und quergestreifte Muskulatur, Nervengewebe, Bindegewebe, Gefäßnetz und Pigmentepithelien. Bestimmte anatomische und funktionelle Gegebenheiten wie die unterschiedliche Anbindung an die Stoffwechselfversorgung des Gesamtorganismus durch verschieden starke Durchblutungsgrade der einzelnen Gewebeanteile (z.B. Bradytrophie der Kornea und der Linse) oder die Kompartimentierung des Auges in einen vorderen und hinteren Augenabschnitt sowie das Vorhandensein von Schrankensystemen (Blut-Kammerwasserschranke und Blut-Retinaschranke) sind weitere Charakteristika.

Als Manifestationsorgan von unerwünschten Arzneimittelwirkungen ist es durch eine Reihe von Besonderheiten gekennzeichnet: Bereits geringe pathophysiologische Störungen werden frühzeitig als subjektive Beeinträchtigungen, z.B. in Form von Sehstörungen oder Schmerzen empfunden.

Die histologische Zusammensetzung des Auges aus einer Reihe unterschiedlicher Gewebstypen erlaubt es, diese auf ihre Speicherungseigenschaften und Affinitäten für bestimmte Arzneimittel und toxische Stoffe hin zu untersuchen. Hilfreich ist dabei die Möglichkeit der direkten Beobachtung pathologischer Veränderungen durch geeignete Instrumente in vivo wie die Ophthalmoskopie, Gonioskopie, Tonometrie und Spaltlampen-Untersuchung des Auges. Zudem besteht durch die paarige Anlage des Auges bei pharmakologischen Studien stets die Möglichkeit des direkten Vergleichs zum unbehandelten Partnerauge.

Viele im Tierexperiment erprobte Medikamente werden zwar in der Humanmedizin schon seit vielen Jahren erfolgreich eingesetzt, in der Veterinärmedizin aber ist deren Anwendung noch weitestgehend unerforscht. Zwar besteht die Problematik, dass die Ergebnisse aus der humanmedizinischen Forschung nicht unkritisch auf unsere Haustiere übertragen werden können, doch liegt es nahe Medikamente, die bereits im Tierversuch hinsichtlich ihres therapeutischen Nutzens und ihrer toxischen Wirkung erprobt wurden, auch bei Hund und Katze weiter zu erforschen und einzusetzen. Durch den zunehmend großen emotionalen Wert von Haustieren wird vom Tierbesitzer im Krankheitsfall eine optimale Betreuung durch den Tierarzt erwartet. Somit gewinnt der Wissensaustausch zwischen Human- und Tiermedizin notwendigerweise an Bedeutung.

Experimentelle Studien über Medikamente, für die noch keine veterinärmedizinische Zulassung besteht, sind jedoch meist in nicht deutschsprachigen Medien veröffentlicht und lediglich über Hochschulen und wissenschaftliche Institute einsehbar und daher nur mit einem hohen zeitlichen Aufwand zu beschaffen.

Diese Arbeit soll dazu beitragen dem Praktiker Ergebnisse aus der Human- und Veterinärmedizin zugänglich zu machen, die auf tierexperimentellen Studien hinsichtlich der Therapie des Glaukoms bei Hund und Katze basieren.

2. Material und Methode

Insgesamt wurden 115 human- und tiermedizinische Artikel, die in den Jahren 1990 bis 2008 in Fachzeitschriften zur Thematik der medikamentellen Therapie des Glaukoms veröffentlicht wurden, hinsichtlich der Wirksamkeit „alter“ und „neuer“ Medikamente verglichen. Artikel, die schwerpunktmäßig chirurgische Therapien und apparative Diagnostik zum Inhalt hatten, wurden nicht berücksichtigt. Im allgemeinen Teil finden Fachartikel und Lehrbuchauszüge Erwähnung, die sich mit der Anatomie des Auges sowie den pharmakologischen Grundlagen befassen. Besonders wurde dabei auf die tiermedizinische Anwendungsmöglichkeit der Medikamente geachtet. Eine Auflistung aller bearbeiteter Artikel und Zeitschriften findet sich, nach Themengebieten geordnet, im Anhang. Zeitschriften werden dabei entsprechend der Anzahl der Artikel oftmals mehrfach benannt.

3. Allgemeiner Teil

3.1 Grundzüge der Anatomie des Auges

3.1.1 Entwicklung des Auges

Während die Neuroepithelien der Sinnesorgane im Allgemeinen direkt aus dem Ektoderm stammen, entwickeln sich das optisch reizbare Element des Auges, d. h. die innere Augenhaut auf dem Umweg über das Gehirn (Schnorr 1989). Die Retina, der N. opticus und der Glaskörper entstehen aus dem Neuroektoderm. Direkt aus dem Ektoderm bilden sich die Linse, das Hornhautepithel, die Lidrdrüsen und der Tränenapparat. Alle anderen Anteile des Auges sind mesodermaler Herkunft.

Nach dem Schluss der Neuralrinne zum Neuralrohr gehen aus den Augenruben am Boden des noch unpaaren Vorderhirnbläschens zwei seitlich gerichtete Ausstülpungen hervor, die beiden Augenblasen, deren Hohlraum als Sehventrikel bezeichnet wird, da er durch den ebenfalls hohlen Augenblasenstiel noch mit dem Binnenraum der Gehirnanlage in Verbindung steht (Schnorr 1989). Die seitlich auswachsenden Augenblasen induzieren jederseits eine Ektodermverdickung, die Linsenplatte, welche sich als sogenanntes Linsengrübchen gegen die Augenblasenwand einzustülpen beginnt, sich zum Linsenbläschen schließt und sich schließlich vom Oberflächenepithel abschnürt. Die so entstandene Linsenanlage stülpt die distale Wand der Augenblase gegen den Sehventrikel ein, wodurch die Augenblase zum doppelwandigen Augenbecher wird. Das proximale oder äußere Blatt des nunmehr zweiblättrigen Augenbechers bleibt einschichtig und wird zum Pigmentblatt bzw. zum Pigmentepithel der Retina, während sich sein distales oder inneres Blatt zum mehrschichtigen Nervenblatt, d.h. zum lichtempfindlichen Teil der Netzhaut entwickelt. Der dem einstigen Sehventrikel entsprechende Hohlraum verschwindet, indem sich die beiden Blätter der Becherwand aneinanderlegen. Die freien Ränder des Augenbechers umgreifen die Linsenblase und bilden die spätere Begrenzung der Pupille. Am unteren Rand des Augenbechers tritt eine Einstülpung auf, die Augenbecherspalte, die sich als Augenstielrinne auch auf den Augenbecherstiel fortsetzt und dessen Lumen schließlich zum Verschwinden bringt. In das Lumen werden Blutgefäße aufgenommen, die im Sehnerven zur A. und V. centrales retinae und in der Höhle des Augenbechers zur A. hyaloidea werden. Die Augenbecherspalte und Augenstielrinne verschwinden schließlich, indem ihre Ränder miteinander verschmelzen. Während sich nun im Innenblatt des Augenbechers, abgesehen vom Becherrand, die drei hintereinander geschalteten Neurone der Pars optica retinae, die Stützzellen und die nach außen liegende Schicht der Stäbchen und Zapfen ausdifferenzieren und die Neuriten der Neuroblasten des innersten Neurons über das invaginierte Blatt des Augenbecherstiels gehirnwärts auswachsen, werden die Elemente der mittleren und äußeren Außenhaut von dem den Augenbecher umhüllenden Mesoderm gebildet. Zwischen Linse und Becherinnenwand legt sich zu diesem Zeitpunkt der Glaskörper an.

3.1.2 Augenkammern und Kammerwasser

Die vordere Augenkammer (Camera anterior bulbi) wird von der Hinterfläche der Kornea und der Vorderfläche der Iris begrenzt (König und Liebich 1999). Dieser vordere Binnenraum des Augapfels steht über die Pupille mit der hinteren Augenkammer (Camera posterior bulbi) in Verbindung. Die hintere Augenkammer wird von der Hinterfläche der Iris, der Vorderfläche des Glaskörpers und der Linse begrenzt. Die vordere Augenkammer ist relativ geräumig und ophthalmoskopisch gut einsehbar, die hintere Augenkammer stellt dagegen nur einen ringförmigen Spaltraum dar.

In beiden Kammern befindet sich Kammerwasser (Humor aquosus), eine transparente, wässrige Flüssigkeit mit verschiedenen Elektrolyten, Glukose, Aminosäuren und Ascorbinsäure als Inhaltsstoffe.

Für den An- und Abtransport der Metabolite von Hornhaut, Uvea, Linse, möglicherweise auch des Glaskörpers und des Fundus ist das Kammerwasser von entscheidender Bedeutung (Stades et al. 1996). Es hält den Bulbus unter Spannung und ist so für die Formgebung und die Refraktion wichtig. Das Kammerwasser wird kontinuierlich von Zellen des Corpus ciliare produziert. Die aktive Sekretion basiert auf einem komplexen enzymatischen Vorgang, in dem unter anderem auch das Enzym Carboanhydrase eine wichtige Rolle spielt. Der passive Transport betrifft die Ultrafiltration, Diffusion und Dialyse von Blutplasma.

Das an den Procc. ciliares gebildete Kammerwasser fließt zuerst in die hintere Augenkammer, dann durch die Pupille und die vordere Augenkammer zum Kammerwinkel (Angulus iridocornealis) zwischen der Irisbasis und der Hornhautinnenseite, dem Gebiet, in dem das Kammerwasser aus dem Auge zurück in den Blutkreislauf fließt (Dietrich 2005). Der Filtrationswinkel beginnt mit dem Lig. pectinatum. Seine Strukturen entstehen an der peripheren Irisbasis und heften sich an den peripheren Anteil der Innenseite der Kornea an. Direkt hinter dem Lig. pectinatum liegt ein feinstrukturiertes Trabekelsystem, welches dem Kammerwasser den entsprechenden Widerstand entgegensetzt, der nötig ist, um den Bulbus gegenüber dem umliegenden Gewebe auf Spannung zu halten. Dieses trabekuläre Maschenwerk wird von Ausläufern und Insertionen der Akkomodationsmuskulatur gebildet. Der Abtransport des Kammerwassers im Filtrationswinkel erfolgt teils durch einen auf Pinozytose beruhendem Vorgang über den Plexus venosus sclerae, teils durch Austritt aus den interstitiellen Räumen des Ziliarspaltes in die Venen der Uvea, Sklera und der skleralen Konjunktiva. Ein kleiner Prozentsatz des Kammerwassers (15% beim Hund, 3% bei der Katze) fließt aus dem Auge über unkonventionelle Wege ab, den uveoskleralen Abfluss (Brooks 1990). Das Kammerwasser kann durch das Irisstroma und/ oder durch die Fasern des Ziliarmuskels hindurchtreten um die supraziliaren und suprachoriodalen Räume zu erreichen und dort von den Blutgefäßen der Iris, des Ziliarkörpers und des Choroids absorbiert zu werden.

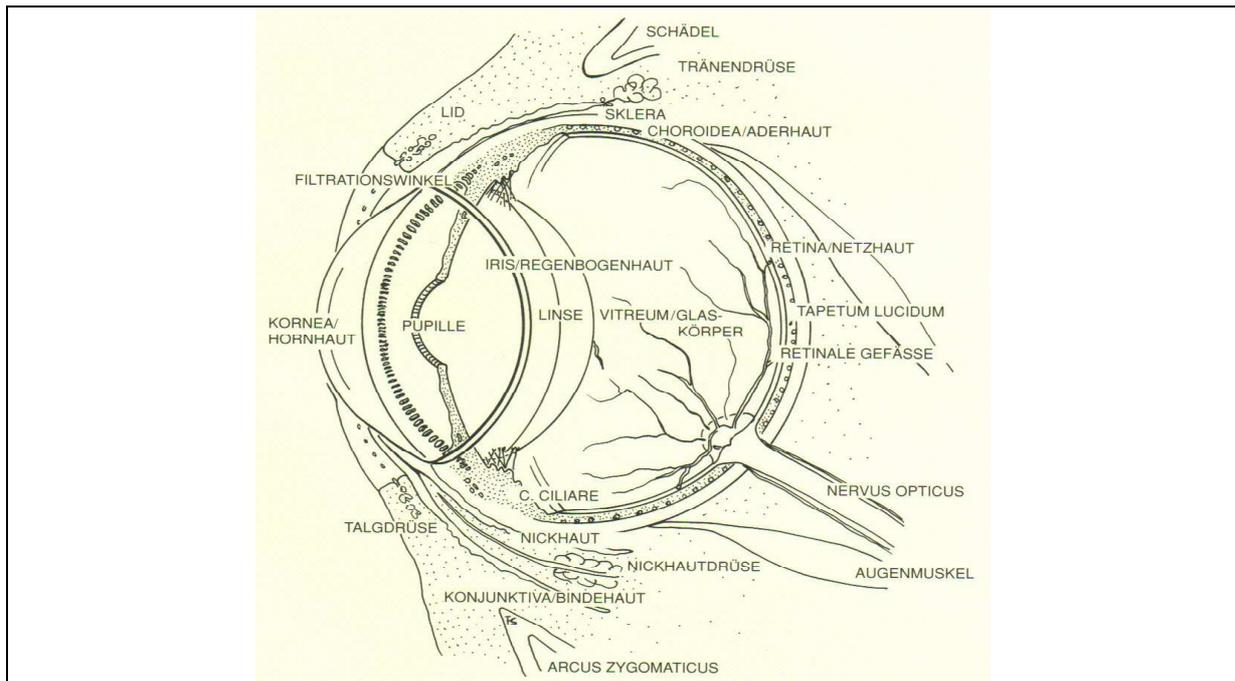


Abb. 1.: Schematische Darstellung des Augapfels.
(Stades et al.: Praktische Augenheilkunde für den Tierarzt).

3.1.3 Augeninnendruck

Der intraokuläre Druck (IOD) ist hauptsächlich von der Menge des vom Corpus ciliare produzierten Kammerwassers abhängig (Stades et al. 1996). Es hält den Bulbus unter Spannung und ist für die Formgebung und die Refraktion wichtig. Abgesehen von einem sehr niedrigen Eiweiß- und Lipidgehalt entspricht die Zusammensetzung des Kammerwassers der des Blutplasmas, was seine Entstehung durch den aktiven und passiven Transport bestätigt. Dadurch ist der aktive Transportanteil hauptsächlich für den normalen Augeninnendruck des gesunden Auges und für die Druckerhöhung beim Vorliegen eines Glaukoms verantwortlich. Ein zirkumadianer Produktionsrhythmus ist auch bei Tieren bekannt und hängt von deren Aktivitätszeitraum ab (tag- oder nachtaktiv) (Faschinger und Nell 2007). Die Produktionsmengen sind unterschiedlich groß, so liegen sie beim Hund bei etwa 2µl/ Minute und bei der Katze bei 14 bis 20 µl/ Minute. Der normale IOD bei Hund und Katze liegt zwischen 15 und 25 mm Hg.

Bei einer Entzündung bricht die Blut-Kammerwasserschranke zusammen (Stades et al. 1996). Das bedeutet, dass die Verbindung zwischen dem unpigmentierten und dem pigmentierten Epithel, dem Ursprung des Kammerwassers, zerstört wird. Dadurch entsteht ein erniedrigter IOD (Hypotonie). Besteht dagegen bei physiologischer Kammerwasserproduktion eine Abflussstörung, kommt es zur Erhöhung des IOD (Glaukom). Eine Druckerhöhung kann prinzipiell auch durch eine Überproduktion von Kammerwasser entstehen, dies ist bei unseren Haussäugetieren aber bisher unbekannt.

Neben dem Kammerwasser ist noch eine weitere Größe für den gemessenen Augeninnendruck verantwortlich: Die Elastizität der Kornea (Clerc und Krähenmann 1990). Bei einer Skleritis, Uveitis oder einem Hornhautschaden wird die Kornea weicher, d.h. die Elastizität nimmt zu und der mit dem Impressionstonometer gemessene Druck erniedrigt sich. Diese Druckabnahme geht aber nicht auf einen tatsächlich erniedrigten Druck im Augeninneren zurück, sondern lediglich auf die höhere Verformbarkeit der Kornea.

3.1.4 Anatomische Unterschiede zwischen Mensch, Hund und Katze

Zum Verständnis der medikamentellen Wirkungsweise der Augenarzneimittel werden im Folgenden zumindest übersichtsweise einige wichtige anatomische Gegebenheiten erläutert. Von entscheidender Bedeutung ist die Aufnahme der Medikamente, die durch folgende Faktoren am Auge bestimmt wird:

- Korneapermeabilität
- Kammerwinkelmorphologie und Kammerwasserabfluss
- Linsenstoffwechsel
- retinale Gefäßversorgung
- Tränenfluss

Kornea

Die äußere Augenhaut stellt eine derbe bindegewebige Hülle dar, die sich aus einem größeren hinteren Abschnitt, der undurchsichtigen weißlichen Augenhaut (Lederhaut, Sklera) und einem vorderen Abschnitt, der transparenten Hornhaut (Kornea) zusammensetzt (König und Liebich 1999). Der Übergang beider Anteile wird als Korneoskleralfalz bezeichnet. Die äußere Augenhaut trägt entscheidend zur Formbildung des Augapfels bei.

Am vorderen Augenpol wölbt sich die Sklera stärker vor, sie ist hier lichtdurchlässig und transparent (König und Liebich 1999). Dieser umschriebene Bereich der äußeren Augenhaut wird als Hornhaut bezeichnet, deren Grundlage von lamellär geschichteten parallelfaserigen Kollagenfibrillen (Substantia propria corneae) gebildet wird. Dem peripheren Übergang (Limbus corneae) steht die zentrale Vorwölbung (Vertex corneae) gegenüber. Die Hornhaut erscheint bei Fleischfressern wie unseren Hauskatzen und Hunden rund. Die Kornea ist geschichtet aufgebaut und lässt eine organspezifische Struktur erkennen.

Man unterscheidet:

- vorderes Hornhautepithel
- vordere Grenzmembran (Bowman-Membran)
- Eigenschicht der Hornhaut
- hintere Grenzmembran (Descemet-Membran)
- hinteres Hornhautepithel

Das vordere Hornhautepithel ist ein mehrschichtiges unverhorntes Plattenepithel (König und Liebich 1999). Es bildet den zentralen Teil der Augenbindehaut. Das Hornhautepithel dient als Diffusionsbarriere und verhindert den Einstrom von Wasser in das Stroma der Hornhaut. Die Eigenschicht der Hornhaut besteht aus sich kreuzenden, lamellär geschichteten Kollagenfaserbündeln und einer wässrigen Grundsubstanz. Zwischen den Faserschichten liegt ein dichtes Netz markloser, sensibler und vegetativer Nervenfasern. Die Substantia propria ist gefäßlos. Die Ernährung der Hornhaut erfolgt über die Diffusion aus dem peripheren arteriellen Randschlingennetz, durch die Tränenflüssigkeit und durch das Kammerwasser der vorderen Augenkammer.

Das hintere Hornhautepithel überzieht als einschichtiges Plattenepithel die Kornea und bildet gleichzeitig die endotheliale Auskleidung der vorderen Augenkammer (König und Liebich 1999). Dieser Deckverband fördert die selektive Diffusion von Wasser zur Aufrechterhaltung der kornealen Transparenz und sezerniert Proteine zum Bau der hinteren Grenzmembran.

Dieser Schichtaufbau ist grundsätzlich bei allen Säugetieren gleich (Dlouhy 1997). Mögliche Unterschiede, die bei der Permeabilität von Arzneimitteln eine Rolle spielen, ergeben sich aus

der Tatsache, dass die Anzahl der Epithelzelllagen tierartlich geringgradig variiert und die Bowman-Membran lediglich beim Menschen vollständig ausgeprägt ist.

Ziliarkörper- und Kammerwinkelmorphologie

Der Strahlenkörper, *Corpus ciliare*, stellt die distale Fortsetzung der *Choroidea* dar und schiebt sich zwischen diese und die *Iris* ein (Nickel et al. 1992). Er bildet einen im Grenzgebiet zwischen hinterem und vorderem Bulbussegment gelegenen, dem Skleralwulst aufsitzenden Ring, der mit seinen Fortsätzen zwischen Glaskörperraum und der hinteren Augenkammer gegen das Bulbusinnere vorragt und als Aufhängevorrichtung der Linse dient. Er beginnt an der Grenze zwischen der *Pars optica* und der *Pars caeca retinae* mit einer beim Menschen gezackten und bei den Haussäugetieren leicht gewellten Linie, der *Ora serrata* und steigt dann als *Orbicularis ciliaris*, feine Fältchen bildend, allmählich zur *Corona ciliaris* an.

Orbicularis und *Corona* bilden die Grundplatte des Ziliarkörpers, der dann an der *Corona* die radiär strahlenförmig um die Linse gruppierten Ziliarfortsätze, *Processus ciliares*, aufsitzen (Nickel et al. 1992). Diese gehen aus zarten Leisten des *Orbicularis* hervor und wachsen an der *Corona ciliaris* beim Hund zu 70 - 80 selbstständigen, sekundär gefälteten Fortsätzen aus, die nahe an den Linsenäquator heranreichen und im histologischen Meridionalschnitt ein kompliziertes Faltengewirr entstehen lassen. Die Basis der bei den Fleischfressern schlanken Ziliarfortsätze sitzt der *Corona ciliaris* auf, kann aber auch auf die Hinterfläche der *Iris* übergreifen.

Der Ziliarkörper bildet beim Menschen und bei Hund und Katze einen annähernd kreisrunden Ring um die Linse (Nickel et al. 1992). In der Grundplatte des *Corpus ciliare* befindet sich, dem Skleralwulst innen angelagert, der der Akkomodation der Linse dienende, glatte *M. ciliaris*. Der Feinbau des Ziliarkörpers stimmt im Wesentlichen mit dem der *Choroidea* überein. Das Stroma der Grundplatte und der Ziliarfortsätze, die *Pars ciliaris uveae*, besteht aus einem zarten, kollagenfaser- und pigmentzellreichen Bindegewebe, das von zahlreichen radiär verlaufenden und bis in die Fortsätze vorstoßenden Blutgefäßen durchzogen wird.

Die innere Oberfläche des Stromas wird durch die *Lamina basalis* begrenzt. Diese sitzt einer zweischichtigen Epithellage auf, die sich aus dem Randgebiet des zweiblättrigen Augenbechers entwickelt hat und als *Pars ciliaris retinae* den proximalen Teil der *Pars caeca retinae* darstellt. Die tiefere, dem Außenblatt des Augenbechers entsprechende Zellschicht bildet die Fortsetzung des Pigmentepithels der *Retina*, während die oberflächliche aus pigmentlosen, kubischen oder zylindrischen Zellen bestehende Schicht dem modifizierten Innenblatt des Augenbechers entspricht. Dieser epitheliale Überzug der *Procc. ciliares* soll zur Bildung des Kammerwassers beitragen. Von der oberflächlichen bzw. inneren Zellschicht der *Pars ciliaris retinae* ziehen die Fasern der *Zonula ciliaris* zum Linsenäquator.

Die Regenbogenhaut, *Iris*, bildet die Fortsetzung der Grundplatte des Ziliarkörpers und damit das distale Ende der mittleren Augenhaut, die sich etwas proximal vom Korneoskleralfalz von der äußeren Augenhaut abhebt und im spitzen Winkel in das von Kammerwasser erfüllte Hohlräumssystem des distalen Bulbussegmentes hineinragt (Nickel et al. 1992). Am *Margo ciliaris* geht das Stroma der *Iris* direkt in dasjenige des Ziliarkörpers über, tritt hier aber durch zarte, pigmentierte Bindegewebsbalken, die *Irisfortsätze*, mit der *Sklera* und *Kornea* in Verbindung und bildet so den *Iriswinkel* (*Angulus iridocornealis*). Die Gesamtheit dieser die *Irisbasis* mit der *Hornhaut* verbindenden *Irisfortsätze* wird auch als *Lig. pectinatum anguli iridocornealis* bezeichnet. Im Bereich des *Iriswinkels* finden sich zwischen den *Irisfortsätzen*, *Sklera* und *Kornea*, kleine spaltartige Hohlräume, die *Spatia anguli iridocornealis* oder *Fontana-Räume*. Sie kommunizieren mit der vorderen Augenkammer und sind für die Flüssigkeitsabfuhr und damit für die Regulation der Druckverhältnisse im *Bulbus* von großer Bedeutung.

Die Gewebe aller beteiligten Abschnitte haben sich dort beim Menschen zu einem Trabekelwerk aufgelockert, das dem Schlemm-Kanal vorgelagert ist. Dieses bildet den Hauptteil des Trabekelwerkes des Kammerwinkels. Es besteht aus breiten Lamellen, die mit einer verdickten Membran als Fortsetzung der Descemetschen Membran versehen sind. Sie sind vollständig mit Endothel überzogen. Diese lamelläre Struktur geht in Richtung des Schlemm-Kanal in eine unregelmäßige Faserschicht aus ungeordneten, argyrophilen Kollagenfasern über, die als kribriiforme Region bezeichnet wird und der Innenwand des Schlemm-Kanals direkt anliegt. Das Innenwandendothel des Schlemm-Kanals weist histologisch zahlreiche größere und kleinere Vakuolen auf, die Porenkanälchen darstellen. Der Blut-Kammerwassertransport vollzieht sich über die Schranken der kribriiformen Poren und Kanälchen der Innenwandzellen des Schlemm-Kanals bzw. der Basalmembran der Innenwandzellen.

Der Schlemm-Kanal fehlt bei Hund und Katze (Nickel et al. 1992). Stattdessen besitzen sie sogenannte Fontana-Räume, ein poröses Netz von Irstrabekeln, in denen sich das Kammerwasser sammelt, bevor es in den Plexus venosus sclerae abgeführt wird.

Beim Hund wird diskutiert, ob überhaupt eine kanalikuläre Verbindung zwischen dem Trabekelnetzwerk und dem Plexus venosus sclerae besteht oder ob der Kammerwassertransport sogar transendothelial auf phagozytotischem Weg erfolgt (Weiße 1985). Dies ist ein möglicher Punkt, der die Übertragbarkeit der Ergebnisse vom Menschen auf unsere Haussäugetiere einschränkt. Neben einer speziesspezifischen Ausprägung des Trabekelwerkes existiert bei unseren Haussäugetieren als wesentlicher Unterschied zum Menschen ein sog. Ligamentum pectinatum, welches als bindegewebiger Faserstrang vom Limbus in die Iriswurzel ziehend, die Iriswurzel im Hornhautstroma verankert und so ein Widerlager für die Zugspannung des Ziliarmuskels liefert. Es kreuzt in seinem Verlauf den iridokornealen Winkel.

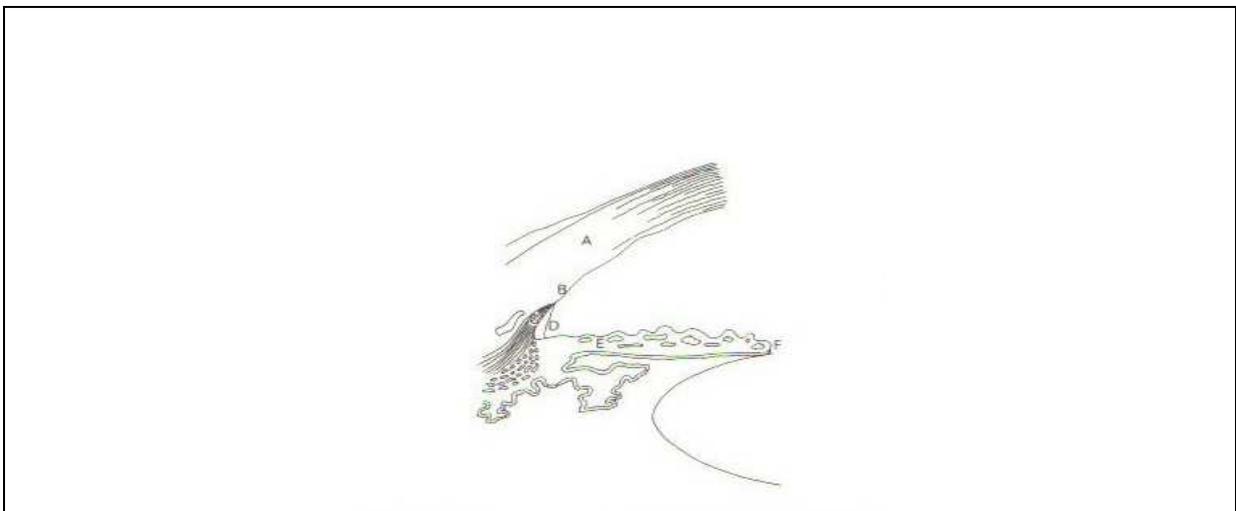


Abb. 2: Schnitt durch den Kammerwinkel.

A: Hornhaut; B: oberflächliches Pigmentband; C: Trabekelwerk; D: Lig.pectinatum; E: Iris; F:Pupille.

(Clerc und Krähenmann: Augenheilkunde Hund und Katze).

Linse

Die Linse ist ein Bestandteil des Augeninneren, sie ist transparent, bikonkav und steht radiär durch die Zonularfasern mit dem Ziliarkörper in Verbindung (König und Liebich 1999). Die Hinterseite ist meist stärker gewölbt als die Vorderseite. Bei der Akkomodation nimmt insbesondere die Wölbung an der Vorderfläche zu. Die peripheren Linsenfasern sind

kernhaltig und infolge ihres fast flüssigen Inhaltes weich, während die dünneren, kernlosen, zentralen Fasern eine festere Konsistenz besitzen und den härteren Linsenkern entstehen lassen. Durch die oberflächliche Apposition von Linsenfasern nimmt die Linse während des ganzen Lebens allmählich an Größe zu. Die Linse ist frei von Nerven und Gefäßen. Ihre Ernährung erfolgt durch die Diffusion aus dem Kammerwasser. Die Linsenkapsel bildet eine semipermeable Grenzschicht, durch die metabolisch aktive Stoffe penetrieren.

Der Aufbau der Linse ist relativ einheitlich und weist nur geringe histologische Variationen bei den einzelnen Säugern auf (Dlouhy 1997). Unterschiede ergeben sich im Wassergehalt, im Gehalt an wasserlöslichen Eiweißen und im Linsenstoffwechsel. Man unterscheidet zwischen Stoffwechsel- und Energietyp, wobei sowohl der Mensch als auch Hund und Katze zum Letzteren gehören.

Retina

Die innere Augenhaut, Retina, liegt der mittleren Augenhaut vollständig auf und kleidet die innere Oberfläche des Augapfels vom Pupillarrand der Iris bis zum Sehnervenaustritt aus (Nickel et al. 1992). Dabei lässt sich ein lichtempfindlicher Teil, die Pars optica retinae, von einem lichtunempfindlichen oder blinden Teil unterscheiden, der Pars caeca retinae.

Die photosensiblen Rezeptoren der Netzhaut, die Stäbchen und Zapfen, werden von außen durch die Diffusion aus dem Kapillarnetz der Choroidea versorgt (König und Liebich 1999). Die Bruch-Membran sowie die Pigmentepithelschicht können als Transport- und Diffusionsstrecke betrachtet werden. Die Membrana limitans gliae stellt eine Diffusionsbarriere zu den inneren Schichten der Retina dar. Die innenliegenden Schichten der Retina werden beim Menschen von zwei Gefäßsystemen versorgt, dem Retina- und dem Uveagefäßnetz. Beide stehen nur am Austritt des Sehnervs miteinander in Verbindung.

Das Retinengefäßnetz wird von Ästen der A. centralis retinae gebildet (Dlouhy 1997). Sie versorgen als Endarterien die inneren Schichten der Netzhaut. Die Verzweigungen bis hin zur Größe von Arteriolen und Venolen liegen noch in der Nervenfaserschicht. Die Kapillaren dringen bis in die Körnerschicht vor. Die übrigen Schichten werden vom Ziliargefäßsystem der Uvea gespeist.

Beim Hund und bei der Katze fehlt die A. centralis retinae (Weiße 1985). Stattdessen erfolgt die retinale Gefäßversorgung über ca. 20 zilioretinale Arterien, also durch Äste des Ziliargefäßsystems. Sie treten am Papillenrand in das Augennere ein. Diese Arterien sollen nach Weiße (1985) von Sperrarterien abzweigen. Sperrarterien sind Gefäße, in denen sich lumenwärts von der Mediamuskulatur noch zusätzlich längsverlaufende Muskelzüge oder muskuläre Intimapolster finden. Diese erfüllen zusammen mit der Media Regulationsaufgaben, indem sie durch Kontraktion eine Lumenverengung ermöglichen.

Als Besonderheit befindet sich in den Pigmentepithelien von Hund und Katze das sogenannte Tapetum lucidum (Nickel et al. 1992). Es besteht beim Fleischfresser aus mehreren Lagen abgeplatteter Zellen. Infolge des Gehalts an Guaninkristallen werden die einfallenden Lichtstrahlen vom Tapetum reflektiert und in ihre einzelnen Farbkomponenten zerlegt, wodurch einerseits das Aufleuchten des Auges bei einfallendem Licht im Dunkeln zustande kommt und andererseits die lichtperzipierenden Zellen der Retina zusätzlich gereizt werden. Tiere mit einem Tapetum lucidum sehen daher in der Dämmerung und im Dunkeln besser, weil sie das ins Auge einfallende Licht besser auswerten können. Bei der Katze erscheint das halbmondförmige oder dreieckige Tapetum, dessen unterer Rand den Discus nervi optici ventral umgreift, gelbgrünlich oder goldgelb mit blaugrünlichem Rand. Beim Hund erscheint es metallisch schimmernd goldgrün mit Übergängen zu graublau oder weiß. Zusätzlich konnte man bei diesen Tieren einen sehr hohen Zinkreichtum in diesem Gewebsabschnitt feststellen. Dieser Zink-Cystein-Komplex ist Angriffsort der lokalen Carboanhydrasehemmer (Willis et

al. 2002). Ein Beispiel dafür, warum Hund und Katze stärker auf diese Medikamente reagieren könnten.

Tränenapparat

Der Tränenapparat von Hund und Katze setzt sich aus folgenden Anteilen zusammen:

- Tränendrüse (Glandula lacrimalis)
- Nickhautdrüse (Glandula palpebrae tertiae) und den tränenableitenden Wegen
- Tränenröhrchen (Canaliculi lacrimales)
- Tränensack (Saccus lacrimalis) und
- Tränenkanal (Ductus nasolacrimalis)

Die Tränendrüse liegt dem Augapfel dorsotemporal an, sie ist eine tubuloalveolär zusammengesetzte seröse Drüse (König und Liebich 1999). Beim Fleischfresser wird sie vom Lig. orbitale bedeckt. Lediglich die mittlere Schicht des präkornealen Tränenfilm wird von der Tränendrüsenflüssigkeit gebildet. Die innere Schleimschicht ist ein Produkt der konjunktivalen Becherzellen, die äußere ölige Schicht stammt von modifizierten Schweiß- und Talgdrüsen der Wimpern sowie den Meibom-Drüsen. Im Bereich des dorsotemporalen Lidrandes münden die zahlreichen kleineren Ausführungsgänge in den Konjunktivalsack. Die Tränenröhrchen sind Bestandteile des tränenableitenden Systems, das mit den Tränenpunkten nahe der Karunkel beginnt. Von dort wird die Tränenflüssigkeit über die Tränenröhrchen in den Tränensack geleitet. Die Wand des Tränensacks ist reich an lymphoretikulären Einlagerungen. Diese sackartige Erweiterung liegt in der Fossa sacci lacrimalis des Tränenbeins. Das Tränendrüsensekret fließt über die ganze Breite des Bindehautsacks zum nasalen Augenwinkel, wo die Abflüsse des Tränennasenganges mit den Puncta lacrimalia auf der Ober- und Unterlidkante beginnen (Nickel et al. 1992).

Der sich anschließende Tränenkanal verläuft als bindegewebiges Rohr durch den knöchernen Tränenkanal des Tränenbeins über die Innenfläche der Maxilla auf das Nasenloch zu (König und Liebich 1999). Gegen Ende des Kanals sind bei allen Haussäugetieren muköse Drüsen eingelagert.

Beim Hund sind die oberen Anteile der tränenableitenden Wege gut sichtbar ausgebildet (König und Liebich 1999). Distal verläuft der häutige Tränenkanal meist im Sulcus lacrimalis der Maxilla und dem ventralen Seitenwandknorpel bis zum Nasenloch. Er mündet ventral der Flügelfalte an der Seitenwand oder im Nasenvorhof.

Der Mensch besitzt im Unterschied zu Hund und Katze nur eine Tränendrüse (Dlouhy 1997). Sie befindet sich oberhalb des temporalen Lidwinkels in der Fossa glandulae lacrimalis des zur Orbita gehörenden Stirnbeins. Hier ergibt sich ein möglicher Unterschied in der Vergleichbarkeit zwischen Mensch und Tier, da bei unseren Haussäugetieren durch die größere Anzahl der Tränendrüsen möglicherweise auch größere Mengen des topisch applizierten Arzneimittels abgeschwemmt werden.

3.2 Glaukom bei Hund und Katze

Der Begriff „Glaukom“ oder „Grüner Star“ bezeichnete in vergangener Zeit definitionsgemäß einen Zustand bei oberhalb des physiologischen Drucks liegendem IOD, der zu einer Funktionsstörung bis hin zum Funktionsverlust des Auges führen kann (Stades et al 1996). Bei gemessenen Druckwerten über 30 mmHg muss von einem erhöhten Augeninnendruck gesprochen werden. Werte zwischen 25 - 30 mmHg können auf einen potentiell erhöhten Druck hinweisen. Erhöht sich der Druck länger als 48 Stunden auf Werte über 40 mmHg, treten erste irreparable Schäden am Auge auf wie beginnende Druckatrophie des N. opticus oder das Hornhautödem, selten treten auch intraokulare Blutungen auf. Bei Druckwerten

zwischen 25 - 40 mmHg wird sich das Auge über längere Zeit anpassen. Dennoch kommt es, wenn auch in geringerem Maße zu Schäden des Auges.

Mit dem wachsenden Verständnis der neurodegenerativen Prozesse, die retinalen Ganglienzellen betreffend, während der Dauer der Erkrankung, wurde die Definition des Glaukoms zu einer Gruppe von Erkrankungen modifiziert, die durch erhöhte Sensitivität der retinalen Ganglienzellen, bis hin zum Zelltod und Verlust von Sehnervaxonen, resultierend in der Reduktion der Sehkraft bis hin zur Erblindung gekennzeichnet sind (Ofri 2007).

Heute wird das Glaukom als neurodegenerative Erkrankung des Sehnerven verstanden, bei der Ganglienzellen durch die spezifischen Mechanismen der Apoptose absterben. Der erhöhte intraokuläre Druck ist hierbei einer der wichtigsten, aber nicht der einzige Risikofaktor (Herkel und Pfeiffer 2001).

Das Glaukom kann eingeteilt werden nach:

1. Ätiologie (primäres oder sekundäres Glaukom)
2. dem Zustand des iridokornealen Winkels (Offenwinkel oder Engwinkelglaukom)
3. dem Zustand des Filtrationswinkels (offen oder geschlossen)
4. der Dauer des Glaukoms (akut oder chronisch)

3.2.1 Ätiologie

Primäres Glaukom

Von einem Primärglaukom spricht man, wenn keine andere frühere oder gleichzeitig aufgetretene Augenveränderung besteht (Stades et al. 1996). Primärglaukome sind meist auf eine Missbildung des Kammerwinkels zurückzuführen, der entweder verengt ist oder dessen Trabekelwerk und Abflusswege sich degenerativ verändert haben. Sie sind selten und werden hauptsächlich bei prädisponierten Hunderassen (Liste 1) beschrieben wie dem Amerikanischen und Englischen Cocker Spaniel und dem Basset Hound (Gelatt et al. 1998). Nell und Walde (1996) beschrieben diese Form des Glaukoms auch beim Deutschen Jagdterrier und einem Drahthaar Foxterrier. Obwohl diese Glaukomform erblich zu sein scheint, weiß man noch keine Details über den Erbgang. Bei Katzen sind primäre Glaukomformen eine Rarität, aber auch hier gibt es Rassedispositionen. Kongenitale Abnormalitäten des Auges sind diejenigen, die bei der Geburt oder in den ersten Lebenswochen auftreten. Diese Anomalien sind nicht zwingend erblich bedingt. Verschiedene Faktoren können diese Entwicklung beeinflussen, beispielsweise die okuläre Entwicklung während der Gestation und der frühen neonatalen Periode. Genetische Einflüsse werden dann vermutet, wenn solche Anomalien mit einer erhöhten Frequenz in einer bestimmten Gruppe von Katzen auftreten. Am häufigsten treten kongenitale Glaukome bei Siamesen, Persern oder British Short Hair Katzen auf (Glaze 2005). Siamkatzen zeigen beispielsweise häufig primäre Offenwinkelglaukome, die durch Abnormalitäten des Kammerwasserabflusses entstehen und ein- oder beidseitig auftreten können (Glaze et al. 1999). Die Burmesen zeigen ebenfalls eine Prädisposition, allerdings treten bei diesen Tieren häufig Engwinkelglaukome auf (Hampson et al. 2002).

Rasseprädispositionen

Akita	Pudel
Alaskan Malamut, Husky	Samoyede
Amerikanischer Cocker Spaniel	Shar Pei
Basset Hound	Shi Tzu
Beagle	Sibirischer Husky
Boston Terrier	Glatthaar Foxterrier
Bouvier des Flandres	Welsh Springer Spaniel
Bullmastiff	Drahthaar Foxterrier
Chow Chow	
Dalmatiner	
Englischer Cocker Spaniel	
Englischer Springer Spaniel	
Flat-Coated Retriever	
Riesenschnauzer	
Greyhound	
Italienischer Greyhound	
Norwegischer Elchhund	
Miniatur Pinscher	
Miniatur Schnauzer	

Liste.1: Breed predilection (Herring 2004)

Sekundäres Glaukom

Die sekundären Glaukomformen sind weitaus häufiger und ihre Pathogenese ist komplex (Gray et al. 2003). Mehrere Mechanismen sind beteiligt: Pupillenstarre, Bildung von vorderen Synechien, Irisatrophie und Veränderungen im Trabekelwerk mit Fibrineinlagerungen während Iridozyklitiden. Sekundäre Glaukome können als Folge anderer Erkrankungen entstehen wie z.B. einer Linsenluxation, Uveitis, eines Traumas, einer Neoplasie oder infolge einer Medikamentenwirkung. Bei Katzen treten Sekundärformen des Glaukoms häufig nach einer chronischen Uveitis auf, die durch Infektionskrankheiten wie z.B. FIV, FIP, FeLV, Toxoplasmose oder Bartonellose verursacht wird. Blocker und van der Woerd (2001) stellten in ihrer Studie fest, dass bei über 80% der Katzen mit einem Sekundärglaukom ein anderer okulärer Prozess im Vordergrund stand.

Absolutes Glaukom

Als absolutes Glaukom werden solche Zustände bezeichnet bei denen die Veränderungen am Auge durch die Erkrankung schon so weit fortgeschritten sind, dass nicht mehr zwischen einem Primär- und Sekundärglaukom differenziert werden kann (Stades et al. 1996).

Häufigkeit	Ätiologie	Spezifische klinische Merkmale	Wichtigste pathophysiologische Auswirkungen
■ Primär-Glaukom			
Selten	Anormaler Kammerwinkel, Degeneration der Iriswurzel	Mäßiger Druck, allmählich zunehmend. Enger Kammerwinkel. Rassen: Basset Hound und Amerikanischer Cocker Spaniel	Diskrete klinische Anzeichen, anfänglich durch medikamentöse Therapie kontrollierbar, anschließend regelmäßig Verschlimmerung
■ Sekundär-Glaukom			
+++	Linsenluxation	Prädisponierte Rassen: alle Terrier. Purkinje'sche Reflexbildchen modifiziert. Irisschlottern (Iridodonesis)	Abhängig vom Ort der Luxation: in die Vorderkammer → Keratitis; in die Hinterkammer → Iritis; in den Glaskörper → Glaskörperverlagerung. Das Winkelblock-Glaukom verschlimmert sich sekundär durch Verlegung des Trabekelwerks, bedingt durch die Reizung der Iris.
+++	Uveitis anterior	Napfkuchen-Iris (Iris bombé) – Synechien-Tyndall-Effekt – Hyphäma.	Verstopfung des Trabekelwerks. Manchmal Verlegung des Kammerwinkels durch die vorgewölbte Iris.
++	Linsenquellung	Grauer Star bei alten Hunden; bei seitlicher Betrachtung ist die Vorderkammer abgeflacht	Verlegung des Kammerwinkels infolge Verdrängung durch die Iris, sekundär Verstopfung des Trabekelwerks durch Linsenproteine.
+	Postoperativ	Synechien, Seclusio pupillae Vorwölbung der Iris	Wie der vorhergehende Fall.
+/Selten	Intraokulare Blutung	Anamnese: Quetschung des Augapfels.	Hyphäma, Verstopfung des Trabekelwerks durch rote Blutkörperchen und Fibrin
Selten	Intraokulare Neoplasie	Iris-, Ziliarkörper-, Aderhaut-tumor	Im Spätstadium Glaukom mit komplexer Ätiologie.
+ = manchmal; ++ = häufig; +++ = sehr häufig vorkommend			

Abb. 3: Diagnose der Glaukome nach Ursache und Wirkung. (Stades et al.: Praktische Augenheilkunde für den Tierarzt).

3.2.2 Missbildungen des iridokornealen Winkels

Offenwinkelglaukom

Bei dieser Glaukomform ist der Winkel zwischen Irisbasis und Hornhaut nicht nachweislich verändert (Stades et al. 1996). Die Tiefe der Vorderkammer ist ebenfalls unverändert. Man spricht von einem echten Primärglaukom. Über die Ätiologie und Pathogenese dieser Art von Erkrankung ist wenig bekannt, aber man nimmt an, dass die Ursache für die Druckerhöhung im Bereich des trabekulären Maschenwerks, den Sammelkapillaren oder im intraskleralen Plexus zu suchen ist.

Engwinkelglaukom

Bei dieser Form wird die Irisbasis an die Hornhaut gedrückt (Stades et al. 1996). Die vordere Augenkammer ist dadurch an dieser Stelle sehr flach oder in schwerwiegenden Fällen, wenn das Iris-Linsen-Diaphragma weit nach vorn verlagert ist, sogar gänzlich verflacht. Die Folge ist ein vollständiger Verschluss des Kammerwinkels, weiterhin wird die Passage des Kammerwassers eingeschränkt und der Druck beginnt zu steigen. Diese Einengung kann z.B. durch eine luxierte Linse, den Glaskörper oder durch Kammerwasser verursacht werden. Es handelt sich hierbei fast ausschließlich um Sekundärformen des Glaukoms.

3.2.3 Abnormitäten des Filtrationswinkels

Glaukom mit offenem Filtrationswinkel

Diese Bezeichnung verwendet man für Glaukomformen bei denen der Filtrationswinkel gonioskopisch unverändert ist (Stades et al. 1996). Im Allgemeinen bedeutet dies, dass auch der Kammerwinkel unverändert ist, die Symptomatik, die auf ein Sekundärglaukom hinweist

aber fehlt. Das Glaukom mit einem offenen Filtrationswinkel ist offenbar bei der Katze die häufigste Form des Primärglaukoms.

Glaukom mit primär morphologisch abnormem Filtrationswinkel

Gonioskopisch sieht man bei dieser Form des Glaukoms einen engen, mit wenigen kleinen Öffnungen versehenen oder vollständig atretischen Kammerwinkel (Stades et al. 1996). Die Ursache ist eine Störung während der Entwicklung des Lig. pectinatum, ein Zustand der sich während des weiteren Lebens verschlimmert. Die vordere Augenkammer kann dabei in ihrer Tiefe unverändert sein. Am Lig. pectinatum bestehen nur kleine unvollständige Abflussöffnungen, plattenförmige Gebilde mit wenigen Öffnungen, Anteile ohne Öffnungen oder Anteile eines extrem dicken und breiten Ligaments, was potentiellerweise zu einer Abflussstörung führen kann. Der Abfluss des Kammerwassers kann bei solchen Patienten relativ lange Zeit ungestört sein, bis es dann zu einem Verschluss des Filtrationssystems und somit zu einer akuten Druckerhöhung kommt.

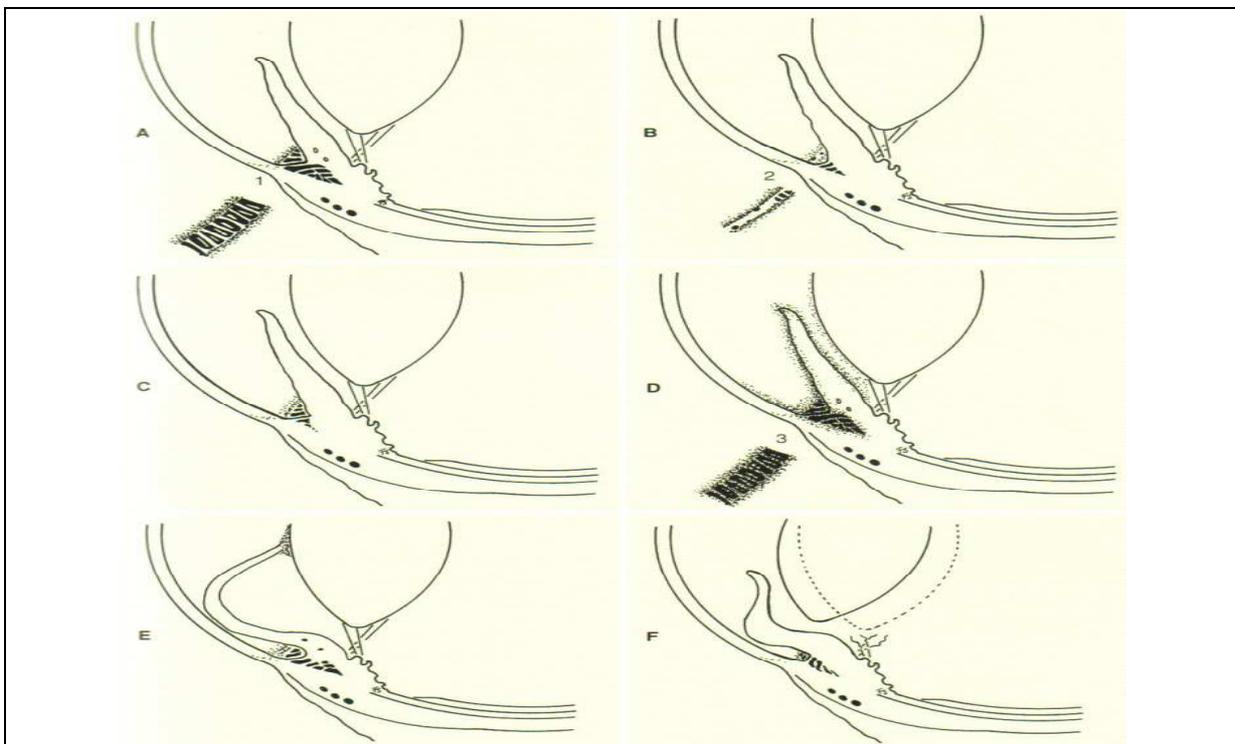


Abb. 4.: Schnitt durch den Kammerwinkel.

A: normales Lig. pectinatum (1); B: Dysplasie des Lig. pectinatum (2. Goniodyplasie); C: enger/ geschlossener Filtrationswinkel; D: Verlegung des Kammerwinkels durch Exsudat (3); E: Synechia posterior circularis; F: enger/ geschlossener Kammerwinkel, z.B. durch Linsenluxation

(Stades et al.: Praktische Augenheilkunde für den Tierarzt).

3.2.4 Dauer des Glaukoms

Akutes Glaukom

Beim akuten Glaukom tritt plötzlich oder auch anfallsweise eine starke Druckerhöhung auf (Stades et al. 1996). Im Vordergrund steht die deutlich ausgeprägte Symptomatik mit Schmerz, Hornhautödem, Mydriasis und Sehverlust. Wird nicht innerhalb kürzester Zeit therapeutisch eingegriffen, ist nach 2 - 7 Tagen mit ernstesten Schäden an der Retina und dem Sehnerven zu rechnen und der Verlust des Sehvermögens zu erwarten. Das akute Primärglaukom kommt beim Hund vor allem bei Rassen mit bestehender Goniodyplasie vor.

Chronisches Glaukom

Hierbei handelt es sich um eine chronische, eventuell auch anfallsweise auftretende moderate Druckerhöhung (30 – 40 mmHg) (Stades et al. 1996).

Buphthalmus/ Hydrophthalmus

Bei den Haustieren ist der Bulbus bis zu einem bestimmten Maße elastisch und kann sich daher bei einer Druckerhöhung ausdehnen und letztendlich vergrößern (Stades et al. 1996). In solchen Fällen spricht man im Allgemeinen von einem Hydrophthalmus oder einem Buphthalmus. Während der Druckerhöhung können Risse in der Descementschen Membran auftreten, durch die Wasser in das Hornhautstroma eintreten kann. Die entstehenden streifigen, ödematösen Veränderungen werden als Haabsche Linien sichtbar und ähneln Rissen im Eis. Sie bilden sich auch nach Drucknormalisierung nicht zurück und bleiben als narbige Striae sichtbar.

Durch die Druckerhöhung und die damit verbundene Vergrößerung des Augapfels kann der Aufhängeapparat der Linse sehr leicht zerreißen, wodurch die Gefahr einer sekundären Linsenluxation besteht (Stades et al. 1996). Bei Patienten mit einem geröteten, vergrößerten Bulbus ist im Nachhinein nicht mehr festzustellen, ob es sich um ein primäres oder sekundäres Glaukom handelt.

3.3 Arzneimittelwirkungen und -nebenwirkungen am Auge

3.3.1 Lokale Nebenwirkungen nach lokaler Applikation von Ophthalmika

Wirkungen und Nebenwirkungen am Auge sind durch spezifische anatomische und funktionelle Parameter in den unterschiedlichen Gewebsabschnitten des Auges charakterisiert (Müller-Breitenkamp 1992). Zielort ist häufig die Kornea. Sie ist ein bradytroph ernährtes Organ und prädisponiert für die Einlagerung von Pharmaka und deren Metabolite. Diese liegen vor allem in den tiefen Schichten sowie epithelial und subepithelial. Die gefäß- und nervenlose Linse zeigt ebenfalls Speichereffekte für bestimmte Substanzen und reagiert auf Störungen ihres Stoffwechselgleichgewichts mit einer Eintrübung der Linsenfasern.

Bei der topischen Applikation von Augentropfen ergibt sich nach Wegener (1990) ein typisches Verteilungsmuster des Pharmakons. Von der Menge, die die Augenoberfläche bedeckt und nicht gleich über die Wange abfließt und somit verloren geht, werden lediglich 20% lokal durch Resorption wirksam. Der Rest gelangt über die tränenableitenden Wege in die Nasenhöhle und wird dort von der nasalen Mucosa für den Kreislauf unter Umgehung der Leber resorbiert. Nach Verdünnung durch den Tränenfilm gelangt die Substanz sowohl durch die Resorption der Kornea, der Sklera und des Limbus ins Augennere als auch über die Konjunktiva ins Blut. Die Substanzretention am Auge wird von folgendem Faktor beeinflusst: Je größer das installierte Volumen, desto schlechter ist die Retention. Die optimale Menge eines Pharmakons bei Applikation in den Bindehautsack liegt somit bei maximal 20 µl. Die Viskosität der Substanz bestimmt die Haftungsdauer auf der Augenoberfläche. Außerdem kann das Medikament oder seine Inhaltsstoffe selbst dazu beitragen, ob es erhöht oder vermindert ausgeschwemmt wird, indem es die Tränenproduktion anregt (z.B. Sympathomimetika) oder absenkt (z.B. β-Blocker). Die Diffusion durch die Hornhaut ist von den lipophilen und hydrophilen Eigenschaften des eingesetzten Pharmakons abhängig.

Arzneimittelinduzierte Nebenwirkungen am Auge sind abhängig von der Dosis, der Konzentration und der Therapiedauer (Dlouhy 1997). Die Nebenwirkungen können nach topischer Applikation periokuläre Strukturen wie Konjunktiva, Augenlider und

tränenableitende Wege betreffen. Die Penetration durch die Kornea in das Kammerwasser verursacht vor allem Schädigungen an Hornhaut, Linse und N. opticus.

Therapeutisch liegt die Bandbreite lokal applizierter Ophthalmika im Bereich der Augenoberfläche und im vorderen Augenabschnitt bis hin zur Iris und zum Ziliarkörper (Dlouhy 1997). Um einer Verdünnung und Auswaschung des Medikamentes durch den Tränenfilm zu entgehen, besteht die Möglichkeit einer periokulären oder systemischen Applikation, welche für eine längere Verweildauer am Applikationsort und somit zu einer ausreichenden Wirkstoffkonzentration im Bereich von Uvea, Glaskörper, Linse und Retina sorgen kann.

Neben den eigentlichen Wirkstoffen können auch in den Ophthalmika enthaltenen Konservierungsmittel der Grund für lokale Nebenwirkungen sein (Yee 2007). Konservierungsmittel sind antiseptische Substanzen, die eine mikrobielle Verunreinigung von Mehrfachdosierern verhindern. Benzalkoniumchlorid ist das meist verwendete Konservierungsmittel in lokalen ophthalmologischen Präparaten. Es wird in Konzentration von 0,02- 0,04% eingebracht. Benzalkoniumchlorid interagiert mit hoher Affinität mit den Membranproteinen und kumuliert so in den okularen Geweben, was zur Zelltoxizität führen kann. Drei mögliche Nebenwirkungen durch Benzalkoniumchlorid wurden beschrieben: Verlust der Tränenfilmstabilität, toxische Effekte auf das korneale und konjunktivale Epithel sowie immunoallergische Reaktionen.

In letzter Zeit haben sich einige Entwicklungen in der Präparation zur kontrollierten Wirkstofffreisetzung in den Ophthalmika gezeigt (Almeida et al. 2007). Es wurde versucht sogenannte Hydrogele herzustellen, die eine kontrollierte Abgabe des Arzneimittels gewährleisten. Viele verschiedene Stoffe wurden in diesem Gebiet geprüft, z. B. Gelatine und Chitosan. Chitosan zeigte sich in früheren Studien nicht erfolversprechend. Gelatinsysteme hingegen besitzen eine relativ geringe Zelltoxizität und zeigten gute Ergebnisse in der Wirkstofffreisetzung. Beide Trägerstoffe müssen jedoch noch weiter untersucht werden.

3.3.2 Systemische Nebenwirkungen nach lokaler Applikation von Ophthalmika

Warum können Augentropfen bei lokaler Gabe überhaupt systemische Nebenwirkungen hervorrufen? Von einem Augentropfen wird nur ein Bruchteil durch die Bindehaut und Sklera beziehungsweise durch die Hornhaut ins Auge aufgenommen (Pfeiffer 1998). Ein größerer Teil wird durch das obere und untere Tränenpünktchen in den Nasen-Rachenraum abgeleitet. Dort steht ihm eine größere Schleimhautfläche zur schnellen Resorption zur Verfügung, der Rest wird abgeschluckt. Während Substanzen im Magen-Darm-Trakt der Leberpassage und damit dem First-Pass-Effekt unterliegen, entfällt dieser Entgiftungsmechanismus für die im Nasen-Rachen-Raum resorbierten Medikamente. Sie werden unter Umgehung des Leberkreislaufs direkt der systemischen Zirkulation zugeführt. Die Gabe von Augentropfen wurde deshalb mit einer langsamen intravenösen Injektion verglichen. Eine Kompression der Tränenpünktchen nach der Tropfengabe kann die systemische Aufnahme von Augentropfen und somit die Nebenwirkungen erheblich reduzieren.

Therapeutisch ist die systemische Applikation notwendig, um ausreichende Wirkstoffkonzentrationen in den hinteren Augenabschnitten und an den Sehnerven zu erreichen (Dlouhy 1997). Die Verteilung und Penetration eines Medikamentes hängt dabei von der Fähigkeit ab, die Blut-Kammerwasserschranke des Ziliarkörpers bzw. die Blut-Retinaschranke zwischen dem Endothel der Netzhautgefäße und dem Pigmentepithel zu überwinden.

3.4 Methodik der Augenuntersuchung im tierexperimentellen Versuchsaufbau

Die in diese Arbeit einfließenden Studien waren keine Toxizitätsprüfungen im Sinne der Medikamentenprüfung, sie beschäftigten sich lediglich mit den Wirkungen und Nebenwirkungen in der für die Dauer des Experimentes notwendigen Zeit. Die Tiere wurden in den Studien regelmäßig auf ihr klinisches Befinden und auf hämatologische und harnanalytische Veränderungen getestet. Zusätzlich wurde bei den Medikamenten, die für die topische Anwendung am Auge vorgesehen sind, die lokale Verträglichkeit getestet. Hierfür waren ophthalmologische Voruntersuchungen notwendig, um den Status quo zu Beginn jeder Studie festzulegen und etwaige Besonderheiten der einzelnen Versuchstiere berücksichtigen zu können. In den Tierversuchen wurden standardmäßig, mehr oder weniger vollständig, folgende Untersuchungen vorgenommen:

1. Funktionelle Untersuchungen: Prüfung von Korneal- und Pupillarreflex.
 2. Morphologische Untersuchungen: Spaltlampen-Untersuchung, Ultraschalldiagnostik sowie direkte und indirekte Ophthalmologie der durchsichtigen Medien und des Fundus.
 3. Erweiterte Untersuchungen: Tonometrie, Schirmer-Tränen-Test und Elektroretinogramm.
- Zur Verständlichkeit der durchgeführten Untersuchungen und der auf diesen Untersuchungen basierenden Ergebnisse seien im folgenden Abschnitt die Methoden kurz erläutert.

Pupillar- und Kornealreflex

Die reflektorische Lichtreaktion ist eine Kontraktionsbewegung der Pupille, die durch die Beleuchtung des Augeninneren ausgelöst wird (Clerc und Krähenmann 1990). Die Faserkreuzung im Chiasma opticum bedingt, dass die Beleuchtung eines Auges nicht nur die Pupillenreaktion derselben Seite (direkter Reflex), sondern auch die Verengung der anderen Seite auslöst (indirekter = konsensueller Reflex). Der Reflexbogen besteht aus einem zentripetalen sensorischen Segment, dem Sehnerv, dem Chiasma, dem Tractus opticus, dem Corpora quadrigemina und der zentrifugalen Bahn des 3. Hirnnerven, dem N. oculomotorius. Das Untersuchungsergebnis hängt vor allem von drei Befunden ab: Ob das Sehvermögen normal oder subnormal ist, ob die Pupille frei von Verklebungen und die Iris nicht atrophisch ist (Clerc und Krähenmann 1990). Anschließend wird erst das linke Auge beleuchtet, dann das rechte. Das Ergebnis erlaubt Rückschlüsse über die Funktion des Sehnervs und des N. oculomotorius.

Der Kornealreflex wird ausgelöst indem man die Kornea mit einem Wattetupfer berührt. Hierzu führt man den Wattetupfer von hinten an das Auge heran, um den Gesichtssinn auszuschalten. Als physiologische Reaktion wertet man den Schluss des Lides. Der Reflexbogen läuft von der Kornea über den N. trigeminus zum Hirnstamm und zurück über den N. facialis zur Lidmuskulatur.

Direkte und indirekte Ophthalmoskopie

Mit der Ophthalmoskopie ist es möglich vor allem den hinteren Augenabschnitt objektiv zu untersuchen (Clerc und Krähenmann 1990).

Bei der *direkten Ophthalmoskopie* fällt ein Lichtstrahl durch die Pupillenöffnung in das Augeninnere des Patienten (Clerc und Krähenmann 1990). Dieses Licht wird teilweise gegen das Auge des Betrachters reflektiert. Ist der Hund emmetrop, so ist der Lichtstrahl, der vom Auge des Patienten reflektiert wird, parallel und der Untersuchende erhält ein klares Bild des Augenhintergrundes. Des Weiteren können auch der Pupillarbereich und die Hornhaut eingesehen und untersucht werden.

Bei der *indirekten Ophthalmoskopie* wird zwischen das Auge des Patienten und das Ophthalmoskop eine Linse eingebracht (Clerc und Krähenmann 1990). Das Bild des Augenhintergrundes steht jetzt auf dem Kopf, ist aber von wesentlich höherer Qualität als bei der direkten Ophthalmoskopie. Die indirekte binokulare Ophthalmoskopie ergibt wesentlich bessere Abbildungen des Augenhintergrundes, allerdings ist das Gerät schwieriger zu handhaben.

Die Untersuchung des Augenhintergrundes ermöglicht es, die Papille, den Tapetumbereich, die Zone außerhalb des Tapetums und die Netzhautgefäße zu beurteilen (Clerc und Krähenmann 1990). Die Netzhaut ist die innerste Schicht im Augenhintergrund. Da sie im Bereich des Tapetum lucidum durchsichtig ist, gibt die Untersuchung des Augenhintergrundes auch Auskunft über den Zustand der Aderhaut, die eine Zwischenschicht darstellt. Somit können mit der Ophthalmoskopie Veränderungen des Sehnerven, der Gefäße, der Netzhaut und des Pigmentepithels beurteilt werden.

Tonometrie

Der intraokuläre Druck ist durch die gewöhnliche Untersuchung nicht direkt messbar (Clerc und Krähenmann 1990). Man kann diesen nur über die Hornhaut messen. Diese indirekte Messmethode heißt Tonometrie. Hierbei unterscheidet man verschiedene Methoden:

Impressionstonometrie, Tonometrie nach Schiötz

Die Tonometrie nach Schiötz war vor 10 Jahren der Standard zur Untersuchung des IOD (Davidson 2006). Der Patient erhält für diese Art der Tonometrie eine Lokalanästhesie des Auges und sollte in Rückenlage ruhig gehalten werden. Die Augenlider müssen von einer Hilfsperson geöffnet werden, ohne dass Druck auf den Bulbus ausgeübt wird. Ebenso darf kein Druck auf den Hals ausgeübt werden, damit der Druck in der Vena jugularis nicht ansteigt. Auf die Hornhaut wird ein feiner Metallstift mit einem bestimmten Gewicht gesetzt. Je elastischer die Hornhaut ist, desto tiefer wird sie eingedellt. Mit der Impressionstonometrie wird also der intraokuläre Druck auf die Hornhaut gemessen, gleichzeitig wird aber das Messergebnis durch die Rigidität der Sklera und durch den Krümmungsgrad der Hornhaut beeinflusst. Je stärker die Hornhaut gekrümmt ist, desto größer ist ihr innerer Widerstand gegen das aufgesetzte Gewicht.

Bei dieser Methode treten aber hinsichtlich des Innendruckes des Glaukoms falsch negative Ergebnisse auf (Clerc und Krähenmann 1990). Durch Entzündungen der Augenhaut, wie bei einer Uveitis oder einer Skleritis, nimmt die Elastizität der Kornea zu und lässt sich tiefer verformen. Der gemessene Druck ist erniedrigt gegenüber dem tatsächlichen Augeninnendruck.

In folgenden Fällen sind die Messwerte nicht aussagekräftig:

- übermäßiges wehren des Patienten oder Druck auf die Augenlider
- Megalokornea oder Buphthalmus: Krümmung der Kornea ist nicht konstant
- Tonometer ist nicht vertikal positioniert
- starkes Korneaödem

Applanationstonometrie

Die Applanationstonometrie ist die geeignetere Methode, um den tatsächlichen Augeninnendruck zu messen, da sie Fehlerquoten wie eine höhere Elastizität der Kornea ausschließt (Clerc und Krähenmann 1990).

Zur Ermittlung des intraokulären Druckes mittels Applanation vergleicht man das Auge mit einer Kugel (Clerc und Krähenmann 1990). Stellt deren Wandung eine ideale Membran ohne Dicke und Rigidität dar, drückt eine Kraft, die auf eine bestimmte Oberfläche appliziert wird,

die Wandung ein. Ist die Auflagefläche eben, gleicht sich der Druck auf beiden Seiten aus. Gemäß Definition ist $P = F$. Bei gleichbleibender Oberfläche kann P (Eigendruck der Kornea) durch die Messung von F (Druck des Tonometers) ermittelt werden.

Das elektronische Tonometer ist das genaueste Gerät zur Druckmessung (Clerc und Krähenmann 1990). Es besteht aus einem Messfühler, der wie ein Stift in der Hand gehalten und mit dem die Hornhaut berührt wird, und einem Kontrollmodul, das den Augeninnendruck in Millimeter Quecksilber (mm/ Hg) entsprechend der vom Fühler übertragenen Messdaten angibt. Der sogenannte Tono-Pen bietet gegenüber der Tonometrie nach Schiötz erhebliche Vorteile: Seine Genauigkeit, die einfache Handhabung, die Mobilität und das digitale Display haben zu einer immer häufigeren Verwendung dieses Gerätes geführt. Der einzige Nachteil liegt in den hohen Anschaffungskosten.

Rebound-Tonometrie

Vor ein paar Jahren wurde ein drittes Tonometer auf dem veterinärmedizinischen Markt eingeführt, basierend auf der sogenannten Rebound-Tonometrie (Davidson 2006). Hierzu wird ein schmaler 1,3 mm Messkopf mit dem Bulbus in Kontakt gebracht, die Verzögerung des Messkopfes aufgezeichnet und in Relation zum IOD gesetzt. Die Vorteile dieses Gerätes liegen darin, dass eine lokale Anästhesie in den meisten Fällen nicht notwendig ist. Ein großer Nachteil liegt allerdings in den gegenüber dem Tono-Pen erhöhten Anschaffungskosten und dem höheren Gewicht des Messkopfes.

Digitale Tonometrie

Bei dieser Methode drückt man mit zwei Fingern beidseits so stark auf das geschlossene obere Augenlid, dass der Bulbus eingedrückt wird (Brooks 1990). Dabei erfolgt ein Seitenvergleich. Die digitale Tonometrie ist jedoch die unzuverlässigste Methode und sollte lediglich zur Beurteilung starker Größenunterschiede der Bulbi herangezogen werden.

Gonioskopie

Die Gonioskopie ist die einzige Möglichkeit den Kammerwinkel beim Hund einzusehen und zu beurteilen (Herring und Morgan 2007). Der Überhang der Sklera am Limbus des Hundes macht es notwendig ein Gonioskop zu benutzen, wenn man den Kammerwinkel einsehen will. Bei der Katze ist dieser Überhang nicht zu beobachten, wodurch der iridokorneale Winkel meist auch mit routinemäßiger Vergrößerung eingesehen werden kann.

Man unterscheidet das Verfahren der indirekten und der direkten Gonioskopie (Clerc und Krähenmann 1990). Die Betrachtung ist nur unter Zuhilfenahme eines Kontaktglases möglich, das die Krümmung der Hornhaut ausschaltet. Die innere Krümmung des Kontaktglases weicht leicht von der der Hornhaut ab. Zwischen beide muss daher eine visköse Flüssigkeit eingebracht werden. Das zu untersuchende Auge wird zunächst mit einem Oberflächenanästhetikum betäubt, danach wird das Kontaktglas auf die Hornhaut aufgesetzt. Nun wird ein Lichtstrahl auf einen Spiegel projiziert, der diametral zum untersuchenden Bereich ist, um den Kammerwinkel untersuchen und beurteilen zu können. Das entstehende Bild ist ein Spiegelbild aus dem sich der Begriff der indirekten Gonioskopie herleitet.

Bei der direkten Gonioskopie wird eine Linsenart verwendet mit der man den Iriswinkel direkt einsehen kann (Clerc und Krähenmann 1990). Zusätzlich kann man eine Funduskamera verwenden, die ein vergrößertes Bild des Kammerwinkels vermittelt. Nach einer von Bedford (1977) beschriebenen Technik, wird hierzu das Kontaktglas an einen Katheter angeschlossen, der mit physiologischer Kochsalzlösung gefüllt ist. Die Linse wird dann auf die anästhesierte Hornhaut gesetzt. Nun wird die Injektionsspritze vom Katheter entfernt, der sich dank der Adhäsion zwischen Kontaktglas und Hornhaut nicht entleeren kann. Die Kochsalzlösung bewirkt einen negativen hydrostatischen Druck, wodurch die Linse von sich aus auf der

Kornea haften bleibt. Augapfel und Kontaktglas bewegen sich gemeinsam ohne äußeres Zutun.



Abb. 5.: Schema des gonioskopischen Bildes eines normalen Kammerwinkels.

A: Hornhaut; B: oberflächliches Pigmentband; C: Trabekelwerk; D: Ziliarkörperband; E: Iris; F: Pupille.

(Clerc und Krähenmann: Augenheilkunde Hund und Katze).

Ultraschalldiagnostik

Zur sonographischen Untersuchung des Auges werden zunächst lokalanästhetische Augentropfen instilliert (Bentley et al. 2003). Eine Sedierung der Tiere ist in den meisten Fällen nicht notwendig. Zur Untersuchung wird ein 20 MHz Schallkopf verwendet. Die Augenlider des Patienten werden manuell offen gehalten und der Schallkopf direkt auf der Kornea oder Sklera aufgesetzt. In der longitudinalen Ebene können so die peripheren Anteile der Kornea und Sklera, der iridokorneale Winkel, die Iris, der Ziliarkörper und die Linse untersucht werden. Der Schallkopf wird hierzu rechtwinklig zum Limbus geführt. In der transversalen Ebene stellen sich dem Untersucher die ziliaren Prozesse dar, der Schallkopf wird dazu parallel zum Limbus geführt.

Elektroretinogramm

Das Elektroretinogramm (ERG) ist keine Messung der Sehkraft, wie meist angenommen wird, sondern ein Hilfsmittel zur Untersuchung der Netzhautfunktion (Martin 2001). Dabei werden Lichtreize appliziert und die darauf von der Netzhaut gebildeten elektrischen Potenziale mittels mehrerer Elektroden aufgezeichnet. Diese Potenziale spiegeln die elektrische Aktivität der Zapfen und Stäbchen sowie die der Bipolarzellen wider. Es wird zwischen skotopischen (dunkeladaptierten) und photopischen (helladaptierten) Bedingungen unterschieden. Bei skotopischen Bedingungen werden hauptsächlich die Stäbchen, bei photopischen Bedingungen die Zapfen getestet.

Das ERG beginnt mit einer negativen a-Welle, ausgehend von den Photorezeptoren, gefolgt von einer positiven b-Welle, die durch die bipolaren Müllerschen Zellen hervorgerufen wird (Martin 2001). Die vom Pigmentepithel der Retina generierte c-Welle fehlt oft bei der klinischen Ablaufverfolgung.

3.5 Neuroprotektion und Neuroregeneration

Physiologie des Sehnervs

Das Verständnis des axoplasmatischen Flusses, der vaskulären Autoregulation des Sehnervkopfes und die Zusammenhänge mit laminären hydrostatischen Veränderungen sind entscheidend für die Glaukomtherapie des Tieres und die neuroprotektiven und neuroregenerativen Ansätze neuerer Therapien (Brooks et al. 1999).

Die Axone des Sehnervs bestehen aus einer äußeren Myelinscheide, einer dünnen Wand aus Lipiddoppelschichten und einem gelartigen, viskoelastischen Axoplasma (Brooks et al. 1999). Dieses enthält Transmittermoleküle, Proteine, Mikrotubuli und Organellen, die den Mitochondrien ähnlich sind. Die axoplasmatischen Wege folgen in den Axonen einem intraaxialen Druckgradienten. Die axoplasmatische Bewegung ist orthograd vom Soma der retinalen Ganglienzellen (RGZ) bis zur Synapse und retrograd von der Synapse zurück zum Soma der RGZ. Die Geschwindigkeit des Flusses variiert mit der Richtung. Der retrograde Fluss beträgt 50-260 mm/ Tag und ist für den Abtransport von Abfallprodukten und neurotrophen Stoffen zuständig. Der orthograde Fluss beträgt je nach Aufgabe 0,5 – 500 mm/ Tag, der schnelle Fluss ist hierbei für die synaptische Übertragung verantwortlich, der langsame Fluss für die Interaktion der Zellmembranen.

Der Perfusionsdruck eines Gewebes wird aus dem lokalen arteriellen Blutdruck (PA = arterial blood pressure) minus dem lokalen venösen Blutdruck (PV = venous pressure) ermittelt (Brooks et al. 1999). Im Auge entspricht PA dem Blutdruck der A. ophthalmica, während PV mit dem intraokulären Druck korreliert. Ein erhöhter IOD führt zu einem erhöhten PV, einem restriktiven kapillären Fluss, somit zu einer Reduzierung des arteriovenösen Druckgradienten und zu einem erhöhten Druck in den Arteriolen. Am gesunden Auge haben mäßige Druckerhöhungen aufgrund eines Autoregulationsmechanismus kaum Auswirkungen auf den Blutfluss des Sehnervs. Dieser Mechanismus basiert auf der Fähigkeit der Arteriolen und Kapillaren ihr Lumen zu verändern. Die Endothelzellen detektieren Veränderungen in ihrem Mikromilieu und antworten darauf mit der Synthese von verschiedenen vasoaktiven Faktoren, um die Balance zwischen Vasokonstriktion und Vasodilatation wieder herzustellen.

Ganglienzellen und Zelltod

Lange Zeit nahm man an, dass die Degeneration des Sehnervs und der Retina auf den Anstieg des intraokulären Druckes beim Glaukom zurückzuführen sind (Nickells 2007). Es hat sich jedoch nicht herausgestellt, dass ein hoher IOD tatsächlich zum Verlust von Ganglienzellen führt oder dass eine Drucksenkung einen solchen degenerativen Prozess stoppen kann. Im Gegenteil fand man heraus, dass Ganglienzellen aufgrund einer Aktivierung verschiedener intrinsischer Faktoren zugrundegehen.

Die Zellnekrose ist ein pathologischer degenerativer Prozess, der üblicherweise durch das Einwandern von Entzündungszellen ausgelöst wird (Whiteman et al. 2002). Morphologisch ist die Nekrose durch eine Zellschwellung und Membranruptur gekennzeichnet. Im Gegensatz dazu kann der Tod der Ganglienzellen auch durch Apoptose ausgelöst werden. Die Apoptose ist ein komplexer Vorgang, in den verschiedene biochemische Ereignisse eingebunden sind. Die Apoptose von Neuronen wird beim Glaukom heute im Wesentlichen über zwei Mechanismen erklärt:

1. Substanzen, die eine Signalkaskade auslösen

Die Schädigung von retinalen Ganglienzellen erfolgt sowohl an dem primär geschädigten Neuron als auch durch kollaterale Schädigung zunächst intakter benachbarter Ganglienzellen (Grehn 2001). Hierbei sind folgende Substanzen an der Auslösung der Signalkaskade beteiligt: Glutamat, NO, oxidativer Stress etc.

Geht eine Ganglienzelle infolge des Glaukoms zugrunde, verliert sie sogenannte exzitotoxische Aminosäuren wie unter anderem Glutamat, das an den NMDA-Rezeptor (N-Methyl-D-Aspartat) bindet und die Kaskade auslöst (Grehn 2001). In geringen Konzentrationen ist Glutamat ein Neurotransmitter. Kommt es allerdings zu einer verstärkten Ausschüttung, führt dies zu einer Überladung der Zelle mit intrazellulärem Kalzium. Hierbei scheint es therapeutisch sinnvoll den NMDA-Rezeptor zu blockieren oder die Kaskade zu unterbrechen. Über diesen Weg wirken wahrscheinlich die Kalziumantagonisten neuroprotektiv.

Als weiterer möglicher Faktor kommt Endothelin-I in Frage (Ofri und Narfström 2006). Dieser potente Vasokonstriktor wurde 2002 von Kallberg et al. im Kammerwasser glaukomatöser Hunde nachgewiesen. Es wird angenommen, dass freigesetztes Endothelin-I eine Dysfunktion der Mikrozirkulation auslöst, was zur Ischämie in der Retina und dem Sehnervkopf führt, somit zu einer weiteren Glutamatfreisetzung und zur Weiterführung der Kaskade.

Glutamat und Endothelin-I sind jedoch nicht die einzigen Faktoren, die eine Rolle im pathologischen Prozess des Glaukoms spielen (Osborne et al 2004; Mali et al. 2005). Zahlreiche andere Faktoren wurden bereits im Zusammenhang mit der sekundären Degeneration gefunden, zum Beispiel D-Serin, Tumor-Nekrose-Faktoren und Plasminogen Aktivatoren.

2. Unterbrechung der Zufuhr von Wachstumsfaktoren

Eine Auslösung der Apoptose kann auch durch eine Unterbrechung der Zufuhr von Wachstumsfaktoren über den retrograden axoplasmatischen Fluss erfolgen (Grehn 2001). Das Zellsoma erhält durch Wachstumsfaktoren, wahrscheinlich hauptsächlich BDNF („brain derived neurotrophic factor“) das in den präsynaptischen Strukturen am Ende des Axons im Corpus geniculatum laterale gebildet wird, kontinuierlich Signale über die Intaktheit des Axons. BDNF wird entlang des Axons transportiert und signalisiert dem Zellsoma die Intaktheit des Axons. Die Abwesenheit des BDNF im Zellsoma triggert den Zelltod.

Es ist nicht ganz einfach die beiden Wege der Apoptose voneinander zu trennen (McIlroy et al. 2003). Geht eine Zelle durch Mangel an neurotrophen Faktoren zugrunde, so schüttet diese Glutamat aus. Diese intrazelluläre Freisetzung von Glutamat führt dann wiederum zu progressiven Schädigungen der Nachbarzellen.

Neben der Neuroprotektion versuchte man auch Möglichkeiten der Neuroregeneration durch verschiedene Studien aufzuzeigen (Tripathi et al. 1992). In diesem Zusammenhang scheinen die „fibroblast growth factors“ (FGFs) eine wichtige Rolle zu spielen. Die FGFs gehören zu einer Familie multifunktionaler Wachstumsmodulatoren, die als Heparin-bindende Wachstumsfaktoren bekannt sind (Baird und Bohlen 1990). FGFs wurden bereits in verschiedenen Spezies nachgewiesen. Neben ihrer mitogenen Rolle bei verschiedenen Zelltypen mesenchymaler und neuroektodermaler Herkunft sind FGFs an vielen nicht trophischen Regulationsmechanismen beteiligt, zum Beispiel der Zellbewegung und Migration, der Kontrolle der zellspezifischen Proteinsynthese während der Wundheilung, der Gewebereparatur und der möglichen Modulierung zahlreicher endokriner Prozesse.

Tripathi et al. (1992) untersuchten daher die Konzentrationen der FGFs im Kammerwasser von Menschen, Hunden, Katzen und Schweinen, um eine rationale Basis zur Etablierung von

FGFs als Therapeutika zur Neuroregeneration einzuleiten. Alle untersuchten Patienten, unabhängig ob menschlich oder tierisch, zeigten ähnliche Werte. Weitere Untersuchungen stehen allerdings noch aus.

4. Spezieller Teil: Medikamente

4.1 Pharmakologische Grundlagen der Glaukomtherapie

Zur Glaukombehandlung werden entweder topische (Tropfen, Gel, Salbe,) oder systemische (Osmotika, Carboanhydrasehemmer) Wirkstoffe eingesetzt (Fechner und Teichmann 2000). Nachdem Carboanhydrasehemmer seit kurzer Zeit auch topisch angewendet werden, wird diese Unterscheidung aber immer mehr nivelliert. Hinsichtlich des primären Offenwinkelglaukoms könnten die Medikamente auch nach ihrer Wirksamkeit unterteilt werden. Letztere wären gegen die Ursache der Krankheit gerichtet und würden die Widerstandsfähigkeit des Sehnervs erhöhen. In der Praxis wird jedoch hauptsächlich symptomatisch, d.h. drucksenkend behandelt.

Der Augeninnendruck, der auf einem Gleichgewicht zwischen Kammerwasserproduktion und -abfluss basiert, ist täglichen Schwankungen unterworfen (Fechner und Teichmann 2000). Wie die Zirbeldrüse produziert auch der Ziliarkörper Indolamine, die zur Gruppe der Neurotransmitter gehören. Morgens wird Serotonin sezerniert, ein Vorgang der die Kammerwasserproduktion stimuliert. Nachts wird es in Melatonin und andere Metabolite umgewandelt, so dass die Kammerwasserproduktion in der Nacht gedrosselt wird. Der uveosklerale Abfluss nimmt ebenfalls ab (Martin 1994). Daraus resultiert ein dynamisches Äquilibrium des Augeninnendruckes mit täglichen physiologischen Schwankungen. Eine Ausnahme bildet hier die Katze, deren IOD über Nacht persistiert (Del Sole et al. 2007). Ein Effekt der wahrscheinlich auf die Nachtaktivität der Katze zurückzuführen ist.

Die meisten topischen Glaukommedikamente wirken über dopaminerge Rezeptoren am Auge oder indem sie die vegetative nervöse Kontrolle von Iris und Ziliarkörper beeinflussen. Dopaminantagonisten können den Augendruck senken, indem sie den Zufluss drosseln und den Abfluss verbessern (Chiou 1994).

Das vegetative Nervensystem besteht anatomisch, physiologisch und pharmakologisch aus zwei Teilen: Dem Sympathikus und Parasympathikus (Fechner und Teichmann 2000). Bei beiden unterscheidet man zentrale und periphere Anteile. Für die therapeutische Drucksenkung des Auges ist vor allem das zweite postganglionäre Neuron bedeutungsvoll.

Acetylcholin ist der physiologische Überträgerstoff aller vegetativen Ganglien (Schmidt und Thews 1995). Zusätzlich stimuliert es im cholinergen Anteil des peripheren Nervensystems das Erfolgsorgan und die somatischen motorischen Endplatten der quergestreiften Muskelfasern. Noradrenalin ist ausschließlich ein physiologischer Überträgerstoff an den postganglionären, terminalen Nervenendigungen des Sympathikus.

Es gibt cholinerge Rezeptoren, die auf Acetylcholin und Nikotin ansprechen und Rezeptoren, die auf Muscarin ansprechen (Gupta et al. 1994). Letztere befinden sich in den glatten Muskelfasern, also auch im Irissphinkter und im Ziliarmuskel. Es wurden zwei verschiedene Nikotin- und fünf verschiedene Muscarinrezeptoren identifiziert. Die Muscarinrezeptoren im Ziliarmuskel werden in M1- und M2-Rezeptoren unterteilt. Der Sphinkter pupillae enthält ausschließlich M3-Rezeptoren, die möglicherweise auch im Ziliarkörper vorkommen können.

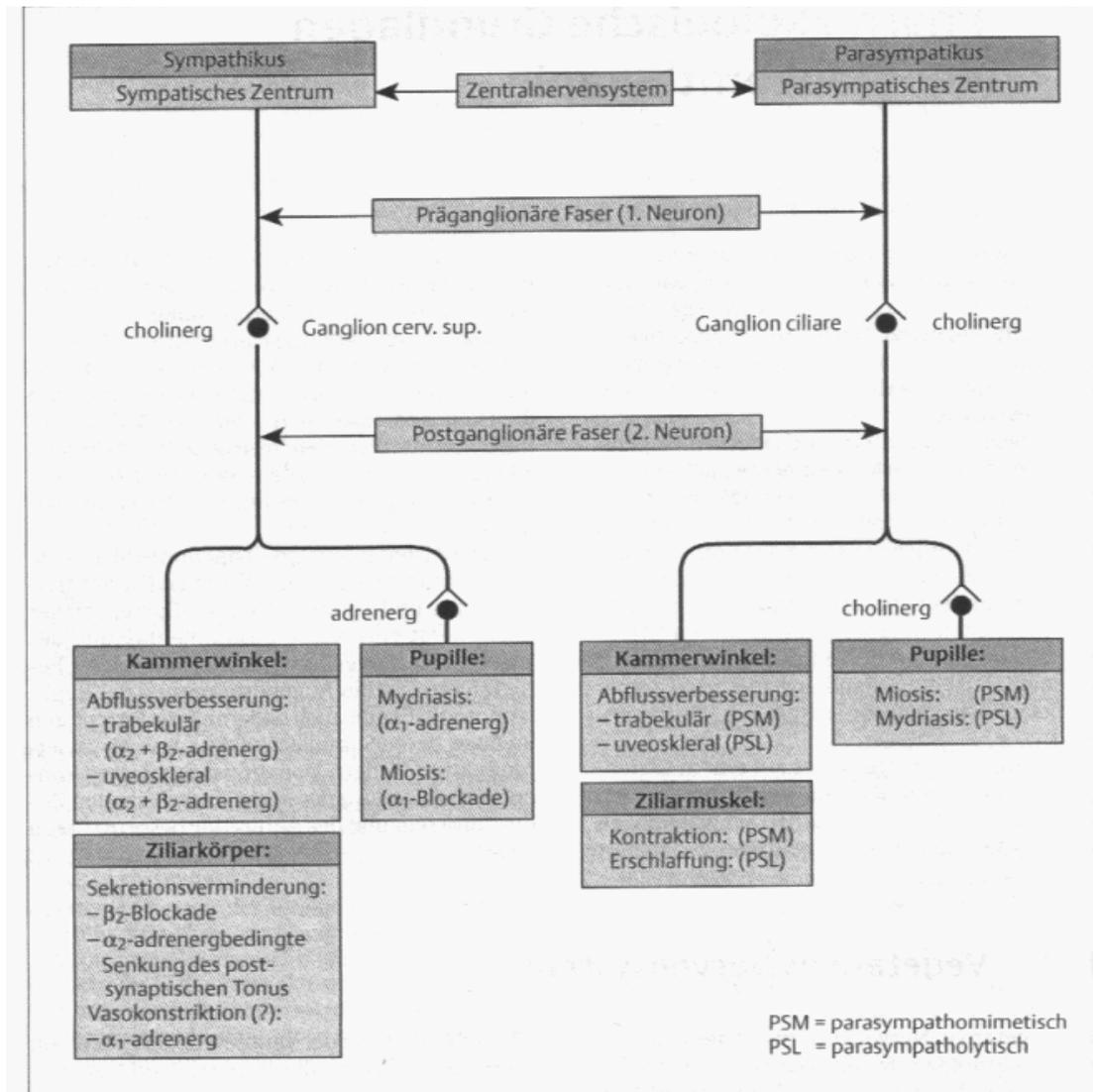


Abb. 1: Schematische Darstellung der Pharmakologie des vegetativen Nervensystems in Bezug auf das menschliche Glaukom (Fechner und Teichmann: Medikamentöse Augentherapie 2000)

4.1.1 Beeinflussung des cholinergen Rezeptors

Es wird zwischen Medikamenten, die cholinerge Rezeptoren stimulieren (Parasympathomimetika) und solchen, die sie hemmen (Parasympatholytika) unterschieden (Fechner und Teichmann 2000).

Die Parasympathomimetika Acetylcholin, Pilocarpin und Carbachol aktivieren den Augeninnenmuskel über Muscarinrezeptoren entweder direkt oder indirekt, indem sie den Abbau von Acetylcholin verhindern (Acetylcholinesterasehemmer) (Fechner und Teichmann 2000). Die Cholinesterasehemmer gehen entweder eine reversible oder irreversible Verbindung mit der Cholinesterase ein und verhindern so den Abbau und das Unwirksamwerden des physiologischen Erregerstoffes Acetylcholin. Bei einer reversiblen Verbindung tritt nach einigen Stunden eine spontane Lösung von der Cholinesterase ein. Ist die Bindung irreversibel, erfolgt keine oder nur eine sehr geringe spontane Freisetzung. Die Wirkung klingt hier nur durch eine Neusynthese der Cholinesterase ab.

Theoretischer Wirkungsmechanismus der Drucksenkung:

Die cholinergen Wirkstoffe und die Cholinesterasehemmer führen zu einem gesteigerten Ziliarmuskeltonus (Flocks und Zweng 1957). Ein Teil dieser Muskelfasern inseriert direkt am Skleralsporn und am Trabekelwerk. Durch den Zug der Fasern werden die Fontana-Räume geöffnet. Der reduzierte Abflusswiderstand bewirkt eine Drucksenkung (Bárány 1962). Nach Wiederholt et al. (1997) führen cholinerge Mittel zu einer Kontraktion der glatten Muskelfasern im Trabekelwerk, ein Vorgang der den Abfluss verschlechtert. Da der abflusssteigernde Effekt der Ziliarkörperkontraktion überwiegt, kommt es jedoch zur Drucksenkung.

4.1.2 Beeinflussung des adrenergen Rezeptors

Adrenalin wirkt stimulierend auf α - und β -Rezeptoren (Schmidt und Thews 1995). Die Stimulation senkt den Augeninnendruck, der Wirkungsmechanismus ist jedoch unklar. Diskutiert werden in diesem Zusammenhang eine Reduktion der Kammerwassersekretion, eine Verbesserung des Abflusses und die endogene Synthese von Prostaglandinen:

Reduktion der Kammerwassersekretion

Lange glaubte man, dass Adrenalin die Kammerwasserproduktion senken würde (Richardson 1973). Experimente zeigten jedoch, dass der Gesamtzufluss steigt (Topper und Brubaker 1985). Man erklärt dies dadurch, dass Adrenalin durch eine Stimulation der β -Rezeptoren, über eine Aktivierung der Adenylatzyklase und die Erhöhung des zyklischen Adenosinmonophosphats zu einer Steigerung der Kammerwasserproduktion führt. Andererseits wird die Ultrafiltration aufgrund der resultierenden Vasokonstriktion und einer Reduzierung der Ziliarkörperdurchblutung gedrosselt (Michelson und Groh 1994). Diese Drosselung genügt allerdings nicht um die Augendruckminderung zu erklären. Ein anderer möglicher Wirkungsmechanismus wäre die Reduktion der Kammerwassersekretion durch eine α^2 -rezeptorinduzierte Hemmung der β^2 -Rezeptoren (Sears 1989).

Verbesserung des Abflusses

Der traditionelle Ansatzpunkt der α^2 -Rezeptorwirkung ist der trabekuläre Abfluss (Fechner und Teichmann 2000). Da sich, entgegen früherer Annahmen, der trabekuläre und uveosklerale Abfluss tonographisch nicht trennen lassen, könnte die anfängliche Abflussverbesserung auf einer Steigerung des uveoskleralen Abflusses beruhen. Neuere Untersuchungen deuten darauf hin, dass die Verbesserung des uveoskleralen Abflusses ein β^2 -Rezeptoreffekt ist. Die α^2 -Stimulierung scheint entweder den trabekulären oder den uveoskleralen Abfluss zu verbessern.

Endogene Synthese von Prostaglandinen

Adrenalin stimuliert die endogene Synthese von Prostaglandin (Camras et al. 1985). Da NSAP in hoher Dosierung die augendrucksenkende Wirkung von Adrenalin verringern, könnte ein Teil der Adrenalinwirkung auf einer endogenen Prostaglandinbildung beruhen.

Die augendrucksenkende Wirkung der Sympatholytika beruht auf einer Verminderung der Kammerwasserproduktion (Fechner und Teichmann 2000). Man unterscheidet direkte und indirekte Sympatholytika. Ihre Wirkung beruht auf einer pharmakologischen Sympathektomie: Entweder indem es zur Blockade der postganglionären Sympathikusfasern und zur Verarmung der sympathischen Nervenendigungen an Noradrenalin kommt oder durch selektive, reversible chemische Degeneration der sympathischen terminalen Nervenendigungen.

Bei der Behandlung des Glaukoms sind die β -Rezeptorenblocker die wichtigsten Vertreter der Gruppe der Sympatholytika. Sie wurden vor etwa 20 Jahren eingeführt und sind noch immer die populärsten Glaukommittel. Eine Reihe Substanzen sind im Handel. Der Wirkungsmechanismus der Betablocker wird noch diskutiert: Sie vermindern den Ruhetonus der β^2 -Rezeptoren und senken daher die Konzentration von zyklischem AMP im Ziliarkörperepithel (Noack 1988). Die Augendrucksenkung wird durch eine Reduktion der Kammerwasserproduktion erreicht. Eine andere Hypothese besagt, dass Betablocker durch Hemmung der Na^+/K^+ -ATPase auf den Augeninnendruck wirken (Wikehart et al. 1992).

Wirkungsmechanismus (hypothetisch)	Wirkstoffe
Verbesserung des trabekulären Abflusses	Pilocarpin u. a. Miotika, Adrenalin, Apraclonidin, Verapamil
Drosselung des Zuflusses (Reduktion der Kammerwasserproduktion)	Betarezeptorenblocker, Carboanhydrasehemmer, Alpha-2-agonisten
Erhöhung des uveoskleralen Abflusses	Latanoprost, Brimonidin, Adrenalin

Tab.1: Hypothetische Wirkungsmechanismen verschiedener Glaukommedikamente (Fechner und Teichmann, Medikamentöse Augentherapie, 2000, leicht modifiziert)

4.2 Pharmakodynamik

Unter Pharmakodynamik versteht man die Wirkung von Arzneimitteln auf tierische Zellen oder Organsysteme (Frey und Löscher 1996). Die spezielle Pharmakologie nutzt die Kenntnisse der allgemeinen Pharmakologie zur Entwicklung und/ oder Untersuchung diagnostisch, therapeutisch oder prophylaktisch brauchbarer Substanzen. In der experimentellen Pharmakologie werden alte und neue Arzneimittel am Versuchstier untersucht, um Informationen über das pharmakodynamische Wirkungsspektrum, Wirkungsmechanismen, Nebenwirkungen, Toxizität und die Pharmakokinetik der Stoffe zu gewinnen. Um optimale therapeutische Anwendungsbedingungen für ein Arzneimittel zu erarbeiten und die Therapie zu überwachen, werden in der klinischen Pharmakologie entsprechende Untersuchungen an kranken Patienten durchgeführt. Diese relativ neue pharmakologische Arbeitsrichtung hat eine besondere Bedeutung bei der Prüfung neu entwickelter Arzneimittel und stellt die Grundlage dieser Dissertation dar.

4.2.1 Parasympathomimetische Glaukommedikamente (Miotika)

Direkt wirkende Parasympathomimetika

Acetylcholin wird wegen seines raschen Zerfalls selbst nicht im Rahmen der Glaukomtherapie verwendet. Es findet nur als intraoperatives Miotikum Anwendung (Fechner und Teichmann 2000).

Aufgrund seiner ähnlichen molekularen Struktur stimuliert Carbachol den gleichen Rezeptor wie Acetylcholin (Linnert 1972). Die Verbindung ist gegenüber der Cholinesterase sehr resistent und wirkt zusätzlich im Sinne einer leichten Hemmung, das heißt es verzögert den Abbau von Acetylcholin. Der Nachteil von Carbachol liegt in seiner schlechten Fettlöslichkeit. Erst die Verwendung so genannter „wetting agents“ wie Benzalkoniumchlorid oder visköser Trägersubstanzen wie Methylcellulose ermöglicht ein rasches Eindringen in das Augeninnere. Carbachol hat eine längere Wirkungsdauer als Pilocarpin, auch hinsichtlich seiner miotischen und drucksenkenden Wirkung ist es dem Pilocarpin überlegen.

Pilocarpin unterscheidet sich chemisch deutlich von Acetylcholin (Fechner und Teichmann 2000). Trotzdem besteht in der Molekülkonfiguration eine gewisse Ähnlichkeit, die dazu ausreicht den Rezeptor zu „täuschen“. Es handelt sich bei der Substanz um ein Alkaloid aus den Blättern des südamerikanischen Strauches *Pilocarpus jaborandi*. Pilocarpin ist eine schwache organische Base und tritt deshalb in einer fettlöslichen und einer wasserlöslichen Form auf. Zwischen beiden Erscheinungsformen besteht ein Gleichgewicht, das sich im sauren Bereich zum wasserlöslichen Teil hin verschiebt, wodurch sich die Resorption verschlechtert. Ein saurer pH-Wert verhindert andererseits den raschen Zerfall des Pilocarpins in unwirksame Substanzen. Durch die Resorption des fettlöslichen Anteils stellt sich nach der Applikation in den Bindehautsack das Gleichgewicht auf das jeweilige pH-Niveau ein. Pilocarpin benötigt keine „wetting agents“, um ins Augeninnere einzudringen. Die Wirkung wird jedoch durch eine Verlängerung der Kontaktzeit mit dem Hornhautepithel gesteigert. 3- bis 4-mal täglich als 2%ige Lösung oder Salbe in den Bindehautsack appliziert, führt es in der Humanmedizin beim Glaukom zu einer Verbesserung des gestörten Abflusses des Kammerwassers und senkt den IOD um etwa 25%. Dies geschieht durch die Kontraktion des *M. ciliaris* und des *M. sphincter pupillae*, wodurch der Kammerwinkel erweitert wird und das Kammerwasser abfließen kann. Pilocarpin führt innerhalb von 15 Minuten zu einer Miosis, die 12-24 Stunden anhalten kann.

Aceclidin gleicht in seiner drucksenkenden Wirkung dem Pilocarpin (Liebermann und Leopold 1967), es hat jedoch einen wesentlich geringeren Myopisierungseffekt (Fechner 1971). In der Humanmedizin wird es daher besonders bei jüngeren Patienten eingesetzt, bei denen der Myopisierungseffekt durch Parasympathomimetika sehr stark ist.

Oxotremorin ist ein selektiver Muscarin-Agonist, der die Abflussfazität unabhängig von der Akkomodation und Miosis zu beeinflussen scheint (Gupta et al. 1994). Oxotremorin wirkt, indem es sich an die Rezeptoren der Längsfasern des Ziliarmuskels bindet.

Indirekt wirkende Parasympathomimetika

Physostigmin ist ein reversibler Cholinesterasehemmer, der therapeutisch in einer 0,25-1%igen Konzentration verwendet wird (Fechner und Teichmann 2000). Der Wirkstoff ruft eine 12-36 stündige Miosis hervor. Seine drucksenkende Wirkung ist jedoch kürzer. Zerfallsprodukte des Physostigmins führen häufig zu einer folliculären Konjunktivitis.

Neostigmin wirkt zwar stärker als Physostigmin, dringt aber schlechter in das Auge ein (Fechner und Teichmann 2000). In 1%iger Konzentration senkt es für ca. 8-12 Stunden den Augendruck. Aufgrund seiner starken Nebenwirkungen ist es als Glaukomtherapeutikum zu vernachlässigen.

4.2.1.1 Nebenwirkungen der Miotika beim Menschen

Alle Miotika haben neben der therapeutisch gewünschten Augendrucksenkung eine Reihe von Nebenwirkungen (Fechner und Teichmann 2000). Die Ausprägung ist konzentrationsabhängig und im Allgemeinen bei den Cholinesterasehemmern stärker als bei den direkt wirkenden Parasympathomimetika. Besonders deutlich sind die Nebenwirkungen bei den irreversiblen langwirkenden Hemmstoffen.

Folgende Nebenwirkungen wurden beschrieben:

- häufiger Tränenfluss infolge direkter Stimulation, Reizung der Bindehaut und Lidränder, lokale Hyperämie unter anderem auch in der Tränendrüse
- Zuckungen der Augenlider durch Hemmung der Cholinesterase im M. orbicularis
- Schmerzen durch Akkomodationsspasmus und Sphinkterkontraktion
- Gefäßerweiterung und Permeabilitätssteigerung durch Herabsetzen der Blutkammerwasserschranke
- Störungen des Linsenstoffwechsels durch Reduktion der Sauerstoffaufnahme der Linse
- Netzhautablösungen bei Cholinesterasehemmern
- Überempfindlichkeit durch allergische oder toxische Konjunktivitis
- gastrointestinale Störungen wie vermehrte Speichelsekretion, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall
- pulmonale Störungen wie Bronchiokonstriktion und Asthma
- Bradykardie

4.2.2 Sympathomimetika

Der Hauptvertreter dieser Gruppe war lange Zeit das Adrenalin. Es senkt den IOD wie Pilocarpin, wenn es zweimal täglich appliziert wird (Pfeiffer 1998). Die Applikation bewirkt eine initiale Vasokonstriktion und führt einige Stunden später zu einer Vasodilatation der konjunktivalen Bindehautgefäße. Kardiovaskuläre Nebenwirkungen, die infolge einer systemischen Resorption entstehen, limitieren die Anwendung dieser Substanz zusätzlich. Bei einem erheblichen Prozentsatz der Patienten kommt es bedauerlicherweise zu einer Kontaktsensibilisierung und der Ausbildung einer Allergie.

Durch die Einführung von Dipivefrin, einer Pro-Drug-Formulierung, konnten diese Nebenwirkungen reduziert werden (Pfeiffer 1998). Diese Vorstufe des Adrenalins ist heute das Mittel der Wahl. Das Adrenalin liegt in inaktiver Form vor. Diese Substanz ist lipidlöslicher und durchdringt das Hornhautepithel 17-mal besser. Durch Esterasen wird Dipivefrin aktiviert, so dass freies Adrenalin das Kammerwasser erreicht.

Im Gegensatz zu den meisten anderen Ländern steht in Deutschland seit über 20 Jahren mit Clonidin ein α^2 -Agonist zur Verfügung, der den IOD senkt (Pfeiffer 1998). Clonidin senkt bei lokaler Applikation aber nicht nur den IOD, sondern auch den Blutdruck. Ursächlich ist ein zentralnervöser Effekt, der infolge der systemischen Resorption entsteht. Die blutdrucksenkende und sedierende Wirkung des Clonidins limitiert die Anwendung des Präparates.

Neuere Substanzen mit einer modifizierten Molekülstruktur respektieren die Blut-Hirn-Schranke stärker und weisen ein geringeres Spektrum an Nebenwirkungen auf. Apraclonidin (Para-Amino-Clonidin), das seit mehreren Jahren in Deutschland zugelassen ist, wurde als erstes eingeführt (Pfeiffer 1998). Es handelt sich um einen wenig selektiven α^2 -Agonisten, der relativ hydrophil ist und die Blut-Hirn-Schranke daher in geringerem Maße als Clonidin durchdringt. Aus diesem Grund hat es weniger zentralnervöse Wirkungen. Apraclonidin senkt den Augendruck auf verschiedene Weise: Durch die verhinderte Freisetzung von Noradrenalin sinkt allmählich der Spiegel der Adenylatzyklase und damit der des zyklischen AMPs. Die Kammerwasserproduktion sinkt demzufolge ebenfalls, während sich der trabekuläre Abfluss scheinbar verbessert (Toris et al. 1995). Dieser Effekt ist jedoch gering. Zusätzlich wirkt Apraclonidin über eine Senkung des episkleralen Venendruckes auch augendruckmindernd. Bei langfristiger Applikation ist die Wirksamkeit mit der des Betablockers Timolol vergleichbar. Bei der Anwendung besteht jedoch, wie bei anderen Sympathomimetika, ein hohes Allergierisiko. Beim Menschen geht die Anwendung einer

0,5%igen Konzentration mit einer Allergierate von etwa 19% innerhalb eines Jahres einher. Bei Gebrauch einer 1%igen Konzentration liegt die Rate bei etwa 50%. Das Medikament wird daher überwiegend bei schwierigen Glaukomfällen oder zur Kurzzeittherapie verwendet. Allergische Reaktionen können bei Anwendung aller Ophthalmika auftreten, die beigefügten Konservierungsmittel können unter anderem als Antigene wirken.

Die neueste Entwicklung aus der Gruppe der α^2 -Agonisten ist Brimonidin (Alphagan), ein weniger lipophiles Analogon des Clonidins (Toris et al. 1995). Die Zulassung in Deutschland erfolgte im Jahr 1997. Hinsichtlich seiner Wirksamkeit ist es ebenfalls mit dem Betablocker Timolol vergleichbar. Die Allergierate von Brimonidin ist jedoch deutlich niedriger als die des Apraclonidins. Systemische, vor allem sedierende Wirkungen sind wahrscheinlich geringer als die des Clonidins, so dass es im Wirkungs- und Nebenwirkungsspektrum zwischen Clonidin und Apraclonidin eingeordnet werden kann. Brimonidin ist ein hochselektiver α^2 -adrenerger Agonist. Sein Wirkungsmechanismus scheint dem des Apraclonidins hinsichtlich der Kammerwasserproduktion zu ähneln. Es fördert jedoch den uveoskleralen Abfluss in bedeutendem Maße und erhöht möglicherweise auch den trabekulären Abfluss.

Eine mögliche neuroprotektive Wirkung der α^2 -Agonisten wurde an verschiedenen Tiermodellen überprüft (Burke und Schwartz 1996). Dieser Bericht zeigt, dass Brimonidin den Sehnerv und die retinalen Ganglienzellen vor einer sekundären Degeneration schützt, die durch die partielle Quetschung des Sehnervs bedingt wird. Die sekundäre Degeneration ist die Konsequenz eines autodestruktiven Ablaufes, der zum Tod von Neuronen führt, die der primären Beschädigung entgangen sind. Der Mechanismus des neuroprotektiven Effektes liegt wahrscheinlich in einer Erhöhung von neuronalen Überlebensfaktoren, wie dem basic fibroblast growth factor. Dieser Faktor schützt Photorezeptoren vor lichtinduzierten Schädigungen. Dieser neuroprotektive Effekt ist natürlich abhängig von der Konzentration des Medikamentes in der Retina, die in pigmentiertem Gewebe erheblich höher wird als in unpigmentiertem (Albino). Brimonidin zeigt somit abgesehen von seiner drucksenkenden Wirkung eine zusätzliche günstige Eigenschaft im Hinblick auf die Glaukomtherapie.

4.2.3 Direkte Sympatholytika

β -Adrenorezeptoren blockierende Substanzen, kurz Betablocker genannt, sind hinlänglich aus der Behandlung der systemischen Hypertonie bekannt (Pfeiffer 1998). Bei systemischer Gabe senken die Substanzen den IOD. Dies führte dazu, dass lokal verabreichte Betablocker zur Glaukombehandlung eingesetzt wurden. Die Augendrucksenkung wird durch Reduktion der Kammerwasserproduktion erreicht. Bedingt durch den chemischen Abbau beträgt die Halbwertszeit der Betablocker im Plasma nur einige Stunden. Die lokale Halbwertszeit am Auge ist jedoch deutlich länger. Aus diesem Grund genügt es, die Tropfen nur einmal täglich zu verabreichen. Eine zweimalige Applikation ist sogar weniger wirksam (Derick et al. 1992). Anfänglich beträgt die Drucksenkung fast 50%, dann fällt die Wirksamkeit allmählich ab, bis sie sich bei 20-25% des Initialdruckes stabilisiert.

Timolol ist noch immer der Maßstab für alle anderen Betablocker (Fechner und Teichmann 2000): Es hat eine gute Wirkung und relativ wenig Nebenwirkungen. Außerdem verfügt man über umfangreiche Erfahrungen beim Einsatz des Präparates.

Betaxolol ist bis heute das einzige β_1 -spezifische Mittel im Handel (Goldberg und Goldberg 1995). Bei Patienten mit eingeschränkter Lungenfunktion und Bronchospasmen besteht ein deutlich geringeres Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen (Schoene et al. 1992).

Aufgrund seines niedrigen Plasmaspiegels senkt es die Pulsfrequenz kaum. Betaxolol hat möglicherweise einen druckunabhängigen, entspannenden Effekt auf die Blutgefäße des Auge, der vermutlich auf einem Kalziumantagonismus beruht (Harris et al. 1995).

Carteolol ist der einzige hydrophile Betablocker, der im Gegensatz zu anderen Betablockern nicht so gut von Nasen- und Rachenschleimhaut absorbiert wird (Stewart et al. 1997). Es scheint den kritischen Perfusionsdruck stärker zu senken und dabei die Durchblutung nicht zu verschlechtern. Seine Wirkung kommt der des Timolols gleich.

Atenolol und Metoprolol sind beide β_1 -selektiv (Noack 1988). Bupranolol, Nadolol, Penbutolol und Timololhemihydrat sind in Deutschland nicht im Handel. Alle genannten Betablocker sind gut wirksam, Timolol ist bis heute jedoch unübertrefflich.

Zwei neue Modalitäten werden derzeit entwickelt: Zum einen Pro-Drugs, die eine höhere Kammerwasser-Plasma-Relation und damit weniger Nebenwirkungen haben dürften und zum anderen „weiche“ Betablocker, die zwar am Auge aktiv sind, aber im Plasma schnell inaktiviert werden (Fechner und Teichmann 2000).

4.2.3.1 Nebenwirkungen der Betablocker in der Humanmedizin

Betarezeptorenblocker können folgende unerwünschte Nebenwirkungen haben (Fechner und Teichmann 2000):

- Auge: orbitale Schmerzen, Epithelschäden, Neigung zu trockenen Augen, verschwommenes Sehen
- Zentralnervensystem: Depression, Müdigkeit, Schwäche (Halluzinationen, Gedächtnisschwund)
- kardiovaskuläres System: leichte Senkung von Blutdruck und Pulsfrequenz, selten Arrhythmien
- respiratorisches System: Verengung der Bronchien, Bronchospasmus, Asthma
- Stoffwechsel: Anstieg des Gesamtcholesterolspiegels und der Triglyzeride (Coleman et al. 1990)

4.2.4 Indirekte Sympatholytika

Guanethidin verursacht eine teilweise, reversible pharmakologische Sympathektomie, indem es zur Blockade der postganglionären Sympathikusfasern und zur Verarmung der sympathischen Nervenendigungen führt (Fechner und Teichmann 2000). Guanethidin senkt den Augendruck, jedoch schwächt sich seine Wirkung mit der Zeit ab. Vorteilhaft ist, dass die Akkomodation nicht beeinflusst wird, nachteilig sind mögliche Nebenwirkungen wie Ptosis und die Neigung zur Bindehautrötung.

4.2.5 Systemische Carboanhydrasehemmer

Orale Carboanhydrasehemmer wurden zuerst als Diuretika in den fünfziger Jahren eingeführt. 1954 fand Becker heraus, dass sie in der Lage sind den intraokulären Druck zu senken, seitdem werden sie in der Glaukomtherapie eingesetzt. Carboanhydrase ist ein Enzym, das die Hydrierung und Dehydrierung von Carbondioxid in der folgenden chemischen Reaktion katalysiert:



Carboanhydrase befindet sich fast im gesamten Körper: in der Nierenrinde, der Magenschleimhaut, den roten Blutkörperchen, der Lunge, dem Pankreas, dem zentralen

Nervensystem und dem Auge (Donahue und Wilensky 1996). Verbindungen mit einer Sulfonamidstruktur können das Enzym Carboanhydrase hemmen. Dadurch wird die Synthese von Kohlensäure aus Kohlendioxid und Wasser herabgesetzt. Dies führt zu einer Verringerung der Konzentration von H^+ -Ionen, die durch die Dissoziation der Kohlensäure entstehen und aktiv im Austausch gegen Natrium sezerniert werden. Die Rückresorption von Natrium und Bikarbonat wird gehemmt. Mittlerweile sind 14 Isoformen der Carboanhydrase bekannt, die z. T. im Zytosol, membrangebunden oder in den Mitochondrien vorkommen (Herkel 2001). Drei davon wurden im menschlichen Augengewebe nachgewiesen: Isoenzym I- im Korneaendothel und der Linse; Isoenzym II- im Korneaendothel, der Linse, den Müllerschen Zellen, dem Retinaendothel und dem Ziliarkörper; Isoenzym IV- im Ziliarkörperepithel, den Kapillaren der Aderhaut und dem Retinaendothel. Das zytoplasmatische Isoenzym II ist das vorherrschende Isoenzym, das für die Kammerwasserproduktion relevant ist. Man hat jedoch herausgefunden, dass das membrangebundene Isoenzym IV ebenfalls an der Kammerwasserproduktion beteiligt ist (Talluto et al. 1997).

Azetazolamid wurde 1954 als erster Carboanhydrasehemmer zur Behandlung des Glaukoms auf den Markt gebracht (Topper und Brubaker 1985). Es ist heutzutage das einzige Präparat, das noch zur intravenösen Applikation, in Tabletten- und Kapselform erhältlich ist. Es reduziert die Kammerwasserproduktion um 20-30% und senkt den erhöhten Augendruck dadurch erheblich. Hinsichtlich seiner Wirksamkeit ist es teilweise additiv zu den Betablockern.

Als zweiter Carboanhydrasehemmer wurde Dichlorphenamid eingesetzt (Dietrich 2005). Wegen seiner geringen Nebenwirkungen war es wahrscheinlich der meist genutzte systemische Carboanhydrasehemmer für Hunde. Das Produkt wurde jedoch von seinem ursprünglich vertreibenden Konzern vom Markt genommen. Generika sind aber noch erhältlich.

Methazolamid löste Dichlorphenamid ab, da es eine geringere Plasmabindungsrate und eine höhere Lipophilie besitzt (Maren et al. 1977). Des Weiteren ist noch Ethoxzolamid als systemischer Carboanhydrasehemmer zu nennen.

Alle vier systemischen CAI wurden an gesunden Hunden und Hunden mit einem Glaukom in Dosis-Wirkungsstudien evaluiert (Gelatt et al. 1979). Die Wirkung systemischer CAI ist dosisabhängig. Um die Kammerwasserproduktion zu senken, müssen 98-99% des Enzyms Carboanhydrase im Ziliarkörperepithel inaktiviert sein. Es wurde festgestellt, dass die Plasmakonzentration eines systemischen CAI 2.5 μ m betragen muss, damit es am Auge eine effektive Wirkung hat. Da sich Carboanhydrase in nahezu allen Geweben des Körpers befindet, wird die Anwendung systemischer CAI meist von erheblichen Nebenwirkungen begleitet. In einer 12-monatigen Studie wurden bei 30 - 50% der Patienten derart starke Nebenwirkungen festgestellt, dass die Therapie beendet werden musste (Starita et al. 1990). Die Nebenwirkungen bestanden aus Parästhesien, Anorexie, Depression und Desorientierung. Gastrointestinale Störungen wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und metallischer Geschmack beim Essen wurden ebenfalls beobachtet. Urologische Symptome traten in Form von Urolithiasis, Hypokaliämie, metabolischer Azidose und Anurie auf. Außerdem traten bei einigen Patienten Knochenmarksdepressionen und dermatologische Störungen auf.

Bei Hunden waren die Nebenwirkungen geringer (Gelatt und MacKay 2001). Hier stellten sich hauptsächlich Mattigkeit, Anorexie, Erbrechen und Durchfall ein. Hyperpnoe durch Anstieg der CO_2 -Spannung im Blut und eine Herabsetzung der thyreoidalen Jodaufnahme wurden ebenfalls beobachtet. Bei längerer Anwendung kam es auch bei Hunden zu einer Hypokaliämie und einer metabolischen Azidose. Kontraindikationen für die Anwendung systemischer Carboanhydrasehemmer zur Glaukombehandlung ergeben sich aus den

vielfältigen Nebenwirkungen: Kalium- und Natriummangel, schwere Leber- und Nierenfunktionsstörungen sowie die Sulfonamidallergie.

Neueren Studien zufolge kann eine systemische Gabe von CAI jedoch auch erhebliche Vorteile bei der akuten Glaukomtherapie bieten. So fanden La Cour et al. (2000) heraus, dass eine intravenöse Applikation von Dorzolamid, einem eigentlich lokalen CAI, eine erhebliche Verbesserung des Sauerstoffdruckes in der Umgebung des Sehnervs hervorbrachte. Allerdings muss man bedenken, dass die Studie an gesunden Tieren durchgeführt wurde und es noch fraglich ist, in wie weit diese Tatsache einem Patienten mit einem bereits geschädigtem Sehnerv helfen kann.

4.2.6 Lokale Carboanhydrasehemmer

Um die erheblichen systemischen Nebenwirkungen zu umgehen, lag der Gedanke nahe Carboanhydrasehemmer lokal zu applizieren und auf diese Weise die systemischen Nebenwirkungen zu reduzieren (Pfeiffer 1998). Anfangs führte dies jedoch zu unbefriedigenden Ergebnissen, da die bisher systemisch angewandten Substanzen bei lokaler Anwendung nur ungenügend ins Auge penetrierten (Kaur et al. 2002).

Man nimmt an, dass mehr als zehntausend Sulfonamide synthetisiert wurden, bis die wenigen vielversprechenden CAI entwickelt und in klinischen Studien getestet wurden (Pfeiffer 1997). Zunächst erreichte jedoch keine der Substanzen Phase II der klinischen Studien. Die Thieno-Thiopyran-2-Sulfonamide waren dagegen erfolgreicher. Drei Substanzen dieser Wirkstoffgruppe wurden schließlich in klinischen Studien evaluiert. MK-927 wurde als erster getestet und war in der Lage schnell in das Auge zu penetrieren. Sezolamid, die zweite Testsubstanz, zeigte ähnliche Ergebnisse. Dorzolamid war schließlich die letzte zu testende Substanz dieser Gruppe und brachte die vielversprechendsten Ergebnisse.

1995 wurde 2%iges Dorzolamidhydrochlorid dann als erster topischer Carboanhydrasehemmstoff für die Glaukomtherapie des Menschen eingeführt (Pfeiffer 1998). Dieses Medikament muss bei einer Monotherapie dreimal täglich appliziert werden und senkt den IOD in einem ähnlichen Maße wie topisch applizierte Betablocker. Lokale Nebenwirkungen treten kurz nach der Applikation in Form von Augenbrennen und Stechen auf. Weitere Nebenwirkungen sind Keratitis, konjunktivale Hyperämie, Blepharitis, trockene Augen und verschwommenes Sehen. Systemische Nebenwirkungen sind selten, bei einigen Patienten treten aber Dermatiden, Kopfschmerzen und Rhinitiden auf. Bei niereninsuffizienten Patienten wird eine Entgleisung des Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushaltes für möglich gehalten. Eine Förderung der Nierensteinbildung ist weniger wahrscheinlich. Eine spezifische Nebenwirkung der lokalen Carboanhydrasehemmer tritt häufig auf, ist jedoch harmlos: Etwa ein Viertel der menschlichen Patienten stellen nach Tropfeninstallation einen unangenehmen Geschmack fest, der vor allem beim Genuss kohlenensäurehaltiger Getränke auftritt. Man schmeckt das ansonsten schnell in Wasser und CO₂ gespaltene Bikarbonat heraus, da es zu einer Hemmung der Carboanhydrase an den Geschmackspapillen kommt. Da unsere Haustiere aber im Allgemeinen keine solchen Getränke aufnehmen, ist diese Nebenwirkung in der Veterinärmedizin zu vernachlässigen.

1%iges Brinzolamid war der zweite topische CAI, der für die humanmedizinische Glaukomtherapie auf den Markt kam (Willis et al. 2002). Der Wirkstoff ist in der Lage den Augeninnendruck bei geringerer Konzentration ebenso zu senken wie Dorzolamid. Die Applikation ist mit weniger unangenehmen Erscheinungen wie Brennen und Juckreiz verbunden. Der Unterschied in der lokalen Verträglichkeit beider Stoffe hängt möglicherweise mit deren pH-Werten und den Puffereigenschaften zusammen. Während Brinzolamid einen pH-Wert von 7,5 besitzt, hat Dorzolamid einen weitaus weniger

physiologischen Wert von 5,6. Es besteht die Möglichkeit Brinzolamid nur zweimal täglich anzuwenden, da dies denselben Effekt wie eine dreimalige Anwendung hat und mit der dreimaligen Applikation von Dorzolamid äquivalent ist.

4.2.7. Prostaglandine

Prostaglandine wurden ursprünglich als sogenannte „Irine“ aus der Iris isoliert (Pfeiffer 1998). Sie fungieren als Entzündungsmediatoren und werden bei der Iritis und Uveitis freigesetzt. Einer altbekannten Beobachtung entsprechend ist der IOD eines an Uveitis erkrankten Auges häufig niedriger als am Gegenauge. Während normalerweise über 80% des Kammerwassers über Vorderkammer, Trabekelwerk und den Schlemm-Kanal aus dem Auge heraus fließen, verstärken Prostaglandine den Abfluss des Kammerwassers über ansonsten wenig bedeutende uveosklerale Abflusswege, also durch Aderhaut und Lederhaut. Physiologisch gesehen ist eine solche Reaktion wahrscheinlich sinnvoll: Bei einer Uveitis kann der Abfluss über das Trabekelwerk infolge lokaler Entzündungsreaktionen gestört sein. Zur Senkung des IOD eignen sich synthetische Prostaglandine, die überwiegend am Prostaglandin-FP-Rezeptor angreifen. Dieser vermittelt vermutlich eher die IOD-senkende Wirkung als die Entzündungsreaktion mit einer Hyperämie und einer Störung der Blut-Kammerwasser-Schranke.

Seit den späten neunziger Jahren zeigten Studien, dass verschiedene Prostaglandine, ihre Pro-Drug Formulierungen und Analoga in der Lage sind den IOD zu reduzieren (Gelatt und MacKay 2001). $\text{PGF}_{2\alpha}$ Derivate zeigen jedoch inakzeptable Nebenwirkungen wie konjunktivale Hyperämien und okuläre Irritationen. Das $\text{PGF}_{2\alpha}$ Analogon Latanoprost wird hingegen gut vertragen und reduziert den Augeninnendruck für bis zu 24 Stunden. Dies war der Anfang einer neuen Medikamentenklasse zur Therapie des Offenwinkelglaukoms (Ravinet et al. 2003). Latanoprost (Xalatan) wurde 1996 in Amerika, Schweden, England und im Juli 1997 in Deutschland eingeführt. Es handelt sich um ein Vorläufermedikament (Pro-Drug), das bei der Hornhautpassage durch Esterasen aktiviert und somit schnell zur entsprechenden freien Säure hydrolysiert wird. Sein Hauptwirkungsmechanismus scheint die Verbesserung des uveoskleralen Abflusses zu sein. Der Mechanismus entsteht durch die Stimulation des Prostaglandinrezeptors FB im Ziliarmuskel (Toris et al. 1993). Eine Verbesserung des trabekulären Abflusses ist aber ebenfalls möglich (Goh et al. 1994). Latanoprost muss nur einmal täglich appliziert werden, die Wirksamkeit entspricht oder übertrifft diejenige des Betablockers Timolol.

Unoprostone (Rescula) ist ein schwächeres Derivat, das seit 1994 in Asien verwendet wird (Stewart et al. 1998). Seine Wirkung auf den uveoskleralen Abfluss ist jedoch geringer als die von Latanoprost.

Des Weiteren sind Travoprost und Bimatoprost kommerziell erhältlich (Gelatt und MacKay 2002). Bimatoprost hat hier eine Sonderstellung, da es nicht nur den uveoskleralen Abfluss beeinflusst, sondern auch auf den konventionellen Abfluss des Kammerwassers einwirkt. Folglich wirkt Bimatoprost durch einen dualen Mechanismus auf die Senkung des IOD, durch seine Wirkung auf den druckabhängigen und -unabhängigen Abflussweg. In einigen Studien zeigte sich Bimatoprost daher dem Latanoprost überlegen (Sonty et al. 2008).

Bei der Anwendung von Prostaglandinen treten lokale Nebenwirkungen in Form einer Hyperämie und Entzündungsreaktionen auf, dies ist möglicherweise auf eine erhöhte Permeabilität der Blut-Kammerwasser-Schranke zurückzuführen (Mclean et al. 2008).

Im Jahre 2008 untersuchten Mclean et al. die Auswirkungen von 2%igem Latanoprost auf die Blut-Kammerwasser-Schranke von gesunden Hunden. Hierzu wurden acht Tiere mittels

Fluorphotometrie untersucht. 72 Stunden nach den Basismessungen wurde je ein Auge der Hunde mit Latanoprost versetzt. Die Abnahme der Permeabilität wurde durch den Vergleich der Konzentration von Fluorescein in der vorderen Augenkammer vor und nach der Applikation von Latanoprost gemessen.

Die Fluoresceinkonzentration in der vorderen Augenkammer stieg um bis zu 49% (\pm 58%) nach der Verabreichung des Medikamentes, daraus ist ersichtlich, dass Latanoprost durchaus in der Lage ist, einen Zusammenbruch der Blut-Kammerwasser-Schranke zu bewirken. Beim disponierten Auge ist auch die Entstehung eines Makulaödems möglich (Wand et al. 1999). Latanoprost kann möglicherweise Entzündungsreaktionen des Auges hervorrufen. Prostaglandine stellen einen möglichen Weg zur Wiederkehr einer Herpes-simplex-Keratitis dar, wie sich in einigen Fällen zeigte. Man sollte also bei der Behandlung auf diese denkbare Reinfektion vorbereitet sein.

Eine ungewöhnliche Nebenwirkung der Prostaglandine ist die Braunfärbung der Regenbogenhaut bei dafür empfänglichen Menschen (Bito 1997). Am anfälligsten für eine Verfärbung sind Patienten mit haselnussbraunen, goldbraunen oder grünbraunen Augen, also Patienten mit Mischfarben. Bei Menschen mit grünbrauner und gelbbrauner Iris wurde in bis zu 50% der Fälle eine Braunfärbung der Regenbogenhaut beobachtet. Individuen mit einfarbiger Augenfarbe, zum Beispiel blau, grün oder braun sind längst nicht so häufig betroffen. Der zugrunde liegende Mechanismus der Dunkelfärbung ist eine Erhöhung der Melanogenese der anterioren Melanozyten der Iris ohne Anzeichen einer Zellproliferation. Der Anstieg des Melaningehaltes der stromalen Melanozyten ist nicht übermäßig, es gibt keine Anzeichen einer Einwanderung von Melaningranula in das Stroma, so dass Entzündungen oder sekundäre Glaukome entstehen können (Grierson et al. 2001).

Prostaglandinanaloga haben in den letzten Jahren gezeigt, dass sie den IOD signifikant senken können, sie sind derzeit in der Humanmedizin die erste Wahl in der Therapie der Hypertension (Husain et al. 2008). Da der genaue Wirkmechanismus der FP-Rezeptor-Agonisten noch nicht ganz aufgeklärt ist, beschäftigen sich die neuesten Studien damit diesen zu verstehen. In einer Studie an Ratten fand man heraus, dass die Sekretion und Aktivierung von Matrix-Metalloproteinasen (MMP) und die Freisetzung des Tumor-Nekrose-Faktors- α (TNF- α) in der Senkung der Hypertension durch FP-Agonisten eine wichtige Rolle spielen. Sie senken den Druck direkt durch die Aktivierung der MMP im Ziliarkörper, was zum Anstieg des uveoskleralen Abflusses führt und indirekt durch die Freisetzung des TNF- α im Ziliarkörper, was zu einer Aktivierung der TNF-Rezeptoren in der Uvea und dem trabekulären Netzwerk führt und somit sowohl den uveoskleralen als auch den konventionellen Abfluss beeinflusst.

4.2.8 Kalziumantagonisten

In der Humanmedizin hat sich gezeigt, dass eine systemische Applikation von Kalziumantagonisten zu einer Senkung des Augendruckes führt (Abelson et al. 1988). Der ersten Generation Kalziumantagonisten (Verapamil, Nifedipin) folgten die zerebroselektiven Kalziumantagonisten (Nimodipin, Brovincamin), die kardioselektiven (Nicardipin) und die peripheren Vasodilatoren (Felodipin, Nisoldipin).

Der Kalziumantagonist Verapamil, der topisch in einer Konzentration von 0,125 – 0,25% appliziert wird, verbessert den trabekulären Abfluss und senkte den Augen- und episkleralen Venendruck deutlich und langanhaltend ohne eine gleichzeitige Wirkung auf den systemischen Blutdruck und die Pulsfrequenz zu zeigen (Abreau et al. 1998). Langzeitbeobachtungen sind aber nötig, um die Verbesserung der Netzhautdurchblutung über eine größere Zeitdauer zu bestätigen. Kalziumantagonisten wie Flunarizin senken den intraokulären Druck und verbessern die Durchblutung des Auges. Darüber hinaus wirken sie

direkt auf den intrazellulären Kalziumstoffwechsel, woraus sich ein neuroprotektiver Effekt ergibt. Bei systemischer Gabe zeigen sich Nebenwirkungen in Form von Kopfschmerzen, Gesichtsrötungen, peripheren Ödemen, Herzklopfen, Bradykardien und einer Senkung der Herzkontraktilität. Eine topische Applikation ist daher vorzuziehen, besonders bei Patienten mit gleichzeitigen kardiovaskulären Erkrankungen.

4.3 Vergleich der Wirksamkeit verschiedener Glaukomatosa anhand wissenschaftlicher Studien

Im folgenden Teil werden die verschiedenen Glaukomatosa hinsichtlich ihrer Wirkung auf den intraokulären Druck von Hunden und Katzen anhand verschiedener Veröffentlichungen beschrieben. Hierbei wird zwischen normotensiven und glaukomatösen Tieren unterschieden. Veröffentlichungen, die sich lediglich mit osmotisch wirksamen Substanzen oder humanmedizinischen Studien beschäftigen wurden hierbei nicht beachtet.

4.3.1 Pilocarpin

Wirkung von topisch appliziertem 2,0%igem Pilocarpin auf den Intraokular-druck am gesunden Auge der Katze

Wilkie und Latimer (1991, a) prüften 2%iges Pilocarpin in einer klinischen Studie hinsichtlich seiner Wirksamkeit. Hierzu wurde jeweils in ein Auge der 10 klinisch gesunden Tiere einmal täglich 2%iges Pilocarpin appliziert. Das kontralaterale Auge diente zur Kontrolle. Der IOD wurde mehrmals an beiden Augen gemessen. Die 2%ige Konzentration wurde gewählt, da sie sowohl beim gesunden als auch beim glaukomatösen Hund die größte Drucksenkung erzielte (Gwin et al. 1977). Der normale IOD lag im Mittel bei 17,1 mmHg.

Nach der Medikation konnte sowohl im behandelten als auch im unbehandelten Auge eine Reduzierung des Augeninnendruckes nachgewiesen werden (Wilkie und Latimer 1991, a). Die durchschnittliche Drucksenkung des behandelten Auges lag bei der Katze zwischen 15,2% (2,6 mmHg)-30,4% (5,2 mmHg). Der maximale Effekt wurde 2 - 6 Stunden nach der Applikation erreicht. Ähnliche Ergebnisse stellten sich bei den Hunden ein: Die maximale Senkung betrug 34% und der größte Effekt wurde 1 - 4 Stunden nach der Applikation erreicht (Gwin et al. 1977).

Pilocarpin führte sowohl bei Hunden (Glenwood et al. 1993) als auch bei Katzen (Wilkie und Latimer 1991, a) zu einer beidseitigen Miosis.

Der intraokuläre Druck der Katze scheint dem Muster einer 12-stündigen Periode zu folgen. Dieses Muster verläuft im Vergleich zum Menschen zeitlich entgegengesetzt, mit einem Minimum am Morgen und einer Druckerhöhung über den Tag bis in den Abend. Diese Reversion kann durch das nachtaktive Verhalten der Katze erklärt werden. Pilocarpin senkte in dieser Studie den Druck sowohl an den behandelten als auch an den unbehandelten Augen. Dieser kontralaterale Effekt scheint das Resultat einer systemischen Aufnahme des Stoffes und des damit verbundenen Cross-over- Effektes zu sein.

Dieser Effekt ließ sich auch in verschiedenen Studien am Hund nachweisen. Eine einmalige Gabe von Pilocarpin führt durch einen Anstieg des Kammerwasser-abflusses über den iridokornealen Winkel zu einer Hypotonie, die bis zu 12 Stunden anhält. Pilocarpin setzt hier direkt an der längsgestreiften Muskulatur des Ziliarkörpers an und führt somit zu dessen Kontraktion. Bei Katzen wird dieser Muskel durch adrenerge und cholinerge Fasern innerviert. Beide Fasern führen bei einer Stimulation zu einer Kontraktion und somit zur im

Experiment beobachteten Miosis. Der Effekt des topisch applizierten Pilocarpins ist bei Hunden und Katzen äquivalent.

Beeinflussung der Permeabilität der Blut-Kammerwasser-Schranke durch topisch appliziertes Pilocarpin

Beim Menschen wurde nachgewiesen, dass topisch appliziertes Pilocarpin zu einer maximalen Erhöhung der totalen Proteinkonzentration von bis zu 10 mg/ dl im Kammerwasser führt (Stocker 1947). Es wurde daher angenommen, dass das Medikament auch zum Glaukom führen oder bereits vorhandene Schäden potenzieren könnte.

1994 versuchte Krohne diesen Effekt auch beim Hund nachzuweisen. In der Studie wurde die Proteinkonzentration mit einem Laser gemessen. Die größten Unterschiede zum gesunden Auge ergaben sich 7 Stunden nach einer Medikation von 167pc/ ms

(pc = photon count) im behandelten Auge, verglichen mit 3.7pc/ ms im unbehandelten Auge. Rechnet man diesen Faktor auf die Einheit der humanmedizinischen Studie um, so erhält man einen Wert von 504 mg/ dl. Man kann deshalb davon ausgehen, dass topisch appliziertes Pilocarpin beim Hund einen weitaus höheren Einfluss auf die Permeabilität der Blut-Kammerwasser-Schranke besitzt als beim Menschen. Ein direkter Vergleich der beiden Studien ist jedoch nicht möglich, da die Konzentration in der humanmedizinischen Studie nach einmaliger Gabe von Pilocarpin (Mori et al. 1992) gemessen wurde und in der veterinärmedizinischen Studie nach zweimaliger Gabe. Der Mechanismus der Permeabilitätssteigerung ist nicht vollständig geklärt. Eine mögliche Erklärung ist, dass kleinste Beschädigungen der Gefäße und des Epithels zu einem stromalen Ödem führen.

Wie in früheren Studien stellte sich bei allen behandelten Hunden eine Miosis an beiden Augen ein (Smith et al.1994). Einige der Tiere zeigten konjunktivale Rötungen und einen Blepharospasmus. Diese Reaktionen hielten teilweise bis zur Beendigung der Studie an. Die erhöhte Proteinkonzentration hielt 48 Stunden an und verschwand dann trotz weiterer Medikation. Ein totaler Zusammenbruch der Blut-Kammerwasser-Schranke nach mehr als 48 Stunden scheint nicht klinisch relevant zu sein.

4.3.2 Adrenalin (Epinephrin)

Wirkung von topischem Adrenalin auf die Kammerwasserdynamik

Für die Aufrechterhaltung des Intraokulardruckes sind vier Komponenten verantwortlich: Kammerwasserbildung, Kammerwasserdruck, trabekulärer und uveoskleraler Abfluss (Hayashi et al. 1993). 1999 untersuchten Wang et al. alle vier Komponenten in einer Studie, um die Auswirkungen von topisch appliziertem Adrenalin auf das Kammerwasser der Katze zu evaluieren.

Die zweimalige Applikation von Adrenalin über 7 Tage führte zu einer mittleren Senkung des IOD von 6,9 mmHg im behandelten und 5,9 mmHg im unbehandelten Auge der Tiere. Die maximale Senkung fand 4-5 Stunden nach der Medikation statt.

Die Kammerwasserproduktion war unter Gabe von Adrenalin deutlich reduziert und betrug im Mittel 23% weniger als vor Beginn der Medikation. Verglichen mit dem Ausgangswert stieg der trabekuläre Abfluss durch die Behandlung um bis zu 0,15 µl/ Minute. Dies entspricht einer Steigerung von 38-60% des Grundwertes. Die topische Applikation des Adrenalins hatte jedoch keine signifikante Auswirkung auf den uveoskleralen Abfluss.

4.3.3. Apraclonidin

Auswirkung von 0,5%igem Apraclonidin auf den intraokulären Druck, die Pupillargröße und die Herzfrequenz des gesunden Hundes

Apraclonidin wird in der Humanmedizin zur postoperativen Behandlung eines Glaukoms eingesetzt (Miller et al. 1996), da es den Druck zuverlässig senkt und nur wenig kardiovaskuläre Nebenwirkungen hervorruft.

1996 untersuchten Miller et al., ob sich Apraclonidin auch in der Veterinärmedizin anwenden lässt. Den Versuchshunden wurde über einen Zeitraum von 2 Tagen einmal täglich 60 µl 0,5%iges Apraclonidin appliziert.

Die Herzfrequenz blieb bei fünf Tieren den gesamten Zeitraum über unverändert. Vier Tiere zeigten jedoch 2 Stunden nach Medikation einen Abfall der Herzfrequenz von 9 - 19,5%.

Die Applikation von Apraclonidin führte bei allen Tieren bis zu 8 Stunden nach der Gabe des Medikamentes zu einer deutlichen Mydriasis des behandelten Auges. Die Pupillargröße des unbehandelten Auges blieb über die gesamte Dauer konstant.

Im Vergleich zum unbehandelten Auge stellte sich eine maximale Senkung des IOD 6 -8 Stunden nach der Anwendung von Apraclonidin ein. Die maximale Senkung betrug 3,0 mmHg (16%). Verglichen mit leichten tagesabhängigen Schwankungen wich der gemessene Wert jedoch kaum von den vor der Studie gemessenen Grundwerten ab. Lediglich am zweiten Tag der Studie schien eine deutliche Varianz zwischen dem behandelten und dem unbehandelten Auge zu bestehen.

Der prominenteste Effekt des Apraclonidins beim Hund waren blasse Konjunktiven und eine signifikante Mydriasis. Der Mechanismus der eine Mydriasis beim Hund hervorruft ist unklar. Es ist bekannt, dass der Irismuskel beim Hund durch adrenerge und cholinerge Fasern innerviert wird und das präsynaptische α^2 -Rezeptoren ein physiologisches negatives Feedback an den noradrenergen Nervenendigungen bewirken. Des Weiteren ist bekannt, dass der canine Irissphinktermuskel durch α^2 -Adrenorezeptoren inhibiert und der Dilator durch α^1 -Adrenorezeptoren stimuliert wird. Apraclonidin ist in erster Linie ein α^2 -Agonist, dennoch verfügt es über eine gewisse α^1 -Aktivität. Die Mydriasis ist also möglicherweise das Ergebnis einer Medikamenteninteraktion an den präsynaptischen, inhibitorischen α^2 -Rezeptoren des Irissphinktermuskels oder einer Stimulation des Dilators.

Auswirkung von 0,5%igem Apraclonidin auf den intraokulären Druck, die Pupillargröße und die Herzfrequenz der gesunden Katze

Miller und Rhaesa untersuchten im selben Jahr die Auswirkungen von Apraclonidin bei der Katze. Der Versuchsaufbau entsprach dem der Hunde, allerdings wurden die Katzen nur mit 30 µl 0,5%igem Apraclonidin behandelt.

Die topische Applikation führte bei allen untersuchten Tieren am zweiten Tag zu einer Minderung der Herzfrequenz um bis zu 11,8%. Der Effekt trat 3 Stunden nach der Medikation ein.

Am ersten Tag der Untersuchung wurden keine signifikanten Druckunterschiede in beiden Augen gemessen. Eine maximale Senkung des IOD von 4.8 mmHg (24%) zeigte sich erst am zweiten Tag 6 Stunden nach der Applikation.

Die Gabe von Apraclonidin erzeugte bei allen Patienten eine Miosis des behandelten Auges. Das unbehandelte Auge zeigte keine Veränderung der Pupillargröße.

1- 2 Stunden nach der topischen Applikation begannen alle Tiere zu Speicheln und sich die Lippen zu schlecken. Acht von neun Tieren erbrachen sich teilweise mehrfach in der ersten Stunde. Bei einigen Katzen hielt dies bis 6 Stunden an. Apraclonidin führt bei der Katze nach der Absorption zu deutlichen Nebenwirkungen. Das Erbrechen scheint durch eine Stimulation der α^2 -Adrenorezeptoren der Chemorezeptor-Triggerzone ausgelöst zu werden, ein Effekt der auch bei anderen α^2 - Agonisten wie Xylazin, Medetomidin und Clonidin beobachtet wurde (Colby et al. 1981, Jin et al. 1991, Lang und Sarna 1992). Die systemische Absorption scheint bei der Katze eine führende Rolle hinsichtlich der Toxizität des Medikamentes zu spielen. Auch bei Hunden wurde von Erbrechen und einem Abfall der Herzfrequenz berichtet, allerdings erst nach Gabe von 100 μ l.

Im Gegensatz zu Hunden zeigten alle Katzen eine deutliche und lang anhaltende Miosis, welche möglicherweise durch eine Stimulation von vermeintlich inhibitorischen α^2 -Adrenorezeptoren der autonomen Nerven des Irisdilator Muskels hervorgerufen wird. Der genaue Mechanismus ist jedoch ungeklärt.

Im Gegensatz zum einseitigen miotischen Effekt führte Apraclonidin zu einer Senkung des IOD an beiden Augen. Man nimmt an, dass dieses Phänomen auch bei der Katze, durch zentrale Effekte an den Imidazolin Rezeptoren ausgelöst wird (Kharlamb et al. 1992).

4.3.4 Brimonidin

Wirkung von 0,2%igem Brimonidin auf das glaukomatöse Auge des Hundes

Gelatt und MacKay (2002) führten eine Studie an Beaglen mit einem primärem Offenwinkelglaukom durch, um die Wirksamkeit von 0,2%igen Brimonidin beim Hund zu prüfen.

Die einmal tägliche Gabe von Brimonidin führte zu keiner deutlichen Veränderung des IOD. Eine einmalige Applikation genügte aber eine Miosis des behandelten Auges hervorzurufen und eine geringe Absenkung der Herzfrequenz der Probanden zu bewirken.

Bei zweimal täglicher Applikation stellte sich 5 Stunden nach der Medikation eine maximale Drucksenkung von $8,0 \pm 2,2$ mmHg ein. Die Wirkung auf die Pupillargröße der Tiere änderte sich durch die zweimalige Gabe des Medikamentes nicht. Die Herzfrequenz senkte sich nur nach der ersten Gabe deutlich (12%), nach der zweiten Gabe fand keine weitere Frequenzabnahme statt.

Die dreimal tägliche Applikation führte zu einer maximalen Drucksenkung von $9,8 \pm 2,3$ mmHg. Brimonidin führte zu einer Miosis des behandelten Auges, die bis zum nächsten Morgen anhielt. Bereits nach der ersten Gabe kam es zu einer Bradykardie um bis zu 18% des Ausgangswertes, welche bis zur letzten Messung des darauf folgenden Tages persistierte. Auffällig war, dass fünf Hunde scheinbar mehr auf das Medikament ansprachen als die anderen Hunde. Diese Tiere wurden in einer separaten Studie nochmals untersucht. Bereits bei zweimaliger Gabe von Brimonidin zeigten sich deutlich signifikantere Veränderungen des Druckes von $11,4 \pm 2,9$ mmHg. Nach dreifacher Medikation stellte sich eine Senkung von $11,5 \pm 4,3$ mmHg ein (Abb. 2). Die Pupillargröße und Herzfrequenz zeigten im Vergleich zu den anderen Tieren keine erheblichen Abweichungen.

In der darauf folgenden 5-tägigen Studie wurde mit einer zweimaligen Applikation des Medikamentes begonnen. Dies führte zu einer Drucksenkung des behandelten Auges von maximal $5,7 \pm 1,3$ mmHg. Die fünf empfindlicheren Tiere wurden ebenfalls ein weiteres Mal

untersucht. Es stellte sich bei diesen Tieren eine maximale Senkung des IOD von $13,6 \pm 1,8$ mmHg ein. Die Pupillargröße und Herzfrequenz zeigten über die gesamten 5 Tage dieselben Veränderungen wie in der Einzel-Dosis-Studie.

Eine dreimalige Applikation von Brimonidin erzeugte keine größere Drucksenkung als die zweimalige Gabe. Die Senkung lag bei maximal $3,9 \pm 2,1$ mmHg. Auch die empfindlicheren Tiere sprachen nicht stärker auf eine dreimalige Applikation an und zeigten einen maximalen Effekt der Senkung von $2,4 \pm 2,7$ mmHg.

Im Gegensatz zu Katzen, bei denen 0,5%iges Brimonidin bereits zu Übelkeit, Durchfall, vermehrtem Speichelfluss und Sedation führte (Miller et al. 1996), zeigten sich keine Nebenwirkungen bei den untersuchten Hunden.

Brimonidin ist ein hochselektiver α^2 -Agonist, der 28-mal selektiver als Apraclonidin und 10-mal selektiver als Clonidin ist. Durch seine höhere oxidative Stabilität ruft es weniger allergische Reaktionen hervor als beispielsweise Apraclonidin, bei dessen Anwendung Allergien ein großes Problem darstellen. Die Senkung des IOD erfolgt über eine Senkung der Kammerwasserproduktion, gleichzeitig verbessert sich der uveosklerale Abfluss. Brimonidin zeigt außerdem eine gewisse neuroprotektive Wirkung auf den Nervus opticus und die retinalen Ganglienzellen.

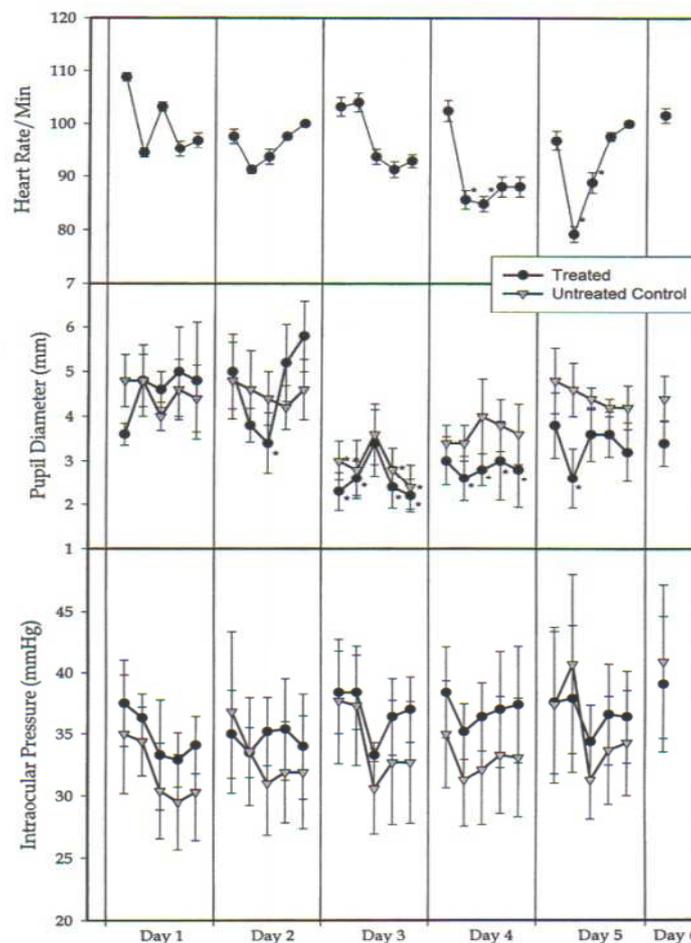


Abb. 2: Multiple-Dosis-Studie mit dreimaliger unilateraler topischer Applikation von Brimonidin an fünf glaukomatösen Beaglen (Gelatt und MacKay 2002).

4.3.5. Dorzolamid

Auswirkungen einer zweimaligen Applikation von 2%igem Dorzolamid auf den Augeninnendruck der gesunden Katze

Rainbow und Dziezyc untersuchten im Jahr 2003 die Wirkung von Dorzolamid am gesunden Auge der Katze. Hierzu wurden acht Katzen in drei Phasen tonometrisch untersucht. In der klinisch relevanten Phase 2 wurde der IOD alle 3 Stunden über 5 Tage gemessen. Die Tiere bekamen in dieser Phase je einen Tropfen 2%iges Dorzolamid morgens und abends in beide Augen appliziert. Die dritte Phase wurde zur Kontrolle des IOD ohne Medikation durchgeführt.

Der mittlere IOD lag in der klinischen Phase bei $10,3 \pm 1,6$ mmHg und in der Kontrollphase bei $12,6 \pm 2,1$ mmHg. Die Senkung des IODs war jedoch nicht über die gesamte Phase konstant, nach 30 und 75 Stunden stellte sich keine signifikante Drucksenkung ein. Nach 27 Stunden war der IOD sogar höher als in der Kontrollgruppe (Abb.3).

Aus der Humanmedizin sind Nebenwirkungen wie Brennen, Jucken, Keratitis oder Konjunktivitis bekannt (Starita et al. 1990). Derartige Nebenwirkungen stellten sich bei den untersuchten Tieren nicht ein.

In den ersten 3 Tagen der Studie schien es eine zeitliche Abhängigkeit der maximalen Drucksenkung zu geben. Ab dem vierten Tag zeigten sich keine Tagesschwankungen mehr. Dies lässt die Schlussfolgerung zu, dass Dorzolamid zu diesem Zeitpunkt eine steady-state Konzentration im Kammerwasser erreicht hatte. Möglicherweise kann diese Konzentration durch eine dreimalige Applikation des Medikamentes bereits früher erreicht werden.

Die häufige Applikation von Lokalanästhetika führte während der Studie möglicherweise zu einer Unterbrechung des Tränenfilms und zu Veränderungen des Kornealepithels, was eine gestörte Absorption von Dorzolamid bewirkte.

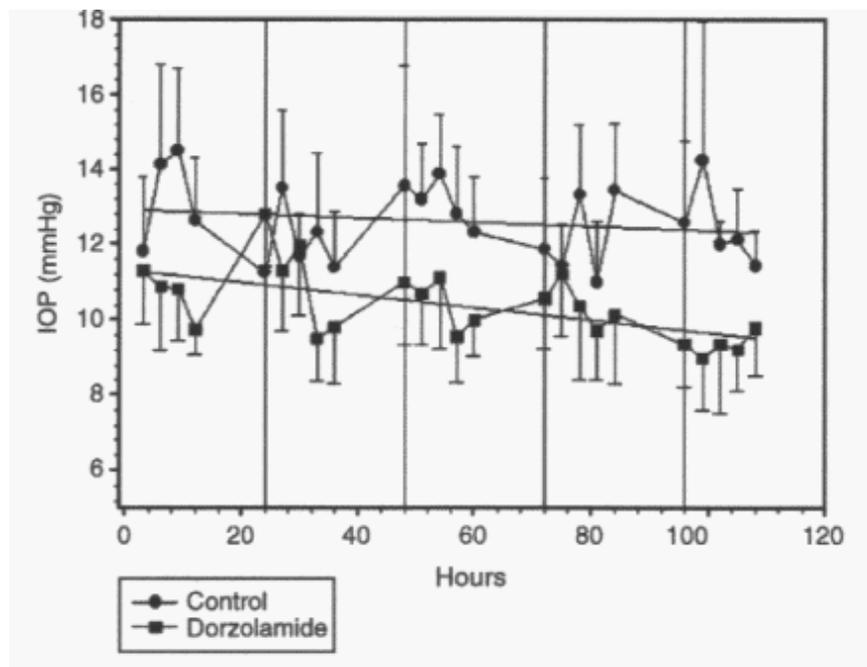


Abb. 3: Effekt von 2%igem Dorzolamid auf den IOD der Katze nach zweimal täglicher Applikation (Rainbow und Dziezyc 2003)

Effekt von topisch appliziertem 2%igem Dorzolamid auf den Augeninnendruck und die Kammerwasserproduktion von klinisch gesunden Hunden

Zur Evaluierung von 2%igem Dorzolamid untersuchten Cawrse et al. (2001) fünfzehn gesunde Beagles. Es wurden Einzel- und Mehrfachstudien an den Tieren durchgeführt. Jeweils zehn der Hunde bekamen 2%iges Dorzolamid in beide Augen, den anderen fünf wurde ein Tränenersatzpräparat appliziert. In der Einzel-Dosis-Studie wurde den Tieren einmalig 50 µl appliziert und der Augeninnendruck danach siebenmal gemessen. Die Mehrfachstudie erstreckte sich über 5 Tage, an denen den Hunden dreimal täglich Dorzolamid appliziert wurde. Diese Studie umfasste täglich vier Messungen des IOD.

Die Messungen der Einzel-Dosis-Studie zeigten 30 Minuten bis 6 Stunden nach der Medikation eine maximale Drucksenkung von bis zu 3,1 mmHg (18,2%). Nach 11 Stunden kehrte der Druck zum Ausgangswert zurück.

In der Mehrfachstudie traten 3 Stunden nach der Applikation Drucksenkungen bis zu 4,1 mmHg (24,3%) auf.

Die Kammerwasserproduktion der Dorzolamidgruppe zeigte eine deutliche Verminderung von 5,9 auf 3,4 µl/ min (43%). Eine Änderung der Kammerwasserproduktion konnte in der Kontrollgruppe nicht beobachtet werden.

Dorzolamid scheint von Hunden gut toleriert zu werden, Nebenwirkungen konnten zu keiner Zeit der Medikation festgestellt werden.

4.3.6 Carboanhydrasehemmer MK-927

Wirkung des Carboanhydrasehemmers MK-927 auf das gesunde und das glaukomatöse Auge des Hundes

Bereits 1991 untersuchten King et al. den damals neu auf den Markt gebrachten, topisch zu applizierenden Carboanhydrasehemmer MK-927. Die Studie wurde an sechs gesunden und fünf glaukomatösen Hunden durchgeführt. Zunächst erfolgte eine Einzel-Dosis-Studie, in der sechs verschiedene Konzentrationen (0,1; 0,2; 0,5; 1; 2 und 4%ige Lösungen) des Stoffes und 0,5%ige Methylcellulose untersucht wurden. Den Tieren wurden je 50 µl der zu untersuchenden Lösungen in das eine und eine 0,5%ige Methylcellulose-Lösung in das andere Auge appliziert. Der IOD wurde im Anschluss stündlich gemessen.

Bei geringer Konzentration (0,1 - 1%ig) stellte sich weder bei den gesunden noch bei den glaukomatösen Hunden ein Effekt auf den Augeninnendruck ein. Auch bei 2 - 4%iger Konzentration zeigte sich bei den gesunden Tieren keine signifikante Veränderung zum Ausgangswert. Die 2%ige Lösung führte bei den erkrankten Tieren hingegen innerhalb der ersten Stunde nach Applikation zu einer Senkung des IOD. Der maximale Effekt, eine Senkung von 5 mmHg wurde 6 Stunden nach der Medikation erreicht. Nach 8 Stunden war der Augeninnendruck im Mittel noch reduziert. Bei der 4%igen Lösung stellte sich während der ersten Stunde nach der Applikation ebenfalls eine Drucksenkung ein. 1-2 Stunden nach der Verabreichung zeigte sich eine maximale Senkung von 5 mmHg. In dieser Konzentration reduzierte das Präparat den Druck für 3 Stunden.

Das 2%ige Präparat wurde zur weiteren Evaluierung in einer Mehrfachstudie 5 Tage lang zweimal täglich in ein Auge appliziert. Es wurden jeweils 50 µl verabreicht. Das andere Auge wurde mit der Methylcellulose-Lösung behandelt. Der Augeninnendruck wurde stündlich gemessen. Bei den gesunden Hunden stellte sich am Tag 4 der Studie eine Senkung des Druckes mit einem Maximum von 4 mmHg ein. Die Werte kehrten allerdings schnell zum Ausgangswert zurück.

Die Behandlung der glaukomatösen Tiere erzeugte am vierten Tag eine Senkung des IOD um bis zu 9 mmHg. Bei diesen Hunden zeigte sich auch ein Kollateraleffekt des unbehandelten Auges, dessen IOD im Mittel um 5 mmHg sank. Dieser Kollateraleffekt konnte bei den gesunden Tieren nicht festgestellt werden.

Es wurde berichtet, dass der hypotone Effekt von MK-927 das Resultat einer direkten lokalen Wirkung ist und nicht auf eine systemische Absorption zurückzuführen ist (Sugrue et al. 1990). Da jedoch auch das unbehandelte Auge eine Senkung des IOD zeigte, muss das Medikament zumindest teilweise systemisch aufgenommen worden sein und zu einer ausreichenden Konzentration im Blut geführt haben. Lokale oder systemische Nebenwirkungen, die sich auf diese Konzentration zurückführen lassen konnten jedoch in dieser Studie nicht beobachtet werden.

4.3.7 Brinzolamid

Auswirkungen von 1%igem Brinzolamid am Auge der gesunden Katze nach topischer Applikation

Im Jahr 2003 untersuchten Gray et al. die Auswirkungen von 1%igem Brinzolamid auf das gesunde Auge der Katze. Hierzu wurde den 12 Katzen über einen Zeitraum von 6 Tagen zweimal täglich Brinzolamid in ein Auge appliziert. Das andere Auge wurde mit einer Placebolösung behandelt. Daraufhin wurden intraokulärer Druck, Pupillargröße und Konjunktiven zu vier verschiedenen Zeitpunkten untersucht.

Die Messungen ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen den mit Brinzolamid behandelten Augen und denen, die mit Placebo behandelt wurden. Während der gesamten Studiendauer lag der IOD im Mittel sowohl bei den behandelten Augen mit $15,2 \pm 2,84$ mmHg als auch bei den unbehandelten mit $15,59 \pm 2,64$ mmHg im Normbereich. Die Pupillargröße zeigte ebenfalls in beiden Augen keine wesentlichen Unterschiede. Eine konjunktivale Hyperämie konnte zu keinem Zeitpunkt der Studie festgestellt werden.

Brinzolamid wurde für diese Studie ausgewählt, da es einen größeren Effekt auf die Senkung des IOD bei Menschen (Ingram und Brubaker 1999, Silver 1998) und Hunden (Whelan et al. 1999) zeigte als Dorzolamid. Zusätzlich war entscheidend, dass Brinzolamid lediglich alle 12 Stunden appliziert werden muss und das bei dem Präparat weniger Nebenwirkungen auftreten. Bei der normotensiven Katze zeigte die Kurzzeitbehandlung im 12-stündigen Intervall jedoch keine signifikanten Veränderungen des Intraokulardruckes. Die 1%ige Konzentration ist die einzig kommerziell erhältliche Konzentration von Brinzolamid. Möglicherweise könnten höhere Konzentrationen den gewünschten Effekt erzielen.

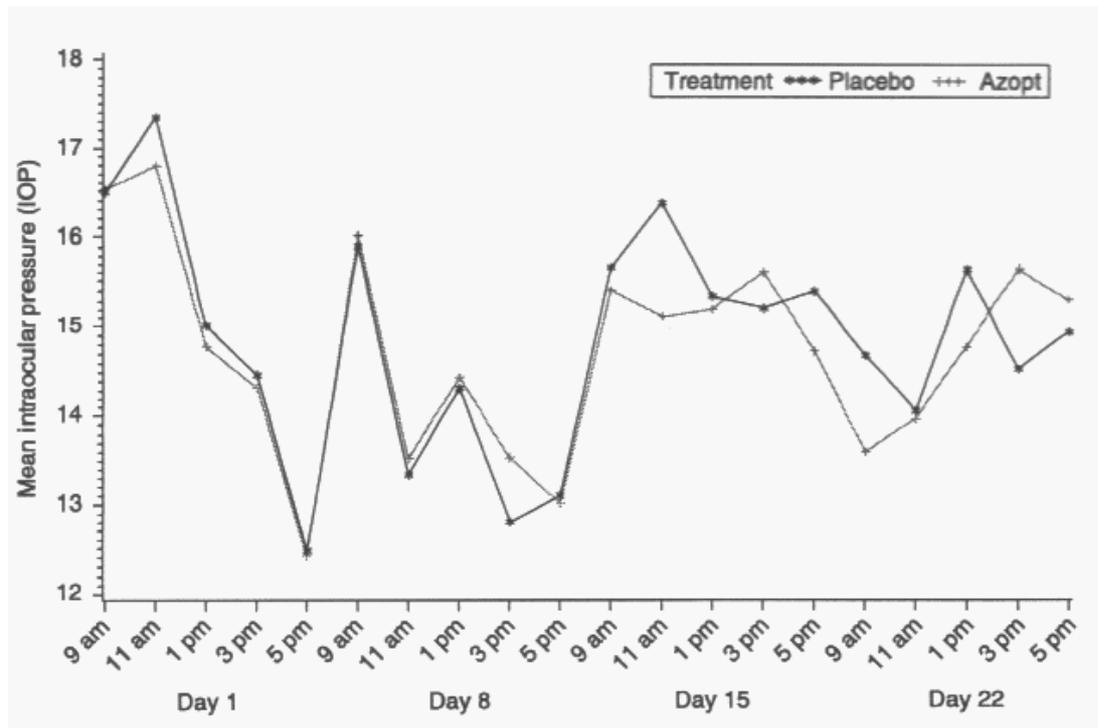


Abb. 4: Mittlerer IOD bei zwölf gesunden Katzen nach zweimal täglicher Applikation von 1%igem Brinzolamid (Gray et al. 2003).

4.3.8. Methazolamid

Auswirkungen von oral appliziertem Methazolamid auf den Augeninnendruck von klinisch gesunden Hunden

Auch wenn mittlerweile zahlreiche lokale Carboanhydrasehemmer in der Veterinärmedizin zur Verfügung stehen, sollte man die systemischen CAI nicht außer Acht lassen. So untersuchten Skorobohach et al. 2003 die Auswirkung von oral appliziertem Methazolamid auf den IOD von gesunden Hunden. Für ihre Studie wurden 25 erwachsenen Beagles mittels Applanationstonometrie untersucht. Die Tiere wurden in drei Gruppen eingeteilt: Gruppe 1 erhielt jeweils morgens 25 mg Methazolamid, Gruppe 2 50 mg Methazolamid und Gruppe 3 diente als Kontrollgruppe.

Ab dem dritten Tag wurde den Tieren dreimal täglich die oben angegebene Menge Methazolamid verabreicht in somit die Multiple-Dosis-Studie angefangen. Der IOD wurde jeweils um 10 Uhr morgens, 1 Uhr mittags und 18 und 21 Uhr abends gemessen.

Der intraokuläre Druck variierte über den Tag, mit den höchsten Druckverhältnissen am Morgen. In der Einzel-Dosis-Studie sank der IOD der Gruppe 1 deutlich bei der morgendlichen Messung. Bei der Messung um 18 Uhr zeigte sich hingegen ein deutlicher Anstieg im Vergleich zu den Basiswerten. Ähnlich stellten sich die Ergebnisse der Tiere in der Gruppe 2 dar, mit dem Unterschied, dass der IOD erst bei der Messung um 21 Uhr signifikant erhöht war. Während der Multiple-Dosis-Studie zeigten sich die gleichen Ergebnisse in beiden Gruppen, der IOD sank am Morgen, kehrte jedoch am Abend zu den Basiswerten zurück oder überstieg diese sogar. Die größte Senkung des IOD erfolgte in der Einzel-Dosis-Studie der Gruppe 2 mit Werten von maximal 21% im Vergleich zum Ausgangswert. Zu unerwünschten Wirkungen wurden in dieser Studie keine Angaben gemacht.

4.3.9 Timolol

Wirkung von lokal appliziertem Timololmaleat auf den Augeninnendruck und die Pupillargröße des Hundes

In der 1991 durchgeführten Studie von Wilkie und Latimer wurde die Auswirkung einer einmaligen Gabe von Timololmaleat auf den IOD und die Pupillargröße von 11 gesunden Hunden untersucht. Den Tieren wurde einmalig ein Tropfen Timolol in ein Auge appliziert, das andere Auge wurde nicht behandelt und diente zur Kontrolle. Der IOD und die Pupillargröße wurden daraufhin neunmal gemessen.

Timolol führte zu einer Senkung des Augeninnendrucks von durchschnittlich 2,5 mmHg, mit einem Maximum von 3,7 mmHg 2 - 4 Stunden nach Applikation des Präparates. Das unbehandelte Auge zeigte bis zu 6 Stunden nach der Behandlung ebenfalls eine Drucksenkung des kontralateralen Auges von 1,4 mmHg.

Die Pupillargröße des behandelten Auges zeigte eine ½ Stunde nach der Verabreichung eine deutliche Miosis. Eine maximale Reduktion von 4,3 mm trat 6 Stunden später auf. Das kontralaterale Auge zeigte ebenfalls eine Reduktion von 1,2 mm. Die Miosis blieb in beiden Augen bis zum Abschluss der Studie bestehen.

Eine gleichzeitige Drucksenkung sowohl des behandelten als auch des unbehandelten Auges lässt sich auf eine systemische Aufnahme des Stoffes und den damit verbundenen Cross-over-Effekt zurückführen. Dieser Effekt wurde bereits in mehreren Studien beschrieben, in denen lokal appliziertes Timolol bei Mensch (Opremcak und Weber 1985) und Hund (Svec und Strosberg 1986) untersucht wurde. Eine maximale Reduktion des IOD stellte sich 4 - 6 Stunden nach der Medikation ein. Der IOD tendierte jedoch dazu rasch zu seinem Ausgangswert zurückzukehren. Dies lässt sich durch eine mögliche Abnahme der Fähigkeit von Timolol die β -adrenergen Nervenendigungen zu blockieren erklären oder scheint auf die tageszeitlichen Schwankungen des Augeninnendruckes zurückzuführen zu sein. Beim Menschen erzielte Timolol die größten Erfolge am wachen Patienten, wohingegen es keinen Effekt beim schlafenden Probanden zeigte (Topper und Brubaker 1985).

Beim Menschen waren keine Veränderung des Pupillardiameters zu beobachten, bei den untersuchten Hunden bestand hingegen eine beidseitige Miosis. Timolol hat nur antagonistische Eigenschaften, dies deutet darauf hin, dass β -adrenerge Fasern möglicherweise den Irissphinktermuskel inhibieren oder aber, dass α -adrenerge Fasern eben diesen stimulieren. Frühere Studien zeigten bereits eine adrenerge und cholinerge Versorgung der caninen Irismuskulatur (Yoshitomi und Ito 1986). β -adrenerge Fasern führen zu einer Hemmung des Sphinkter- und Dilatatormuskels, α^1 -adrenerge Fasern zu einer Erregung und α^2 -adrenerge Fasern zu einer Hemmung des Sphinkters. Die vorherrschenden Fasern sind jedoch β -adrenerg und eine Stimulation führt zu einer Erschlaffung des Sphinktermuskels (van Alphen et al. 1965, Schaepi und Koella 1964). Die beobachtete Miosis ist also nicht ungewöhnlich hinsichtlich der hemmenden Eigenschaft der β -adrenergen Fasern der caninen Irissphinktermuskulatur. Eine ähnlich angelegte Studie zeigte ähnliche Effekte von lokal appliziertem Timolol auf die Iris der Katze (Wilkie und Latimer 1991).

15 Jahre später untersuchten Takiyama et al. eine neuartige Gel-Formulierung des Timolols. In der 2006 veröffentlichten Studie wurde die Wirkung des Gels auf den IOD, die Pupillargröße und den Blutdruck von gesunden Hunden getestet. Hierzu wurde das Präparat einmal täglich sechs Beaglen appliziert und die Parameter gemessen. Der hypotensive Effekt hielt bis zu 24 Stunden an. Der intraokuläre Druck sank im Mittel um 5,3 mmHG. Im Gegensatz zu Timolol als Tropfen-Formulierung zeigte das Gel keine signifikanten Einwirkungen auf die Pupillargröße oder den Blutdruck der Tiere. Das Präparat zeigte somit

nicht nur eine deutlichere Drucksenkung, sondern auch geringere Nebenwirkungen als die bisher genutzten Formulierungen des Timolols.

Wirkung von lokal appliziertem Timololmaleat auf den Augeninnendruck und die Pupillargröße der Katze

Wilkie und Latimer führten 1991 eine Studie durch, in der sie die Wirkung von Timololmaleat auf den Augeninnendruck und die Pupillargröße der Katze prüften. Dazu untersuchten sie zehn gesunde Katzen nach einmaliger Applikation von Timolol in ein Auge. Das andere Auge wurde nicht behandelt und diente ihnen zur Kontrolle.

Die Behandlung mit Timolol erzeugte 6 - 12 Stunden nach Applikation eine Drucksenkung von im Mittel 4,14 mmHg im behandelten und 2,85 mmHg im unbehandelten Auge. Alle Katzen zeigten 30 Minuten nach der Applikation eine deutliche Miosis des behandelten Auges bis zu 3,92 mm. Die Miosis hielt bis zu 7 Tage nach Abschluss der Studie an (Abb.5). Dieser Effekt konnte an den unbehandelten Augen nicht beobachtet werden. Auch hier ist der beidseitige Effekt des Timolols auf die systemische Absorption zurückzuführen. Im Gegensatz zu den Hunden zeigte sich bei den Katzen jedoch nur eine einseitige Miosis, die ebenfalls auf dem Prinzip der β -adrenergen Versorgung beruht.

Der im Vergleich zu den untersuchten Hunden eher späte Effekt des Timolols nach 6 - 12 Stunden korreliert möglicherweise mit den entgegengesetzten Druck-verhältnissen der Katze über den Tag, mit dem geringsten Druck am Morgen und dem höchsten am Abend sowie dem damit verbundenen Anstieg der adrenergen Aktivität.

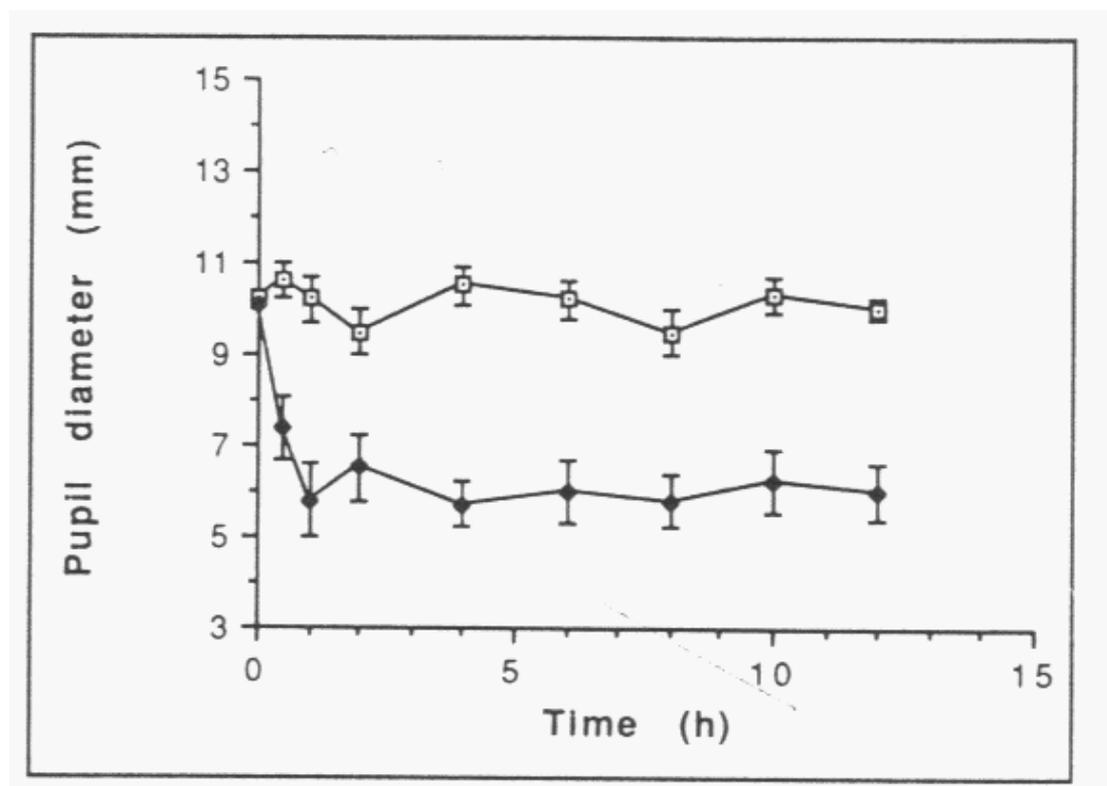


Abb. 5: Mittlerer Pupillardurchmesser von Katzenaugen vor (leeres Feld) und nach (ausgefülltes Feld) der Behandlung mit Timolol (Wilkie und Latimer 1991).

4.3.10 Nipradilol

Auswirkung von topisch appliziertem 0,25%igem Nipradilol auf den intraokulären Druck, den Blutdruck und die Pulsfrequenz beim Hund

Nipradilol ist ein α^1 - und nicht selektiver β -Blocker, der wesentlich geringere systemische Nebenwirkungen als beispielsweise Timolol aufweist und weitestgehend in der Humanmedizin eingesetzt wird (Azuma et al. 1996). Um seine Wirksamkeit für die Tiermedizin zu überprüfen untersuchten Maehara et al. (2004) in einer vierwöchigen Studie sechs klinisch gesunde Hunde. Den Tieren wurde zweimal täglich 0,25%iges Nipradilol in ein Auge appliziert. Das Kontrollauge erhielt eine physiologische Kochsalzlösung.

Ab dem zweiten Tag der Studie stellte sich eine signifikante Drucksenkung der behandelten Augen ein, mit einem Maximum von bis zu 30,6% am 28. Tag der Studie.

Während der gesamten Dauer der Studie zeigten die Tiere keine deutlichen Veränderungen des Blutdruckes. Ebenso wenig zeigte die Applikation von Nipradilol einen Einfluss auf die Pulsfrequenz der untersuchten Hunde. Die Ergebnisse zeigen, dass die systemischen Nebenwirkungen von Nipradilol wesentlich geringer sind, als die des Timolols. Man muss allerdings beachten, dass Timolol meist in einer 0,5%igen Formulierung verwendet wird und das verwendete Nipradilol nur halb so stark konzentriert ist, wodurch seine β -Rezeptor blockierenden Eigenschaften abgeschwächt werden können.

Es wird vermutet, dass eine Drucksenkung durch Nipradilol nicht nur durch die β -Adrenorezeptoren, sondern auch über α^1 -Adrenorezeptoren ausgelöst wird. In früheren Studien wurde gezeigt, dass α^1 -Adrenorezeptorenblocker den uveoskleralen Abfluss verbessern (Mizuno 1999, Sugiura und Makoto 1988). Somit scheint es logisch, dass auch Nipradilol einen Anstieg des uveoskleralen Abflusses bewirkt.

4.3.11 Latanoprost

Effekt einer 0,005%igen Latanoprost-Lösung auf den intraokulären Druck von gesunden Hunden und Katzen

Latanoprost ist ein $\text{PGF}_{2\alpha}$ Analogon und ein hochselektiver Agonist der rezeptorspezifisch an den FP-Rezeptoren ansetzt (Patel und Spencer 1996, Stjernerchantz et al. 1995, Alm 1998). Es wurde entwickelt, um den hypotonen Effekt des $\text{PGF}_{2\alpha}$ ohne dessen Nebenwirkungen zu erzielen. Latanoprost ist eine Pro-Drug-Formulierung, die bei Applikation biologisch inaktiv ist. Die Lösung ist stark lipophil und wird nach Kontakt mit der Kornea vollständig hydrolysiert, wodurch eine Aufnahme in die vordere Augenkammer erfolgen kann. Hierdurch erhält man eine kontinuierliche Abgabe des Medikamentes über die Kornea für bis zu 12 Stunden, woraus sich die einmalige Medikation beim Menschen ergibt.

Nachdem Latanoprost in der Humanmedizin bereits erprobt wurde, untersuchten Studer et al. (2000) die Wirksamkeit bei Hunden und Katzen. Hierzu wurden je 9 Katzen und 14 Hunde mit Latanoprost behandelt. Den Tieren wurde über einen Zeitraum von 8 Tagen einmal täglich 30 μl 0,005%iges Latanoprost in ein Auge verabreicht. Zur Kontrolle wurde das andere Auge mit einer Tränenersatzflüssigkeit behandelt.

Eine einmalige Gabe von 0,005%igem Latanoprost erzeugte keine signifikante Veränderung des intraokulären Druckes bei den untersuchten Katzen. Während der gesamten Untersuchungsperiode lag der Druck des behandelten Auges bei $13,9 \text{ mmHg} \pm 3,1$ und der des unbehandelten Auges bei $14,0 \text{ mmHg} \pm 2,8$.

Im Gegensatz dazu zeigte sich eine deutliche Veränderung der Pupillargröße bei allen behandelten Katzen. Innerhalb der ersten Stunde nach der Applikation zeigten die Tiere eine extreme Miosis des behandelten Auges, welche jedoch innerhalb von 24 Stunden zu den Ausgangswerten zurückkehrte.

Bei einigen Katzen wurden Rötungen der Konjunktiven sowohl des behandelten als auch des unbehandelten Auges beobachtet. Drei der neun Katzen zeigten ein geringgradiges, dunkles und krustiges Exsudat am medialen Augenwinkel. Ein Tier hatte in der zweiten Hälfte der Studie punktuelle Trübungen auf der Kornea.

Die Behandlung mit Latanoprost verursachte bei den Hunden eine deutliche Reduzierung des IOD von im Mittel 3,0 mmHg im Vergleich zum Ausgangswert. Einer der Hunde zeigte Drucksenkungen von bis zu 38,1%, während ein anderer lediglich eine Senkung von 5,2% zeigte. Die tiefsten Werte ergaben sich 6 Stunden nach der Applikation.

Innerhalb der ersten Stunde nach Behandlung ergab sich auch bei den Hunden eine Miosis des behandelten Auges. Die Pupillargröße der unbehandelten Augen wurde nicht beeinflusst. Augenausfluss zeigte sich im Gegensatz zu den Katzen bei keinem der Hunde. Konjunktivale Rötungen wurden auch hier bei einigen Tieren festgestellt.

Es gibt verschiedene Ursachen dafür, dass sich bei den untersuchten Katzen kein hypotoner Effekt auf die topische Applikation von Latanoprost nachweisen lässt: Der Prozentsatz des uveoskleralen Abflusses ist beim Hund mit 15% wesentlich größer als bei der Katze, wo er nur 3% beträgt (Barrie et al. 1985). Latanoprost ist in der Lage, den Druck über eine Verbesserung des uveoskleralen Abflusses zu mindern (Villumsen und Alm 1989, Camras et al. 1989, Mishima et al. 1997). Dementsprechend ist die Anwendung weniger erfolgreich, wenn dieser Abfluss des Kammerwassers nur einen relativ geringen Beitrag leistet. Eine weitere mögliche Erklärung ist die unterschiedliche Bedeutung des PG-Rezeptors bei Hund und Katze. Natürlich vorkommende Prostaglandin-Rezeptoren werden durch Buchstaben klassifiziert, die sich auf ihre Ringstruktur beziehen. Sie werden durch Nummern ergänzt, die den ungesättigten Doppelbindungen der Seitenketten entsprechen (Alm 1998). Prostacyclin und Thromboxan A² sind ebenfalls Mitglieder der Prostaglandin-Gruppe. Verschiedene Rezeptorsubtypen mit spezifischer Sensitivität für PGD₂, PGE₂, PGF_{2α}, PGI₂ oder TXA₂ werden als DP, EP, FP, IP und TP klassifiziert. Das Vorkommen von FP-Rezeptoren ist an den Augen der verschiedenen Spezies höchstwahrscheinlich variabel. Die Tatsache, dass PGF_{2α} den Druck bei Katzen senkt, scheint eher auf der Stimulation anderer als der des FP-Rezeptors zu beruhen. Andere Studien belegten, dass selektive FP-Rezeptoragonisten bei der Katze zu einer extremen Miosis führen, aber keinen Effekt auf den IOD der Tiere hatten (Hellberg et al. 1998, Bhattacharjee et al. 1998). Durch den Einsatz spezieller Agonisten und Antagonisten der EP- und FP- Rezeptoren nimmt man an, dass der drucksenkende Effekt von PGF_{2α} bei der Katze eher über EP- anstatt über FP-Rezeptoren vermittelt wird.

Auswirkungen verschiedener Dosierungen von 0,005%igem Latanoprost auf den Intraokulardruck und die Pupillargröße bei Hunden mit einem Glaukom

Um die Veränderungen des intraokulären Druckes nach verschiedenen Dosierungen zu untersuchen, führten Gelatt und McKay (2001) verschiedene Dosisstudien durch. Hierzu wurden acht glaukomatöse Beagle in drei aufeinanderfolgenden Studien untersucht. Ihnen wurde in drei verschiedenen Studien jeweils an 5 Tagen einmal morgens, einmal abends sowie morgens und abends Latanoprost verabreicht. In allen Studien wurde jeweils nur ein Auge behandelt, das andere Auge diente zur Kontrolle und wurde mit einer Methylcellulose-Lösung versetzt. IOD und Pupillargröße wurden im zweistündigen Abstand bei den Tieren gemessen. Der mittlere Druck lag vor Beginn der Studie bei 43,0 ± 4,8 mmHg.

In der ersten Studie, in der Latanoprost morgens verabreicht wurde, zeigten sich bereits nach der ersten Messung signifikante Änderungen des IOD. Am ersten Behandlungstag stellten sich Senkungen auf bis zu $23,3 \pm 5,0$ mmHg ein. An den Tagen 2 - 5 sank der Druck auf $26,1 \pm 1,7$ mmHg. An den unbehandelten Augen zeigten sich ebenfalls deutliche Druckveränderungen. Die mit Latanoprost behandelten Augen zeigten eine starke Miosis, die bis zum Ende der Studie anhielt. An den unbehandelten Augen wurden diese Effekte nicht beobachtet.

Auch bei der abendlichen Installation sank der IOD auf bis zu $26,6 \pm 2,2$ mmHg. In dieser Studie wurde an den behandelten Augen ebenfalls eine Miosis dokumentiert. Am Kontrolltag zeigten sich jedoch an beiden Augen deutliche tageszeitliche Schwankungen des Druckes von bis zu $9,4 \pm 2,8$ mmHg.

Am Kontrolltag der dritten Studie, in der Latanoprost zweimal täglich verabreicht wurde, zeigten sich ebenfalls tageszeitliche Schwankungen. Diese betragen an den Kontrollaugen bis zu $6,6 \pm 2,1$ mmHg und an den behandelnden Augen bis zu $9,4 \pm 2,8$ mmHg. Nach zweimaliger Applikation sank der Augeninnendruck am ersten Tag der Messungen auf ein Minimum von $19,1 \pm 1,4$ mmHg. An den Tagen 2 - 5 fand eine Drucksenkung auf $20,3 \pm 0,7$ mmHg statt. Eine Miosis setzte an den behandelten Augen am zweiten Morgen ein und hielt bis zum Ende der Studie an.

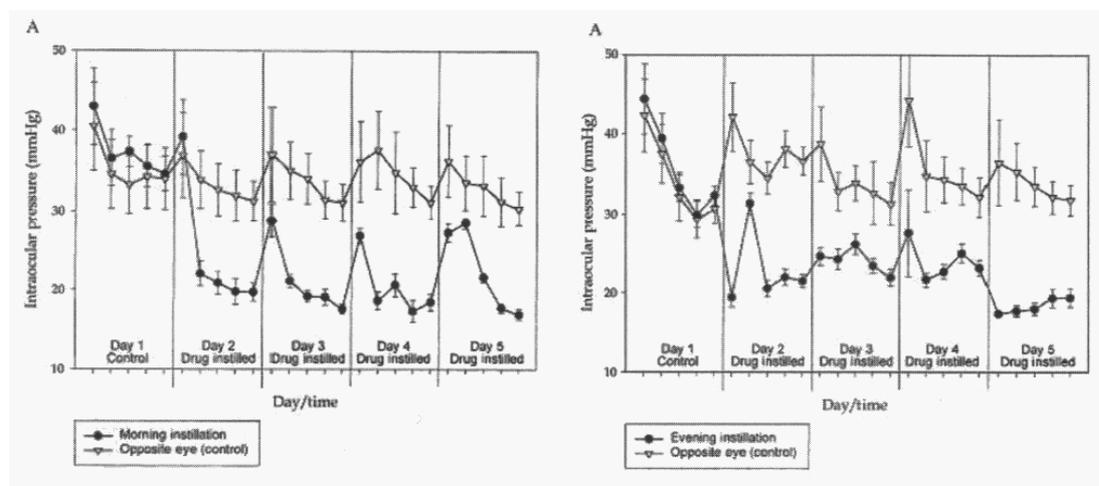


Abb. 6: Links: Mittlerer IOD nach Installation von 0,005%igem Latanoprost am Morgen. Rechts: Mittlerer IOD nach Installation von 0,005%igem Latanoprost am Abend (Gelatt und MacKay 2001).

Bereits vorhergehende Studien zeigten, dass verschiedene hypotensive Medikamente beim gesunden und glaukomatösen Hund unterschiedliche Ergebnisse liefern (Bito et al. 1989). Latanoprost produzierte in Studien mit normotensiven Hunden eine Senkung des IOD von bis zu 25%. In der hier durchgeführten Studie mit glaukomatösen Tieren fand eine Senkung von bis zu 50% statt.

Beim Menschen wird Latanoprost einmal täglich am Abend gegeben, so dass eine möglicherweise auftretende Miosis vor dem Erwachen der Patienten bereits wieder abgeklungen ist (Alm und Stjernschantz 1995). In dieser Studie trat eine Miosis sowohl nach der einmaligen morgendlichen Gabe als auch nach der zweimaligen Applikation auf. Nach der abendlichen Gabe war die Miosis bei der Messung am nächsten Morgen wieder abgeklungen.

4.3.12 Unoproston

Effekt von 0,12%igem Unoproston-Isopropyl auf den intraokulären Druck des gesunden Hundes

Zur Überprüfung der Wirkung von 0,12%igem Unoproston untersuchten Ofri et al. (2000) sechs gesunde Beagles nach Installation des Medikamentes. Den Tieren wurde nach der Messung in der Vorbereitungsphase je ein Tropfen Unoproston in das rechte Auge und ein Tropfen Tränenersatzflüssigkeit in das Kontrollauge appliziert. Der Augeninnendruck wurde erstmalig eine ½ Stunde nach der Medikation und dann stündlich über die nächsten 9 Stunden gemessen.

An den mit Tränenersatz behandelten Augen zeigte sich ein mittlerer Druck von $20,49 \pm 2,02$ mmHg, mit einer Spannweite von 17,84 – 23,67 mmHg. Der mittlere IOD der mit Unoproston behandelten Augen lag bei $15,49 \pm 0,69$ mmHg, mit einer Spannweite zwischen 14,33 – 16,50 mmHg. Die höchste Drucksenkung wurde 3 – 4 Stunden nach der Applikation erreicht und lag bei $5,0 \pm 2,35$ mmHg. Die mit Unoproston behandelten Augen entwickelten daraufhin eine Miosis. Der exakte Mechanismus dieses Nebeneffektes ist nicht bekannt. Andere Nebenwirkungen wie Entzündung oder ähnliches konnten beim Hund nicht beobachtet werden.

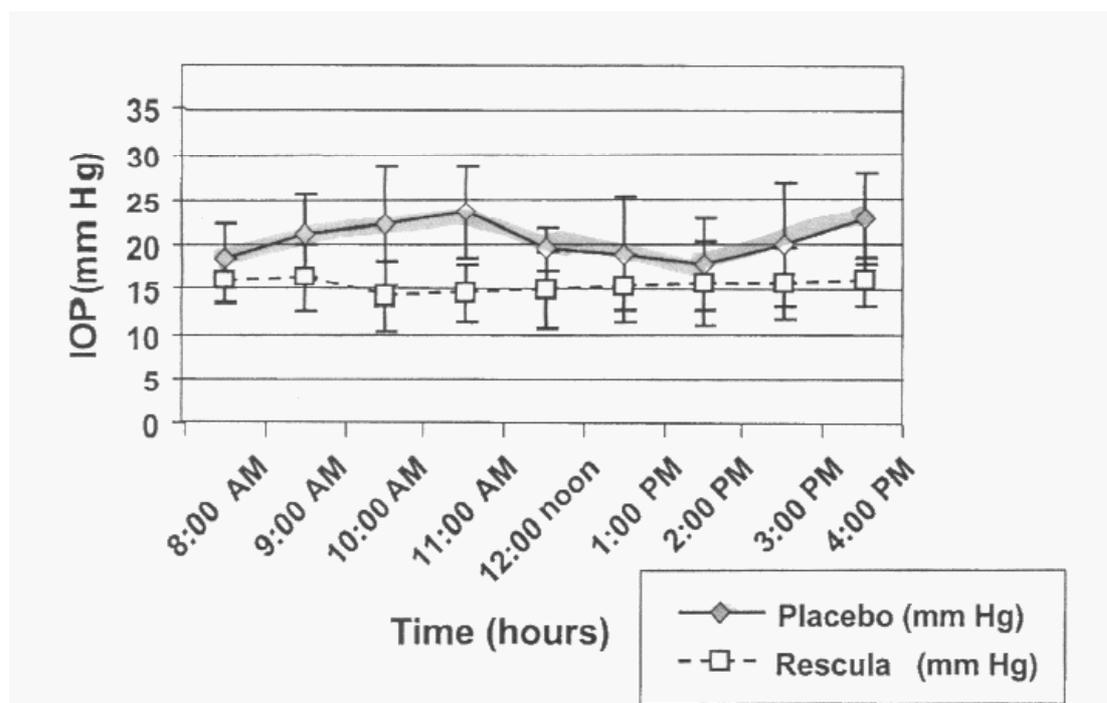


Abb. 7: Mittlerer stündlicher IOD von sechs normotensiven Beagles nach einmaliger Applikation von 0,12%igem Unoproston (Ofri et al. 2000).

Auswirkung von 0,15%igem Unoproston-Isopropyl auf den intraokulären Druck von gesunden Katzen

Um den Effekt von 0,15%igem Unoproston auf den intraokulären Druck und die Pupillargröße der gesunden Katze zu evaluieren untersuchten Bartoe et al. (2005) sechs Katzen über einen Zeitraum von 10 Tagen. Den Tieren wurde hierzu zweimal täglich Unoproston in ein Auge appliziert, das andere Auge diente zur Kontrolle.

Der mittlere IOD der Katzen lag an den behandelten Augen bei $15,7 \pm 2,91$ mmHg, der der unbehandelten Augen bei $15,48 \pm 2,45$ mmHg. Die Pupillargröße zeigte an den mit Unoproston behandelten Augen einen Durchmesser von $5,8 \pm 1,43$ mm. Die Kontrollaugen wiesen einen Durchmesser von $5,24 \pm 1,33$ mm auf. Es wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Augen der Tiere während der gesamten Dauer der Studie festgestellt. Keine der Katzen zeigte die typischen Nebenwirkungen, wie sie aus der Humanmedizin bekannt sind, wie Blepharospasmus, konjunktivale Hyperämie oder Tränenfluss.

4.3.13 Bimatoprost

Auswirkungen verschiedener Dosierungen von Bimatoprost auf den Intraokulardruck und die Pupillargröße des Hundes mit einem Glaukom

Gelatt und McKay führten (2002) eine Studie zur Untersuchung der Auswirkung von 0,03%igem Bimatoprost auf den Augeninnendruck von Hunden mit einem Glaukom durch. Es wurden verschiedene Dosierungen des Wirkstoffes in aufeinanderfolgenden Studien untersucht. Ein Auge wurde mit Bimatoprost behandelt und das Kontrollauge mit einer Methylcellulose-Lösung. Zwischen den Studien wurde eine 14-tägige Pause eingehalten, um Reste des Medikamentes auszuwaschen.

Bei den Messungen ohne Medikation lag der mittlere Druck der Kontrollaugen bei $39,2 \pm 2,6$ mmHg, der mittlere Druck der zu behandelnden Augen lag bei $40,5 \pm 2,9$ mmHg, mit leichten tageszeitlichen Schwankungen. Die Pupillargröße zeigte tageszeitliche Schwankungen über den Tag von bis zu 5,6 mm, wobei kein signifikanter Unterschied zwischen den zu behandelnden Augen und den Kontrollaugen bestand.

Während der einmal morgendlichen Verabreichung von Bimatoprost sank der Druck um bis zu $25,0 \pm 3,2$ mmHg an den behandelten Augen. Eine Drucksenkung stellte sich bereits ab der ersten morgendlichen Messung um 10 Uhr ein und hielt über die Dauer der Studie an. An den Kontrollaugen zeigten sich am ersten Tag der Behandlung leichte Drucksenkungen, welche bei den folgenden Messungen jedoch zum Ausgangswert zurückkehrten. Nach einigen Stunden entwickelten die behandelten Augen eine deutliche Miosis, die bis zum Ende der Studie anhielt.

Eine abendliche Installation von Bimatoprost zeigte ähnliche Ergebnisse: Der intraokuläre Druck sank an den behandelten Augen um maximal $26,6 \pm 2,2$ mmHg. Die Kontrollaugen zeigten eine leichte Drucksenkung nach der ersten Installation, kehrten dann aber zum Ausgangswert zurück. Die mit Bimatoprost behandelten Augen entwickelten eine deutliche Miosis.

Vor Beginn der dritten Studie zeigten die Kontrollwerte tageszeitliche Schwankungen bis zu $13,8 \pm 3,4$ mmHg, wobei kein Unterschied zwischen den zu behandelnden Augen und den Kontrollaugen bestand.

Eine zweimal tägliche Gabe von Bimatoprost führte zu deutlich niedrigeren IOD-Werten und geringen tageszeitlichen Schwankungen. Nach der Applikation stellte sich auch hier eine deutliche Miosis ein. Der Druck der Kontrollaugen nahm über den Tag leicht ab, zeigte aber am folgenden Morgen wieder Werte, die dem Ausgangswert ähnelten.

Frühere Studien zeigten, dass sowohl normotensive als auch glaukomatöse Hunde auf Bimatoprost ansprechen (Woodward et al. 2001). Die Tiere mit einem Glaukom scheinen

jedoch wesentlich sensibler auf die Instillation zu reagieren. Bei den gesunden Hunden sank der IOD lediglich um 25%, bei den Tieren mit einem Glaukom hingegen um bis zu 60%. Das Auftreten einer Miosis und die Abnahme des Augeninnendruckes lassen darauf schließen, dass möglicherweise nicht nur der uveosklerale Abfluss des Kammerwassers gesteigert wurde, sondern auch der trabekuläre Abfluss. Nebenwirkungen äußerten sich bei den untersuchten Hunden in Form leichter Hyperämie der Konjunktiven, Augenirritationen, Tränenfluss und Miosis.

Okulärer Effekt einer 0,03%igen Bimatoprost Lösung auf das gesunde Auge der Katze

Um die Wirkung von 0,03%igen Bimatoprost auf den intraokulären Druck und die Pupillargröße am gesunden Auge der Katze zu untersuchen, führten Regnier et al. (2006) eine Studie an neun Katzen durch. Hierzu wurde den Tieren 5 Tage lang zweimal täglich das Präparat in ein Auge appliziert, das andere wurde zur Kontrolle mit einem Tränenersatzpräparat versetzt. Die zweimalige Applikation wurde aufgrund früherer Studien an glaukomatösen Beaglen gewählt, da sich dort die größten Effekte einstellten (Gelatt und MacKay 2002).

Während der gesamten Studie zeigte sich kein signifikanter Unterschied des IOD der behandelten Augen im Vergleich zu den unbehandelten Augen der Tiere. Die Werte lagen im Mittel bei $14,7 \pm 2,3$ mmHg an den Kontrollaugen und bei $14,5 \pm 2,8$ mmHg an den Augen, die mit Bimatoprost behandelt wurden. Im Gegensatz zum intraokulären Druck änderte sich die Pupillargröße der behandelten Tier deutlich. Alle Katzen zeigten eine Miosis nach der Applikation von Bimatoprost, die bis zum nächsten Morgen anhielt. Blepharospasmen, konjunktivale Hyperämien oder Tränenfluss traten während der gesamten Studie nicht auf.

Im Gegensatz zum Menschen besitzt die Iris der Katze und des Hundes FP-Rezeptoren, die zu einer $PGF_{2\alpha}$ induzierten Kontraktion des Sphinktermuskels führen und so die beobachtete Miosis hervorrufen (Coleman et al. 1982).

Die Ergebnisse der Studie decken sich mit denen früherer Studien, die zeigten, dass eine einmal tägliche Applikation von Bimatoprost keinen signifikanten Effekt auf den IOD der gesunden Katze hat (Bartoe et al. 2005).

4.3.14 Travoprost

Auswirkungen verschiedener Dosierungen von Travoprost auf den Augeninnendruck und die Pupillargröße des Hundes mit einem Glaukom

Die Wirkung von Travoprost auf das glaukomatöse Auge wurde im Jahr 2004 von Gelatt und McKay an acht Beaglen untersucht. Den Tieren wurde in drei aufeinanderfolgenden Studien mit vierzehntägigem Abstand, je einmal morgens, einmal abends und in einer dritten Studie zweimal täglich jeweils über 5 Tage 0,004%iges Travoprost in ein Auge appliziert. Das andere Auge diente zur Kontrolle und wurde mit einer Methylcellulose-Lösung versetzt. Die vor Beginn der Medikation durchgeführten Messungen des IODs zeigten Werte von $42,2 \pm 2,8$ mmHg an den Kontrollaugen und $41,7 \pm 2,8$ mmHg an den zu behandelnden Augen mit tageszeitlichen Schwankungen von $2,0 \pm 0,5$ mmHg an beiden Augen. Die Pupillargröße beider Augen schwankte im Verlauf der Messungen um bis zu $6,2 \pm 0,4$ mm.

In der ersten Studie, in der Travoprost morgens verabreicht wurde, sank der IOD um $19,0 \pm 2,7$ mmHg nach der ersten Messung und stellte sich dann auf Werte von $24,7 \pm 3,1$ mmHg während der restlichen Dauer der Studie ein. Die mit dem Medikament versetzten Augen

entwickelten innerhalb der ersten zwei Stunden nach Applikation eine Miosis, die bis zum Ende der Messungen bestehen blieb.

Die zweite Studie, in der Travoprost abends appliziert wurde, zeigte ähnliche Ergebnisse: Der intraokuläre Druck sank auf bis zu $23,5 \pm 2,2$ mmHg. Es bestanden jedoch nicht so starke tageszeitliche Schwankungen wie bei der ersten Studie. Eine Miosis zeigte sich auch in dieser Studie an den behandelten Augen. Drucksenkung und Miosis blieben bis zum Ende der Studie bestehen.

In der dritten Studie wurde Travoprost sowohl morgens als auch abends appliziert. Die Messungen ergaben eine konstante Drucksenkung über den Tag von bis zu $28,5 \pm 2,2$ mmHg. Eine Miosis entwickelte sich auch hier bereits nach der ersten Gabe des Medikamentes und hielt über die gesamte Messdauer an.

Bei allen Dosierungen von Travoprost traten, wie auch bei denen anderer Prostaglandinanaloga, tageszeitliche Schwankungen des IOD auf. Sowohl gesunde als auch glaukomatöse Hunde zeigten morgens den höchsten Augeninnendruck mit einer Abnahme über den Tag. Bei der morgendlichen Applikation traten am Tag mehrere Spitzen des gemessenen IOD auf. Diese Schwankungen konnten durch die abendliche bzw. zweimal tägliche Gabe auf ein Minimum reduziert werden. Möglicherweise erzeugen diese Tagesspitzen größere Schäden am Sehnerv und den retinalen Ganglienzellen. Eine Eliminierung dieser Schwankungen ist auch beim Hund sinnvoll. Wie bei den anderen Prostaglandinanaloga zeigte sich bei allen durchgeführten Untersuchungen eine Miosis. Diese ließ sich jedoch durch eine einmalige Gabe am Abend limitieren.

Vergleich der Wirkung von 0,004%igem Travoprost und 0,005%igem Latanoprost auf den intraokulären Druck des gesunden Hundes

Im Jahre 2006 verglichen Carvalho et al. die Auswirkung von 0,004%igem Travoprost und 0,005%igem Latanoprost auf den IOD von 20 gesunden Hunden. Die Hunde wurden in zwei Gruppen mit je 10 Tieren eingeteilt und jeweils einmal täglich über 5 Tage mit den Medikamenten behandelt. Hierzu wurde je das rechte Auge mit Travoprost bzw. Latanoprost versetzt, das linke Auge erhielt zur Kontrolle eine Placebolösung.

Der maximal hypotensive Effekt trat bei beiden Präparaten am vierten Tag der Studie ein. Travoprost bewirkte eine Reduzierung des IOD um bis zu 44,6% im Vergleich zum Ausgangswert, während sich bei Latanoprost eine Reduzierung um bis zu 40,3% einstellte. In beiden Gruppen zeigten die behandelten Augen konstante Drucksenkungen ab dem ersten Tag der Applikation.

Eine Miosis und konjunktivale Hyperämie stellte sich bei allen behandelten Augen beider Gruppen ein. Blepharospasmen konnten nicht beobachtet werden. Bei einem mit Latanoprost behandelten Tier zeigten sich am zweiten und dritten Tag der Studie deutliche Entzündungsherde in der vorderen Augenkammer.

Beide Präparate zeigten das gleiche Potential den IOD des gesunden Hundes zu senken. Außer der beobachteten Miosis zeigten sich kaum gravierende Nebenwirkungen. Es ist jedoch zu beachten, dass die Studie lediglich über 5 Tage durchgeführt wurde und dass eine Langzeitanwendung der Prostaglandinanaloga möglicherweise zur Entwicklung anderer Nebenwirkungen führen kann.

4.3.15 Flunarizin

Auswirkung des topisch applizierten Kalziumantagonisten Flunarizin auf den intraokulären Druck von klinisch gesunden Hunden

Um den Effekt von topisch appliziertem Flunarizin auf den IOD von gesunden Hunden zu evaluieren, führten Greller et al. (2008) eine Studie an 20 Hunden durch. Den Tieren wurde über 5 Tage zweimal täglich 0,5% Flunarizin in je ein Auge appliziert. Während der Behandlungsphase wurde der IOD mehrfach gemessen, die Serumkonzentration des Flunarizins hingegen wurde nur am letzten Tag der Behandlung untersucht. Die Ergebnisse wurden mit den unbehandelten kontralateralen Augen verglichen.

Am zweiten Tag der Studie sank der IOD bei allen Tieren an beiden Augen. Es zeigten sich Drucksenkungen bis zu $0,93 \pm 0,35$ mmHg an den behandelten und bis zu $0,95 \pm 0,34$ mmHg an den unbehandelten Augen. Während der gesamten Behandlung zeigten sich keine signifikanten Veränderungen der Pupillargröße oder des Blutdruckes der Hunde.

Flunarizin wurde am fünften Tag bei allen Tieren systemisch nachgewiesen und lag im Mittel bei $3,89 \pm 6,36$ µg / l.

Die Studie zeigte, dass topisch appliziertes Flunarizin in der Lage ist den intraokulären Druck des Hundes zu senken. Die gleichzeitige Druckreduzierung der kontralateralen Augen ist auf die systemische Absorption des Stoffes und den damit verbundenen Cross-over-Effekt zurückzuführen. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch bei Studien anderer Tierarten (Wang et al. 2008). Da bei diesen Studien jedoch nur gesunde Tiere zum Einsatz kamen bleibt abzuwarten, wie sich das Medikament tatsächlich auf den IOD bei einem Glaukom auswirkt.

4.3.16 Demercariumbromid und Echothiophatiodid

Effekt von topisch appliziertem Demercariumbromid und Echothiophatiodid auf den Intraokulardruck und die Pupillargröße bei gesunden Hunden und Hunden mit einem Glaukom

Ziel der 1993 von Gum et al. durchgeführten Studie war es, verschiedene Dosierungen von Demercariumbromid und Echothiophatiodid zu evaluieren. Untersucht wurden vier gesunde und sieben glaukomatöse Hunde. Die unterschiedlichen Dosierungen wurden in aufeinanderfolgenden Studien auf ihre Wirksamkeit getestet, wobei jeweils 14 Tage zwischen den Studien pausiert wurde. In jeder Studie wurde ein Auge einmalig mit dem zu untersuchenden Medikament und das andere mit einer Methylcellulose-Lösung behandelt. Der intraokuläre Druck wurde mehrmals täglich über 4 - 5 Tage gemessen, bis die Werte wieder zum Anfangswert zurückkehrten.

Die gesunden Tiere zeigten zu Beginn der Studien einen mittleren Ausgangswert von $20,2 \pm 1,4$ mmHg am zu behandelnden Auge bzw. von $19,7 \pm 1,8$ mmHg am Kontrollauge. Bei den Hunden mit einem Glaukom wurden Anfangswerte von $28,0 \pm 1,3$ mmHg bzw. von $29,8 \pm 1,4$ mmHg gemessen.

Bereits eine Stunde nach topischer Applikation von 0,125%igem Demercarium-bromid stellte sich bei den gesunden Hunden eine Miosis ein. Der IOD sank 5 Stunden nach Medikation bis zu einem Maximum von $12,5 \pm 2,7$ mmHG. Nach 51 Stunden kehrte der gemessene Druck zu den Ausgangswerten zurück.

Eine Dosiserhöhung auf 0,25% führte ebenfalls bereits nach einer Stunde zu einer Miosis an den behandelten Augen, welche erst nach 77 Stunden wieder auf das Anfangsniveau zurückkehrte. Der gemessene Druck sank um bis zu $10,8 \pm 1,4$ mmHg. Eine maximale Senkung wurde 27 Stunden nach der Behandlung erreicht und kehrte nach 55 Stunden auf die Ausgangswerte zurück.

Eine einmalige Gabe von 0,125%igem Demercariumbromid führte innerhalb der ersten Stunde nach Installation an den glaukomatösen Augen zu einer Miosis, die bis zu 55 Stunden anhielt. 3 Stunden nach der Applikation erfolgte eine Senkung des Augeninnendruckes von bis zu $9,0 \pm 3,1$ mmHg. Dieser Zustand dauerte 49 Stunden an.

Dosierungen von 0,25% zeigten bei diesen Tieren eine maximale Drucksenkung nach 25 Stunden von bis zu $19,8 \pm 1,4$ mmHg. Erst nach 55 Stunden kehrten die Messungen zu den Ausgangswerten zurück. Eine Miosis entstand auch hier innerhalb der ersten Stunde nach Applikation und blieb für 53 Stunden bestehen. Die Kontrollaugen zeigten in dieser Studie keine signifikanten Veränderungen.

Echothiophatiodid wurde in gleicher Weise und Dosierung untersucht. Bei einer 0,125%igen Dosierung zeigten die gesunden Hunde ebenfalls eine Stunde nach der Instillation eine Miosis, welche für 49 Stunden persistierte. Eine Senkung des IODs begann nach einer Stunde. Nach 24 Stunden sanken die Werte mit einem Maximum von $9,9 \pm 1,3$ mmHg und kehrten nach 25 Stunden auf die Werte vor der Medikation zurück.

0,25%iges Echothiophatiodid zeigte ähnliche Ergebnisse: Hier persistierte die Miosis bis zu 53 Stunden, der Druck sank um bis zu $10,3 \pm 1,5$ mmHg.

Bei den glaukomatösen Augen zeigte sich nach Behandlung mit 0,125%igem Echothiophatiodid ebenfalls eine deutliche Miosis innerhalb der ersten Stunde nach Installation. Diese hielt 51 Stunden an. Maximale Drucksenkungen bis zu $13,1 \pm 1,2$ mmHg wurden nach 25 Stunden gemessen und hielten 49 Stunden an.

Eine Erhöhung der Dosierung auf 0,25% erzielte vergleichbare Werte von bis zu $13,2 \pm 1,0$ mmHg nach 24 Stunden für eine Dauer von 53 Stunden. Die Miosis hielt bis zu 55 Stunden nach der Medikation an. Die Kontrollaugen zeigten während dieser Studie keine signifikanten Änderungen im Vergleich zum Ausgangswert.

Indirekte Miotika können sehr schnell in das Auge, die Konjunktiven, das nasolacrimal System und die Nasenhöhlen penetrieren und dort die Plasmacholinesteraseaktivität herabsetzen, woraus potentielle Schädigungen hervorgehen (Gum et al. 1993). Nach einer über 90-tägigen Behandlung mit 0,125%igem Echothiophatiodid und Demercariumbromid der gesunden Augen von Hunden, sank die Blutcholinesteraseaktivität lediglich in der ersten Woche der Behandlung. Für den Rest der Studie ließen sich keine deutlichen Veränderungen ausmachen. Da viele Präparate gegen Flöhe und Parasiten ebenfalls Organophosphate in höheren Dosen enthalten, die diese Aktivität weiter senken können, sollte von einem gleichzeitigen Gebrauch dieser Präparate und indirekter Miotika abgesehen werden.

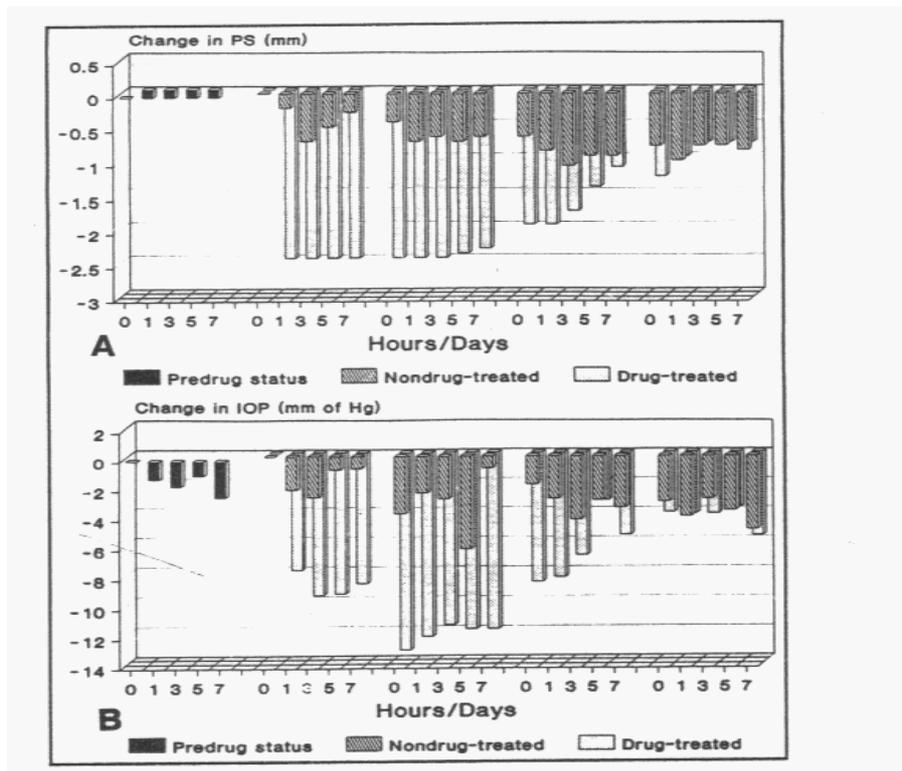


Abb. 8: Mittlere Veränderungen des IODs und der Pupillargröße nach einmaliger Installation von 50 µl 0,25%igem Echothiophatiodid (Gum et al. 1993).

4.3.17 Wirkstoffkombinationen

Veränderungen des Augeninnendruckes im Zusammenhang mit topisch appliziertem Dorzolamid und oral verabreichten Methazolamid bei Hunden mit einem Glaukom

Um die Kombinationsmöglichkeit von Glaukomtherapeutika zu prüfen, führten Gelatt und McKay (2001) mehrere Studien an 13 glaukomatösen Beaglen durch. Hierzu wurden Dorzolamid und Methazolamid je in einer einzelnen und einer kombinierten Studie getestet. Dorzolamid wurde in 2 verschiedenen Studien je zwei- und dreimal täglich verabreicht. Methazolamid wurde zweimal täglich gegeben. In der kombinierten Studie wurden beide Medikamente zweimal täglich nacheinander appliziert.

Vor Beginn der Studien wurde der mittlere Augeninnendruck der Hunde ermittelt. Hierzu wurde je ein Auge mit einer Methylcellulose-Lösung versetzt, das andere blieb unbehandelt. Der mittlere IOD lag bei den unbehandelten Augen bei $35,4 \pm 3,2$ mmHg und bei den behandelten Augen bei $31,7 \pm 1,9$ mmHg. Während der Placebostudie zeigten sich keine signifikanten Veränderungen der Pupillargröße oder der Herzfrequenz der Tiere.

Während der zweimal täglichen Gabe von Dorzolamid sank der IOD der Kontrollaugen an den verschiedenen Tagen bis zu einem Maximum von $1,6 \pm 1,8$ mmHg am dritten Tag. Der Druck der behandelten Augen zeigte deutliche Änderungen bis zu einem Maximum von $10,4 \pm 2,0$ mmHg am fünften Tag. Die Veränderungen der Pupillargröße und der Herzfrequenz waren unwesentlich.

Die dreimalige Gabe von Dorzolamid bewirkte an den behandelten Augen eine Drucksenkung von bis zu $16,4 \pm 3,6$ mmHg. An den Kontrollaugen wurde ebenfalls eine höhere Senkung des

IOD von maximal $12,3 \pm 2,3$ mmHg gemessen. Die Pupillargröße und Herzfrequenz änderten sich bei der dreimaligen Applikation nicht signifikant.

Eine orale Gabe von Methazolamid erzielte an beiden Augen eine deutliche konstante Senkung des Augeninnendruckes von maximal $12,5 \pm 1,8$ mmHg am dritten Tag. Es zeigten sich keine deutlichen Veränderungen der Pupillen oder der Herzfrequenz.

Um die Kombinierbarkeit der beiden Medikamente zu vergleichen, wurde Dorzolamid zunächst lokal über 5 Tage gegeben und Methazolamid ab dem dritten Tag hinzugenommen. Bei alleiniger Gabe von Dorzolamid sank der Druck um bis zu $8,6 \pm 2,9$ mmHg. Nach der Kombination mit Methazolamid wurden Werte von bis zu $11,8 \pm 2,1$ mmHg gemessen.

Für einen weiteren Vergleich wurde nun Methazolamid über die gesamten 5 Tage gegeben und Dorzolamid ab dem dritten Tag lokal verabreicht. Bei alleiniger Behandlung mit Methazolamid sank der Druck um bis zu $9,6 \pm 1,9$ mmHg. Eine Kombination beider Medikamente ab dem dritten Tag erzielte ähnliche Werte bis zu $9,5 \pm 1,8$ mmHg. Bei beiden Studien zeigten sich keine deutlichen Veränderungen der Pupillargröße oder der Herzfrequenz.

Verglichen mit vorhergehenden Studien (Gelatt et al. 1979) über systemische CAIs scheint Methazolamid den IOD geringer zu senken als Azetazolamid, Ethoxolamid und Dichlorfenamid. Methazolamid zeigt eine geringere Plasmaproteinbindung als die anderen CAI, kann aber den Druck in größeren Umfang senken als Azetazolamid ohne das Auftreten einer systemischen Azidose (Maren et al. 1977).

Evaluierung verschiedener Dosierungen von 4- und 6%igem Timolol und Timolol kombiniert mit 2%igem Pilocarpin an klinisch gesunden Hunden und Hunden mit einem Glaukom

Bereits 1995 untersuchten Gelatt et al. die Wirksamkeit von 4%igem Timolol, 4%-igem Timolol kombiniert mit 2%igem Pilocarpin und 6%igem Timolol kombiniert mit 2%igem Pilocarpin an klinisch gesunden und glaukomatösen Hunden. Hierzu wurden je vier gesunde Tiere und acht Hunde mit einem Glaukom in den verschiedenen Studien untersucht. Die drei Studien wurden jeweils 5 Tage lang durchgeführt, wobei immer ein Auge behandelt wurde und das andere als Kontrolle diente. Alle Medikamente wurden den Tieren zweimal täglich verabreicht.

Vor der Studie betrug der durchschnittliche Druck der gesunden Tiere $23,5 \pm 4,7$ mmHg am zu behandelnden Auge und $21,5 \pm 3,2$ mmHg am Kontrollauge. Der mittlere IOD der Tiere mit Glaukom lag bei $28,5 \pm 3,7$ mmHg bzw. $30,1 \pm 3,4$ mmHg.

Während der alleinigen Gabe von 4%igem Timolol sank der Druck bei den gesunden Tieren auf $21,0 \pm 4,5$ mmHg am behandelten und auf $21,7 \pm 3,5$ mmHg am unbehandelten Auge. Es zeigten sich keine deutlichen Veränderungen der Pupillargröße der Hunde.

Tiere mit einem Glaukom zeigten eine Senkung des Augeninnendruckes auf $27,0 \pm 3,4$ mmHg am behandelten bzw. $27,3 \pm 3,5$ mmHg am unbehandelten Auge. Auch hier zeigten sich keine signifikanten Änderungen der Pupillargröße über die Dauer der Studie.

Eine Behandlung mit 6%igem Timolol führte bei den gesunden Tieren weder am behandelten noch am Kontrollauge zu einer konstant messbaren Drucksenkung. Bei den Hunden mit einem Glaukom wurden Senkungen des IOD von $8,3 - 11,5$ mmHg an den mit 6%igem Timolol behandelten Augen gemessen. Die Pupillargröße änderte sich bei allen Tieren nur unwesentlich.

In der kombinierten Studie mit 4%igem Timolol und 2%igem Pilocarpin zeigten die gesunden Hunde eine Senkung des IODs von 8 - 11 mmHg. Die Pupillargröße verengte sich innerhalb 2 Stunden von $2,5 \pm 0,6$ mm auf $0,5 \pm 0,3$ mm an den behandelten Augen. Diese Miosis hielt für die Dauer der Studie an. Die unbehandelten Kontrollaugen zeigten keine Veränderungen. Eine Kombination beider Medikamente führte an den glaukomatösen Augen zu einer Senkung von 7 – 8,3 mmHg. Bei diesen Tieren zeigte sich ebenfalls innerhalb der ersten beiden Stunden eine deutliche Miosis des behandelten Auges, die über die gesamte Studie anhielt.

Die Wirksamkeit der Kombination von 6%igem Timolol und 2%igem Pilocarpin wurde lediglich an Tieren mit einem Glaukom untersucht. Es ließen sich Senkungen von bis zu 17 mmHg erzielen. Eine Miosis trat auch hier innerhalb des ersten Tages an den behandelten Augen auf und hielt die gesamte Studiendauer über an.

Alle Tiere zeigten in den Studien mit Timolol innerhalb der ersten 4 Stunden eine leichte Senkung der Herzfrequenz. Nach 8 Stunden kehrten die Werte jedoch zum Ausgangswert zurück.

Eine Behandlung von Hunden mit erhöhtem Intraokulardruck mit Medikamenten, die die Bildung des Kammerwassers reduzieren, wird meist ohne Klassifizierung der Art des Glaukoms durchgeführt (Gelatt et al. 1995). 0,5%iges Timolol, wie es normalerweise für Hunde mit einem primären und sekundären Glaukom verwendet wird, basiert auf der optimalen Dosierung für den Menschen. Bereits frühere Dosisstudien zeigten jedoch, dass bei Hunden und Katzen mit einem primären Offenwinkelglaukom eine höhere Dosis für eine Drucksenkung nötig ist. Das mit dieser Dosiserhöhung einhergehende Absenken der Herzfrequenz entspricht den Messungen in der Humanmedizin (Pickett und Majors 1989).

Die systemischen Nebenwirkungen des Timolols können durch eine Obstruktion der Tränenpunkte nach topischer Applikation des Medikamentes zur Minimierung der Absorption durch die nasale Mukosa gemindert werden (Chiou et al. 1980). Veränderungen in der Formulierung von Timolol im Sinne eines Gels können diese Nebenwirkungen ebenfalls mindern, ohne den hypotensiven Effekt zu beeinflussen.

Vergleich der Wirkung einer Kombination aus Dorzolamid und Timolol auf den Augeninnendruck, die Pupillargröße und die Herzfrequenz des glaukomatösen Hundes im Gegensatz zu einer Monotherapie mit Timolol oder Dorzolamid

Um die unterschiedlichen Wirkungen einer 0,5%igen Dorzolamid – 2,0%igen Timolol Kombination mit einer Monotherapie der beiden Stoffe zu vergleichen untersuchten Plummer et al. (2006) 12 erwachsene Beagles mit unterschiedlichen Stadien eines primären Offenwinkelglaukoms. Die Tiere wurden jeweils 4 Tage mit den unterschiedlichen Wirkstoffen behandelt. Zwischen den Studien wurde jeweils für 10 Tage pausiert, um Reste der Medikamente zu eliminieren. Alle Stoffe wurden jeweils nur in ein Auge appliziert, während das andere Auge zur Kontrolle diente.

In der ersten Studie wurde den Tieren zweimal täglich 0,5%iges Timolol appliziert. Der IOD sank am ersten Tag um $2,83 \pm 0,7$ mmHg am behandelten Auge und um $2,53 \pm 0,94$ mmHg am unbehandelten Auge. Am vierten Tag der Studie war der intraokuläre Druck am behandelten Auge um $3,75 \pm 0,88$ mmHg gesunken, der IOD des Kontrollauges jedoch nur um $2,31 \pm 0,89$ mmHg. Die Pupillen der behandelten Augen verengten sich um $1,42 \pm 0,4$ mm, die der unbehandelten Augen zeigten keine deutlichen Veränderungen. Durch die Applikation von 0,5%igem Timolol sank die Herzfrequenz der Tiere bis zu $11,9 \pm 2,0$ bpm.

2,0%iges Dorzolamid wurde den Hunden in der zweiten Studie dreimal täglich verabreicht. Am ersten Tag zeigten sich Drucksenkungen der mit 2,0%igem Dorzolamid behandelten Augen um bis zu $6,47 \pm 0,32$ mmHg. Diese Werte steigerten sich am vierten Tag der Studie auf $7,50 \pm 0,29$ mmHg. Die Kontrollaugen zeigten ebenfalls eine leichte Senkung des IOD von $2,19 \pm 1,21$ am ersten Tag bis hin zu $3,5 \pm 0,83$ mmHg nach vier Tagen.

Weder die Herzfrequenz, noch die Pupillargröße wurden durch die Applikation von 2,0%igem Dorzolamid signifikant beeinflusst.

Durch die zweimal tägliche Verabreichung einer Kombination aus 0,5%igem Timolol und 2,0%igem Dorzolamid (Cosopt) in der dritten Studie zeigten sich Drucksenkungen bis zu $8,42 \pm 0,59$ mmHG an den behandelten Augen nach vier Tagen. Der IOD der Kontrollaugen sank um $3,4 \pm 0,61$ mmHg. Die Instillation des Kombinationspräparates bewirkte ein Absinken der Herzfrequenz um $8,6 \pm 2,4$ bpm und eine Miosis der behandelten Augen von bis zu $1,3 \pm 0,33$ mm. Die Pupillargröße der Kontrollaugen wurde auch hier nicht beeinflusst.

Die Reduzierung der Herzfrequenz und die einseitige Miosis sind in der Kombinationsstudie sicherlich auf den Anteil des Timolols zurückzuführen. Die Studie zeigte deutlich, dass eine Kombination der beiden Präparate zu signifikanteren Senkungen des IOD führt, als eine alleinige Applikation der beiden Medikamente. Der Vorteil der Kombination liegt außerdem in der geringeren Anwendungshäufigkeit, verglichen mit Dorzolamid allein. Auch in der Humanmedizin haben verschiedene Studien bewiesen, dass die Kombination aus 0,5%igem Timolol und 2,0%igem Dorzolamid besser in der Lage ist den IOD zu kontrollieren als eines der beiden Medikamente allein (Clineschmidt und Williams 1998, Clineschmidt und Williams 1999).

5. Diskussion

Es erscheint im Rahmen dieser Arbeit sinnvoll, die einzelnen Stoffgruppen getrennt voneinander darzustellen und die daraus resultierenden Therapieansätze für die Veterinärmedizin zu diskutieren.

Allgemeine Glaukomtherapie

Das grundlegende Ziel einer Glaukombehandlung ist nicht die Senkung des erhöhten Augeninnendruckes, sondern die zuverlässige und dauerhafte Erhaltung der Visusfunktion und die Reduzierung von Schmerzen (Ofri et al. 2000). Therapiert werden die Funktionsverluste, die infolge einer intraokulären Druckerhöhung entstehen und nicht der Innendruck. Die Bemühungen sind auf eine verbesserte Früherkennung und Prophylaxe gerichtet, da das Glaukom auch in der Humanmedizin bei vielen Patienten eine Zufallsdiagnose darstellt. Eine erfolgreiche Therapie und sichere Prognose ist in erster Linie vom Stadium des Glaukoms zum Zeitpunkt der Diagnose abhängig.

Insbesondere in der Veterinärmedizin besteht die größte Herausforderung der Glaukomtherapie in der fachmännischen Früherkennung des Glaukomschadens (Dietrich 2005). Im Gegensatz zum Menschen, bei dem das primäre Offenwinkelglaukom relativ häufig auftritt, zeigt sich dies beim Hund nur gelegentlich. Hund und Katze haben bis auf den erhöhten intraokulären Druck meist nur unspezifische Symptome, da dem Glaukom verschiedene Grunderkrankungen zugrunde liegen. Mangelnde Prophylaxe, Frühdiagnosemöglichkeiten und nicht zuletzt von der Besitzer-Compliance abhängige Erfolge stellen in der Veterinärmedizin ein zusätzliches Problem dar. Die Tiere werden meist erst sehr spät von ihren Besitzern vorgestellt, so dass häufig schon beträchtliche Funktionsverluste des Auges vorliegen.

Vor allem bei der Katze tritt das Glaukom häufig als Sekundärbefund neben anderen intraokulären Prozessen auf (Glaze et al. 1999). Anteriore Uveitiden und Neoplasien sind die Erkrankungen, die am häufigsten mit dem Sekundärglaukom einhergehen (Wilcock et al. 1984). Kongenitale Glaukome werden durch Abnormalitäten der ableitenden Wege des Kammerwassers hervorgerufen und treten uni- oder bilateral auf. Verschiedene Studien beschreiben diese histopathologischen Funde bei Katzen mit chronischem Glaukom (McLaughlin et al. 1987, Walde 1991).

Glaukomatöse Funktionsausfälle sind demnach die Folge einer allgemeinen Grund- bzw. Gefäßerkrankung des Auges. Die Minderdurchblutung des N. opticus in der Lamina cribrosa und die intraokuläre Druckerhöhung werden zwar als voneinander unabhängige Phänomene betrachtet, rufen aber beide denselben schädigenden Effekt hervor: Eine Unterversorgung der Sehnervenaxone mit Nährstoffen und eine damit verbundene Atrophie des N. opticus. Sowohl die Erhöhung des intraokulären Druckes als auch die Reduktion des Perfusionsdruckes führen zu einer schlechteren nutritiven Versorgung der Papille. Ein Glaukommedikament sollte deshalb nicht nur nach seiner drucksenkenden Wirkung beurteilt werden. Das Risiko einer Nervenschädigung infolge der Reduktion des Perfusionsdruckes muss ebenfalls bedacht werden. Nur so kann eine langfristige Visuserhaltung während der Therapie ermöglicht werden.

Ein Glaukom führt im Allgemeinen zu einer raschen Erblindung des Patienten und sollte als ophthalmologischer Notfall behandelt werden (Abrams 2001). Gegenwärtige Therapien richten sich auf die Senkung des intraokulären Druckes und den Schutz des Sehnervs, um so die Visusfunktion zu erhalten. Diese Behandlungsmethoden enthalten verschiedene medikamentöse und chirurgische Methoden, die oft für einzelne Patienten kombiniert werden

müssen. Es gibt keine Allheilmittel um das Glaukom zu kontrollieren, der Tierarzt muss von Fall zu Fall entscheiden und gegebenenfalls die Therapie wechseln, um die bestmögliche Versorgung des einzelnen Patienten zu gewährleisten. Neuere Theorien zum Verlauf des Glaukoms beziehen vor allem die Schädigung des Sehnervs durch vaskuläre und toxische Effekte ein. Die Medikamente, die speziell an diesem Punkt ansetzen sind wahrscheinlich die Zukunft in der Therapie dieser vielschichtigen Erkrankung.

Parasympathomimetika

Parasympathomimetika stellen eine wichtige Medikamentenklasse in der Glaukomtherapie von Hund und Katze dar (Holland 1974, Harris 1974). Sie werden traditionell in Präparate eingeteilt, die Acetylcholin imitieren (direkte) bzw. hemmen (indirekte) und somit die Wirkung des Acetylcholins am Rezeptor verlängern. Diese cholinergen Glaukomatosa senken den IOD bei vielen Tierarten mit einer variablen Morphologie des iridokornealen Winkels.

Die Effektivität von topisch appliziertem Pilocarpin zur Reduzierung des intraokulären Druckes wurde bei den verschiedensten Spezies dokumentiert (Wilkie et al. 1980, Klein et al. 1985). Dieses direkt wirkende Parasympathomimetikum erhöht den Abfluss des Kammerwassers über das trabekuläre Netzwerk durch Kontraktion der längsgestreiften Muskulatur des Ziliarkörpers. Pilocarpin führt durch seinen direkten Einfluss auf den Irissphinkter bei allen Spezies zu einer Miosis. Der uveosklerale Abfluss wird hingegen durch Pilocarpin gedrosselt (Havemer 1983). Bei der Katze ist dies weit aus unbedeutender, da der uveosklerale Abfluss lediglich 3% des Kammerwasserabflusses ausmacht.

Pilocarpin wird in der Veterinärmedizin routinemäßig zur Behandlung des akuten und chronischen Glaukoms eingesetzt (Gelatt 1991). Das Medikament ist in der Lage den IOD sowohl bei glaukomatösen Hunden und Katzen als auch bei normotensiven Tieren zu senken. Man versuchte mit diesem Miotikum einen prophylaktischen Effekt im kontralateralen Auge zu erzielen, die Effizienz dieser Therapie ist jedoch bisher unbekannt.

Der Einsatz der Miotika birgt das Risiko einen Zusammenbruch der Blut-Kammerwasser-Schranke zu provozieren (Stocker 1947). Es wird vermutet, dass die Medikamente ein bereits vorhandenes Glaukom potenzieren bzw. ein Glaukom hervorrufen können. Dies wäre möglich, wenn Proteine und/ oder Zellen die Blut-Kammerwasser-Schranke durchbrechen und in das Kammerwasser eindringen. Aus diesem Grund wird von einem Einsatz der Medikamente bei Glaukomen abgeraten, die eine Uveitis hervorrufen oder mit einer Uveitis einhergehen (Gelatt 1991, Fellmann 1990). In der veterinärmedizinischen Literatur finden sich zahlreiche Fälle, in denen Pilocarpin bei Hunden zu einer okulären Reizung führte. Über einen Anstieg des Kammerwasserproteins wird jedoch nicht berichtet. Bei Katzen wurden diese Reizungen nicht beobachtet (Wilkie 1991).

Die indirekt wirkenden Miotika werden rasch vom Auge, den Konjunktiven und dem nasolakrimalen System absorbiert (Glenwood et al. 1993). Dort führen sie zu einer Reduzierung der Plasmacholinesterase-Aktivität und potentiell zu einer systemischen Toxikose. Viele Halsbänder, Flohpräparate und systemische Antiparasitika enthalten hochdosierte Organophosphate, die die Acetylcholinesterase-Aktivität im Plasma senken können. Aus diesem Grund sollte von einer Anwendung der Präparate bei gleichzeitiger Behandlung mit einem indirekt wirkenden Miotikum verzichtet werden.

Echothiophatiodid wird in 0,25%iger Dosierung zweimal täglich verabreicht. Ist der Druck gesunken und unter Kontrolle, kann die Dosierung auf 0,125% verringert werden. Dieses Medikament ist in Deutschland nicht mehr im Handel und müsste über die internationale

Apotheke bestellt werden. Die zahlreichen Alternativen in der Glaukomtherapie machen dies aber weitgehend überflüssig.

Die Wirkung von Pilocarpin ist im Vergleich zu Echothiophatiodid weniger stark, darüber hinaus treten bei über 4%iger Konzentration Überempfindlichkeitsreaktionen auf (Gwin et al. 1977). 2%iges Pilocarpin ist am effektivsten und wird im Allgemeinen auch gut vertragen. Das Präparat wird 3- bis 4-mal täglich angewendet. Langfristig strebt man die niedrigste Konzentration und die geringste Applikationsfrequenz an, die gerade noch ausreicht, um den IOD ausreichend zu regulieren.

Die Anwendung eines direkten Parasympathomimetikums geht selten mit Nebenwirkungen einher, diese sind nur geringgradig ausgeprägt und meist lokal begrenzt (Wilkie und Latimer 1991, Krohne 1994). Der größte Nachteil des Parasympathomimetikums ist die häufige Applikation und die nicht gewährleistete Kontrolle aller Druckspitzen. Ebenso nachteilig sind die häufig auftretenden und zum Teil schweren systemisch wirkenden Nebenwirkungen. Aufgrund ihrer Nebenwirkungen werden Miotika seltener angewendet.

Die Vorteile der indirekten Parasympathomimetika liegen dagegen in der selteneren Anwendung und in der besseren und gleichmäßigen Druckkontrolle.

Sympathomimetika

Obwohl Epinephrin bereits seit über einem Jahrhundert als Glaukomtherapeutikum genutzt wird, ist noch immer nicht vollständig geklärt, welche adrenergen Effekte auf die Kammerwasserproduktion Einfluss nehmen und wie die adrenergen Medikamente den Augeninnendruck senken (Wang et al. 1998). Es ist bekannt, dass α - und β -adrenerge Rezeptoren im Ziliarkörper und im trabekulären Netzwerk eine wichtige Rolle bei der Regulation der Kammerwasserproduktion spielen. Epinephrin ist ein potenter Agonist, der sowohl auf α - als auch β -Rezeptoren einen sehr komplexen Effekt hat. Eine topische Applikation führt beim Menschen beispielsweise zu einer Veränderung der Kammerwasserproduktion (Garner et al. 1959) ohne Einfluss auf den Abfluss zu nehmen oder eine Verbesserung zu erzielen (Higgins und Brubaker 1980). Bei Katzen zeigt sich nach topischer Applikation ebenfalls ein deutlicher Effekt auf die Produktion des Kammerwassers (Wang et al. 1999): Es kommt zu einer Senkung von bis zu 25%. In anderen Studien zeigte sich hingegen kein Effekt (Gabelt et al. 1995), was sich möglicherweise auf die Unterschiede in der Korneapermeabilität zurückführen lässt. Epinephrin senkt den Augeninnendruck bei Katzen, Kaninchen, Menschen und Affen zuverlässig (Bill 1969), dennoch ist es im Gegensatz zu den neueren adrenergen Medikamenten auf dem Rückmarsch.

Apraclonidin, ein α^2 -Agonist, ist in der Humanmedizin das Mittel der Wahl, um den intraokulären Druck postoperativ zu senken (Hurvitz et al. 1991). Aufgrund seiner zuverlässigen drucksenkenden Wirkung wird es nach Laserbehandlungen eingesetzt und bei Patienten, die bereits ein Maximum an Glaukomtherapeutika bekommen haben. Apraclonidin hat unbedeutende kardiovaskuläre Nebenwirkungen und führt beim Menschen zu einer minimalen Veränderung der Pupillargröße. Es senkt den Druck indem es den Blutzufluss zum Ziliarkörper drosselt und somit die Kammerwasserproduktion reduziert.

Aus kardiovaskulärer Sicht können beim Hund nach einmaliger Instillation von Apraclonidin keine signifikanten Nebenwirkungen beobachtet werden (Miller et al. 1996). Der deutlichste Effekt zeigt sich in einer leichten Blässe der Konjunktiven und einer starken Mydriasis. Apraclonidin senkt den IOD um bis zu 3 mmHg, es stellt damit eine gute Ergänzung zu

anderen medikamentösen oder chirurgischen Therapien dar. Dennoch ist es unwahrscheinlich, dass Apraclonidin als alleiniges Medikament in der Glaukomtherapie des Hundes effektiv ist. Im Gegensatz zu den Hunden stellt sich bei Katzen nach Instillation von 0,5%igem Apraclonidin eine langanhaltende Miosis ein (Miller und Rhasea 1996). Der genaue Mechanismus dieser Reaktion ist jedoch noch nicht geklärt. In dieser Konzentration handelt es sich um ein potentes Medikament zur Drucksenkung bei der Katze. Die zahlreichen Nebenwirkungen wie Vomitus, Salivation und Bradykardie machen es jedoch für den Einsatz in der Glaukomtherapie unbrauchbar. Möglicherweise könnten Modifikationen des Medikamentes, die weniger lipophil sind und somit weniger durch die Kornea und die nasopharyngeale Mukosa aufgenommen werden, diese Toxizität verringern. In der derzeitigen Formulierung und Konzentration ist Apraclonidin für die Therapie des Glaukoms bei Katzen völlig ungeeignet.

Brimonidin ist ein hochselektiver α^2 -Agonist, der 28-mal selektiver als Apraclonidin ist (Gelatt und MacKay 2002). Brimonidin ist in der Therapie des primären Offenwinkelglaukoms des Menschen das Mittel der ersten Wahl. Okuläre Allergien treten weitaus seltener auf als bei der Behandlung mit Apraclonidin, was durch die verbesserte oxidative Stabilität von Brimonidin erreicht wird. In der Humanmedizin ist Brimonidin ungefähr so effektiv wie 0,5%iges Timolol, jedoch ohne unerwünscht kardiopulmonäre Nebenwirkungen hervorzurufen. Es senkt den Druck durch Reduktion der Kammerwasserproduktion und durch die Verbesserung des uveoskleralen Abflusses, außerdem wirkt es neuroprotektiv auf den Nervus opticus und die retinalen Ganglienzellen.

Bei der Glaukombehandlung des Hundes zeigt Brimonidin ähnliche Effekte wie Apraclonidin: Es führt zu einer leichten Senkung des IOD, erzeugt jedoch statt einer Mydriasis eine Miosis des behandelten Auges (Gelatt und MacKay 2002). Weder die einmalige noch die mehrfache Applikation des Medikamentes führt zum gewünschten Erfolg einer statistisch anhaltenden Drucksenkung. Möglicherweise ist eine höhere Konzentration nötig, um diesen Effekt zu erzielen. Ein limitierender Faktor der Wirksamkeit könnte darin bestehen, dass die benötigte Konzentration nicht erreicht wird, weil das Volumen der vorderen Augenkammer beim Hund weitaus größer ist als beim Menschen. Weitere Gründe dafür, dass bei Apraclonidin eine Mydriasis und bei Brimonidin eine Miosis entsteht, könnten die verschiedenen Typen und die Anzahl der α - und β -Rezeptoren am Auge des Hundes sein. Hierfür könnten aber auch die verschiedenen kommerziell erhältlichen Konzentrationen der beiden Medikamente ausschlaggebend sein. Im Gegensatz zu den anderen α -Agonisten zeigt Brimonidin auch beim Hund die geringsten lokalen Irritationen und nur wenige, geringere Nebenwirkungen wie Sedation, Allergien, systemische Hypotension oder kardiopulmonäre Effekte. Der Einsatz von Brimonidin beim Hund sollte sich aber nur auf eine begleitende Therapie zu anderen medikamentellen oder chirurgischen Behandlungen beschränken.

Bei der Katze führt Brimonidin ebenfalls zu einer Senkung des Augeninnendruckes und zu einer Miosis, die jedoch nicht so lang anhaltend ist wie beim Hund (Gelatt und MacKay 2002). In 0,5%iger Dosierung führt es jedoch wie Apraclonidin zur Sedation, Salivation, Diarrhoe und zum Vomitus. Aus diesem Grund wird das Medikament nicht zur Behandlung des Glaukoms bei der Katze eingesetzt.

Sympatholytika

Die drucksenkenden Eigenschaften von Timolol, einem nicht selektiven β -adrenergen Blocker wurden bei verschiedenen Spezies dokumentiert (Svee et al. 1986, Coakes et al. 1985). Obwohl der exakte Mechanismus der Wirkungsweise noch nicht vollständig geklärt ist, geht man davon aus, dass es den Druck durch eine Verminderung der Kammerwasserproduktion

senkt. Einen Einfluss auf die Abflussmenge des Kammerwassers hat es jedoch nicht. Timolol bindet an die β -Rezeptoren des Ziliarkörpers, welche hauptverantwortlich für die Produktion des Kammerwassers sind. β -Rezeptoren befinden sich in der Iris, dem Ziliarkörper und dem trabekulären Netzwerk.

In der Humanmedizin können nach topischer Applikation von Timolol verschiedenen Nebenwirkungen auftreten: Okuläre Irritationen, Bradykardie und Bronchokonstriktion bis hin zum Tod des behandelten Patienten (Gelatt et al. 1995). Ähnliche kardiovaskuläre Effekte wurden auch bei Hunden nach der Behandlung mit Timolol beobachtet. Bei der Katze ist Timolol als drucksenkendes Mittel hocheffektiv, kann aber zu einer langanhaltenden Miosis führen (Wilkie und Latimer 1991). Die teilweise starken Nebenwirkungen der β -Blocker sind wahrscheinlich auf eine systemische Aufnahme und eine damit verbundene Metabolisierung der Stoffe zurückzuführen. Der Einsatz von Timolol sollte sich daher auf Patienten beschränken, die keinerlei kardiovaskuläre oder pulmonale Probleme aufweisen. Das Präparat muss hinsichtlich der Dosierung und Frequenz individuell an die Konstitution des Patienten angepasst werden.

Timolol ist das am häufigsten verschriebene Glaukomtherapeutikum beim Menschen (Brooks 1990). Seine Wirkung ist gut dokumentiert und die Nebenwirkungen sind bei korrekter Anwendung und Überwachung des Patienten überschaubar. Es senkt den IOD zuverlässig sowohl am behandelten als auch am unbehandelten Auge und beugt somit einem Glaukomschaden am kontralateralen Auge vor.

Die systemischen Effekte von Timolol können durch eine Obstruktion der Puncta lacrimalia nach der Instillation leicht vermindert werden, so dass der Stoff möglichst wenig von der nasalen Mukosa aufgenommen wird (Gelatt et al. 1995). Veränderungen der Formulierung, in Form eines Gels oder durch visköseren Trägersubstanzen könnten zu einer geringeren systemischen Absorption und zu weniger Nebeneffekten führen, ohne dass die hypotensive Wirkung am Auge beeinflusst wird. Timolol ist in 0,25 und 0,5%iger Konzentration im Handel erhältlich und wird normalerweise zweimal täglich appliziert.

Carboanhydrasemmer

Carboanhydrasemmer (CAI = carbonic anhydrase inhibitor) werden in der Glaukombehandlung seit mehr als 40 Jahren eingesetzt (King et al. 1991). Diese Medikamente senken den IOD durch Reduzierung der Kammerwasserproduktion. Azetozolamid, ein kraftvoller Carboanhydrasemmer, wird in der Glaukomtherapie systemisch angewendet wie Dichlorphenamid, Methazolamid und Ethoxzolamid. Es wurde nachgewiesen, dass die systemische Therapie sowohl beim Menschen als auch bei verschiedenen Tierspezies zu einer Senkung des IOD um bis zu 60% führte (Friedland und Maren 1984). Beim systemischen Einsatz sollte bei Hunden Methazolamid bevorzugt werden. Es senkt den Augeninnendruck bei geringeren Konzentrationen als Azetozolamid, Ethoxzolamid und Dichlorphenamid. Methazolamid besitzt im Vergleich zu den anderen CAI eine geringere Plasmaproteinbindung. Es senkt den Druck stärker als Azetozolamid ohne eine systemische Azidose hervorzurufen. Methazolamid ist als 25 und 50 mg Tablette im Handel erhältlich (Willis 2004). Beim Menschen wird der klinische Einsatz der systemischen CAI durch eine Vielzahl unerwünschter Nebenwirkungen limitiert: Darunter Anorexie, Depressionen, Gewichtsverlust, Atemnot, verminderte Libido, Parästhesien, Geschmacksveränderungen und möglicherweise fetale Abnormalien. Beim Hund zeigen sich die deutlichsten Nebeneffekte in Form von Vomit und Diarrhoe.

Aufgrund der starken Nebenwirkungen systemischer Präparate wurden die lokalen CAI eingeführt (King et al. 1991). MK-927 zeigte in verschiedenen humanmedizinischen Studien eine signifikante Senkung des IOD bei normotensiven und glaukomatösen Patienten. Beim Hund ist es ebenfalls in der Lage den Druck sowohl am kranken als auch am gesunden Auge zu senken. Aufgrund seiner geringen Konzentration muss das Medikament für eine adäquate Drucksenkung jedoch mindestens zweimal täglich verabreicht werden. Lokale oder systemische Nebenwirkungen werden beim Hund durch die Anwendung von MK-927 nicht hervorgerufen. Das Präparat ist jedoch kommerziell nicht im Handel erhältlich.

2%iges Dorzolamid ist mit der Wirkung von MK-927 vergleichbar (Gelatt und MacKay 2001). Dreimal täglich appliziert senkt es den Augeninnendruck ähnlich wie eine orale Verabreichung von Methazolamid. Es bietet somit einen akzeptablen Ersatz zum systemischen CAI ohne unerwünschte Nebenwirkungen hervorzurufen. Die häufigsten Nebenwirkungen in der Humanmedizin beschränken sich auf okuläre Irritationen und einen bitteren Geschmack nach der Instillation. Bei klinisch gesunden Hunden senkt Dorzolamid den IOD um maximal 24,3%. Der Effekt dürfte am glaukomatösen Auge jedoch deutlich höher sein. Dorzolamid wird von Hunden gut toleriert und zeigte in den klinischen Studien keine signifikanten Nebenwirkungen. Das Medikament ist als 2%ige Lösung (2%iges Trusopt) im Handel erhältlich.

Bei der Katze hat Dorzolamid ebenfalls einen deutlich drucksenkenden Effekt (Rainbow und Dziezyc 2003). Bei zweimal täglicher Applikation braucht das Medikament allerdings einige Tage bis eine Konzentration am Auge erreicht wird, die zur Senkung des Druckes führt. Zur akuten Therapie des felines Glaukoms scheint es daher nicht geeignet. Bei dreimaliger Instillation kann die nötige Konzentration eventuell schneller erreicht werden. Bei den Katzen wurden ebenso wenige Nebenwirkungen beobachtet wie beim Hund, somit stellt Dorzolamid für die Langzeittherapie des Glaukoms der Katze ein viel versprechendes Medikament dar.

Brinzolamid ist ein weiterer topischer CAI auf Sulfonamidbasis, der mit der Wirkung von Dorzolamid vergleichbar ist (Gray et al. 2003). In der Humanmedizin wird Brinzolamid alle 12 Stunden verabreicht und scheint im Gegensatz zu Dorzolamid weniger Nebenwirkungen hervorzurufen. Vermutlich liegt das an seiner optimierten Formulierung als Suspension bei einem physiologischen pH-Wert von 7,5.

Wird es alle 12 Stunden verabreicht, ist es beim Hund analog zum Menschen in der Lage den IOD zu senken (Whelan et al. 1999). Eine Behandlung in diesem zeitlichen Rhythmus führt hingegen bei normotensiven Katzen nicht zu einer signifikanten Senkung des Augeninnendruckes. Das Medikament ist als 1%ige Lösung kommerziell erhältlich, möglicherweise führt eine höhere Konzentration auch bei der Katze zum gewünschten Erfolg. Vielleicht ist Brinzolamid auch unabhängig von seiner Konzentration oder Applikationsfrequenz überhaupt nicht fähig den Druck am normotensiven Auge der Katze zu senken. Dies kann mit der hohen Rate der Kammerwasserbildung der Katze im Gegensatz zu Mensch und Hund zusammenhängen. Es bleibt abzuwarten, ob neuere Studien am glaukomatösen Katzenauge eine deutliche Wirkung von Brinzolamid aufzeigen können.

Prostaglandinanaloga

Als eines der ersten Prostaglandinanaloga wurde 0,12%iges Unoproston Isopropyl (Rescula) auf dem japanischen Markt eingeführt und in verschiedenen Studien in anderen Ländern evaluiert (Ofri et al. 2000). Prostaglandinanaloga reduzieren den intraokulären Druck primär durch die Verbesserung des uveoskleralen Abflusses, der genaue Mechanismus ist aber noch nicht hinreichend geklärt. Rescula senkt den IOD verschiedener Spezies deutlich. Beim

Menschen ist es in der Lage den Druck über einen Zeitraum von 6 Monaten um bis zu 20% zu senken (Yoshida et al. 1998), ohne dabei signifikante Nebenwirkungen hervorzurufen. Bei einer Langzeittherapie mit Prostaglandinanaloga können folgende Nebenwirkungen auftreten: Okuläre Irritation, konjunktivale Hyperämie, Irispigmentation, Hypertrichose und Pigmentierung der Wimpern.

Beim Hund führt Rescula zu einer maximalen Senkung des Augeninnendruckes von 24% und ist somit vergleichbar mit anderen topischen Glaukomtherapeutika wie Apraclonidin oder Timolol (Ofri et al. 2000). Anders als beim Menschen führt es beim Hund zu einer deutlichen Miosis des behandelten Auges. Durch welchen Mechanismus die Miosis entsteht, ist noch ungeklärt. Andere Nebenwirkungen wurden beim Hund nicht festgestellt, so dass Rescula ein effektives Mittel zur Behandlung des caninen Glaukoms darstellen könnte.

Als weiteres Prostaglandinanalogon wurde Latanoprost in der Humanmedizin eingeführt (Studer et al. 2000). Es senkt den Druck bei einmal täglicher Applikation um bis zu 36% und ist demnach weitaus effektiver als eine zweimal tägliche Behandlung mit dem β -Blocker Timolol. Durch die Veresterung erreicht man eine bessere Penetration durch die Kornea, so dass geringere Konzentrationen notwendig sind, um den Druck des Auges zu senken. Latanoprost ist ein hochselektiver Agonist der FP Rezeptoren, Es wurde entwickelt, um den hypotensiven Effekt von PGF-2 α ohne starke Nebenwirkungen und Irritationen zu imitieren. Das Medikament wird als Pro Drug Formulierung angewendet. Durch den Kontakt mit der Kornea wird es hydrolysiert und als aktive Form in die vordere Augenkammer aufgenommen. Dies erlaubt ein Wirkungsspektrum von bis zu 24 Stunden, woraus sich eine einmal tägliche Applikation in der Humanmedizin ergibt.

Diese einmal tägliche Applikation ist auch beim Hund ausreichend, um den IOD um bis zu 33% zu senken (Gelatt und MacKay 2001). Das Präparat führt auch am kontralateralen Auge zu einer geringen Drucksenkung. Nebenwirkungen wie Irritation oder Blepharospasmen wurden beim Hund nicht beobachtet.

Im Gegensatz zum Hund hat 0,005%iges Latanoprost bei der Katze keine deutliche Wirkung auf den intraokulären Druck, was durch den geringeren uveoskleralen Abfluss begründet werden kann (Studer et al. 2000). Das Medikament verbessert primär den uveoskleralen Abfluss. Aus diesem Grund scheint es keinen Einfluss auf den IOD solcher Spezies zu haben, bei denen der Abfluss keine wesentliche Rolle in der Kammerwasserdynamik spielt.

Latanoprost führt sowohl beim Hund als auch bei der Katze zu einer Miosis des behandelten Auges (Studer et al. 2000). Der zugrunde liegende Mechanismus bleibt zu klären.

0,005%iges Latanoprost ist zur Behandlung des caninen Glaukoms gut geeignet und kann ein- bis zweimal täglich appliziert werden. Bei einmaliger Applikation am Abend reduziert man das Auftreten einer Miosis am Folgetag. Die unerwünschte Miosis kann jedoch nicht vollständig vermieden werden.

Ähnliche Ergebnisse zeigen Studien über 0,03%iges Bimatoprost und 0,004%iges Travoprost beim Hund (Gelatt und MacKay 2002, Gelatt und MacKay 2004). Beide Medikamente werden ebenfalls ein- bis zweimal täglich appliziert und führen zu einer Miosis.

In der Humanmedizin werden die Prostaglandinanaloga bereits bevorzugt vor den β -Blockern eingesetzt (Gelatt und MacKay 2002). Es ist davon auszugehen, dass sich dieser Trend auch in der Behandlung des caninen Glaukoms durchsetzen wird.

Bei der Katze scheinen die Prostaglandinanaloga keinen Effekt zu haben. Man geht davon aus, dass ihnen der Rezeptor für die Bindung des Präparates fehlt (Studer et al. 2000). Möglicherweise können aber höhere Konzentrationen oder neu entwickelte Prostaglandine auch bei der Katze zum gewünschten Erfolg führen, bislang wurde jedoch noch kein adäquates Mittel gefunden.

Kalziumantagonisten

Kalziumantagonisten werden bisher hauptsächlich zur Therapie des Bluthochdrucks und zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen eingesetzt. Ihren Namen verdanken sie ihrem Wirkungsmechanismus: Sie verringern den Einstrom von Kalziumionen in das Innere der Muskelzelle. Während der systemischen Applikation wurde jedoch auch eine Senkung des IOD beobachtet. Dies führte zu dem Schluss, dass es durch topische Applikation eines Kalziumantagonisten auch zu einer Drucksenkung kommen kann und somit potentielle neue Glaukommedikamente zur Verfügung stehen.

Verschiedene Studien zeigten, dass Flunarizin den IOD von Affen und gesunden Hunden senkt (Greller et al. 2008, Wang et al. 2008). Es bleibt abzuwarten, wie sich das Medikament am glaukomatösen Patienten verhält und welche Auswirkungen es auf den intraokulären Druck der Katze hat. Des Weiteren ist die Kombination mit anderen Glaukomtherapeutika zu untersuchen. Es ist jedoch anzunehmen, dass eine Kombination mit β -Blockern eine Potentierung der bradykarden Nebenwirkungen zur Folge haben wird, so dass es als Therapeutikum wahrscheinlich ungeeignet sein wird.

Es wird sich in der Zukunft zeigen, ob Kalziumantagonisten tatsächlich in der Lage sind in der Glaukomtherapie bei Hund und Katze eine wichtige Rolle einzunehmen.

Neuroprotektive Therapien

Eine einleuchtende Folgerung, den Prozess der sekundären Degeneration zu stoppen, ist der Einsatz von Medikamenten, die die toxischen Faktoren hemmen und somit die Kaskade der Degeneration aufhalten (Ofri und Narfström 2007). Dieser therapeutische Ansatz ist als Neuroprotektion bekannt und zeigte experimentell gute Ergebnisse. Memantin, ein Glutamatantagonist, zeigte beispielsweise eine neuroprotektive Wirkung bei Nagern und Affen mit einem induziertem Glaukom (Schuettauf et al. 2002, Hare et al. 2004). Memantin wird in den USA und in Europa derzeit weiteren klinischen Studien unterzogen (Ofri 2007). Glutamat ist jedoch nicht der einzige Stoff, der neurotoxisch auf die Ganglienzellen wirkt (Ofri und Narfström 2007). Stickstoffoxid und Endothelin-1 zeigten ebenfalls, dass sie eine Rolle in der Pathogenese des Glaukomschadens spielen. Unoproston zeigte in diesem Zusammenhang, dass es in der Lage ist, den vasokonstriktorischen Effekt des Endothelin-1 zu hemmen und somit den retinalen Blutfluss zu steigern.

Konservierungsmittel

Viele experimentelle und klinische Studien zeigten, dass Langzeittherapien mit topischen Medikamenten beim Glaukom die Augenoberfläche in Mitleidenschaft ziehen können (Yee 2007). Konservierungsmittel spielen in nahezu allen Mehrfachdosis-Präparaten eine entscheidende Rolle, da sie das mikrobielle Wachstum verhindern und den aktiven Wirkstoff zu schützen. Demzufolge können auch Konservierungsmittel zu lokalen Nebenwirkungen führen, auch wenn der genaue Mechanismus dieses Vorgangs noch nicht geklärt ist.

Das hauptsächlich eingesetzte Konservierungsmittel ist derzeit Benzalkoniumchlorid. Es ist Bestandteil von annähernd 72% aller Augentropfen. In Umfragen (De Jong et al. 1994) bestätigten 72% der Befragten, dass es irritierend auf das Auge wirkt. 70% der Befragten würden sich ein Medikament wünschen, das ein sicheres Konservierungsmittel enthält.

Eine Möglichkeit diese Irritationen zu umgehen sind Präparate ohne Konservierungsmittel wie z.B. Einzeldosis-Formulierungen (Su et al. 2005). Die naheliegenden Nachteile dieser

Alternative liegen jedoch in den hohen Therapiekosten und der kleinen Behältergröße, die eine Anwendung manchmal schwierig werden lässt. Besonders in der Veterinärmedizin, in der die Patienten nicht immer so kooperativ sind, stellt dies ein relevantes Problem dar.

Purit ist ein alternatives Konservierungsmittel zu Benzalkoniumchlorid (BAK) und wird als 0,1 und 0,15% Brimonidin Purit verwendet (Noecker 2001). Es wurde auf seine antimikrobielle Effizienz in klinischen Studien überprüft und zeigte deutlich weniger korneale Schädigungen als BAK.

Eine weitere Alternative bietet Polyquad (Polyquaternium-1), eine antibakterielle quartäre Ammoniumverbindung. Labbé et al. zeigten 2006 in einer tierexperimentellen Studie die Wirkungsweise und Sicherheit des Präparates.

6. Zusammenfassung

Zur Glaukomtherapie bei Hund und Katze unter besonderer Berücksichtigung experimenteller Studien aus den Jahren 1990 - 2008. Eine Literaturstudie.

In der vorliegenden Arbeit wurden 115 Veröffentlichungen der letzten 18 Jahre eines der wichtigsten Themengebiete der Ophthalmologie ausgewertet: Das Glaukom von Hund und Katze.

Ziel war es, auf Basis klinischer Studien, neue und alte Medikamente der Glaukomtherapie, die in der Humanmedizin eingesetzt werden, hinsichtlich ihrer Wirksamkeit für die Tiermedizin zu prüfen. Auf diese Weise sollen neue Tendenzen und Möglichkeiten der medikamentösen Glaukombehandlung dargestellt werden.

Klinische Studien bieten zu diesem Zweck den Vorteil, dass eine große Anzahl von Patienten in einem relativ kurzen Zeitraum untersucht und so die Wirkung der Medikamente überprüft werden kann. Eine detaillierte Beschreibung von Material und Methode sowie die Darstellung offen gebliebener Fragen liefern den Anreiz zu weiteren Forschungsprojekten.

Es zeigte sich in dieser Arbeit, dass die Ergebnisse nicht immer von einer Tierart auf die andere übertragen werden können. Kenntnisse über anatomische und funktionelle Unterschiede sowie über Wirkung und Nebenwirkungen der jeweiligen Therapeutika können aber hilfreich sein.

7. Summary

Glaucoma therapy in dogs and cats under particular considering of experimental studies from the years 1990 – 2008. A literature survey.

115 publications of the past eighteen years from one of most important region of ophthalmology have been reviewed and analyzed for this thesis: the canine and feline glaucoma.

Based on clinical studies the objective of this thesis is to validate the efficacy of clinically established as well as newly approved human glaucoma drugs in animal patients.

The results of this analysis shall help to identify new ways to treat canine and feline glaucoma applying well-known substances.

Clinical studies in general provide the advantage to monitor a large number of patients in a short period of time thus allowing to validate the effect of a given drug in a compressed time frame.

Furthermore, the detailed description of methods applied and materials used as well as highlighting open questions and issues are an incentive for further research.

This thesis shows that results from one animal species cannot always be transferred to another species. Profound knowledge about anatomical and functional differences in different species as well as about the effects and side effects of a substance is required.

8. Literaturverzeichnis

- Abelson, M. B., Gilbert, C. M., Smith, L. M.
Sustained reduction of intraocular pressure in humans with the calcium channel blocker verapamil.
Am J Ophthalmol 1988; 105: 155-159.
- Abrams, K. L.
Medical and surgical management of the glaucoma patient.
Clin Tech Small Anim Pract 2001; 16 (1): 71-76.
- Abreau, M. M., Kim, Y. Y., Shin, D. H., Netland, P. A.
Topical verapamil and episcleral venous pressure.
Ophthalmology 1998; 105: 2251-2255.
- Alm, A.
Prostaglandin derivatives as ocular hypotensive agents.
Prog Retin Eye Res 1998; 17: 291-312.
- Alm, A., Stjernschantz, J.
Effects on intraocular pressure and side effects of 0.005% latanoprost applied once daily, evening or morning.
Ophthalmol 1995; 102: 1743-1752.
- Almeida, J. F., Fonseca, A., Baptista, C. M., Leite, E., Gil, M. H.
Immobilization of drugs for glaucoma treatment.
J Mater Sci Mater Med 2007; 18 (12): 2309-2317.
- Azuma, I., Takahashi, N., Kuwayama, Y.,
Clinical evaluation of KT-210 in various types of glaucoma and ocular hypertensive patients.
J Eye 1996; 13: 1937-1946.
- Baird, A., Bohlen, P.
Fibroblast growth factors.
In Peptide Growth Factors and their receptors I, Springer Verlag 1990; 369-418.
- Bárány, E. H.
The mode of action of pilocarpine on outflow resistance in the eye of a primate.
Invest Ophthalmol Vis Sci 1962; 1: 712-727.
- Barrie, K. P., Gum, G. G., Samuelson, D. A., Gelatt, K. N.
Quantitation of uveoscleral outflow in normotensive and glaucomatous beagles by ³H-labeled dextran.
Am J Vet Res 1985; 46: 84-88.
- Bartoe, J. T., Davidson, H. J., Horton, M. T., Jung, Y., Brightman, A. H.
The effect of bimatoprost and unoprostone isopropyl on the intraocular pressure of normal cats.
Vet Ophthalmol 2005; 8 (4): 247-52.

- Becker, B.
Decrease in intraocular pressure in man by a carbonic anhydrase inhibitor, diamox; a preliminary.
Am J Ophthalmol 1954; 37 (1): 13-15.
- Bedford, P. G.
Gonioscopy in the dog.
J Small Anim Pract 1977; 18 (10): 615-629.
- Bentley, E., Miller, P. E., Diehl, K. A.
Use of high-resolution ultrasound as a diagnostic tool in veterinary ophthalmology.
J Am Vet Med Assoc 2003; 223 (11): 1617-1622, 1599.
- Bhattercherjee, P., Williams, B. S., Paterson, C. A.
Intraocular pressure responses of cats and rabbits to prostaglandin F₂α and 17-phenyl trinor prostaglandin E₂.
Association for Research in Vision and Ophthalmology 1998; 489.
- Bito, L. Z.
Prostaglandins: a new approach to glaucoma management with a new, intriguing side effect.
Surv Ophthalmol 1997; 41 Suppl 2: 1-14.
- Bito, L. Z., Camras, C. B., Gum, G. G.
The ocular hypotensive effects and side effects of prostaglandins on the eyes of experimental animals.
The ocular Effects of Prostaglandins and other Eicosanoids, New York 1989; 349-368.
- Blocker, T., van der Woerdt, A.
The feline glaucomas: 82 cases.
Vet Ophthalmol 2001; 4 (2): 81-85.
- Brooks, D. E.
Glaucoma in the dog and cat.
Vet Clin North Small Anim Pract 1990; 20 (3): 775-797.
- Brooks, D.E., Komáromy, A.M., Källberg, M.E.
Comparative optic nerve physiology: implications for glaucoma, neuroprotection and neuroregeneration.
Vet Ophthalmol 1999 (1): 2: 13-25.
- Burke, J., Schwartz, M.
Preclinical evaluation of brimonidine.
Surv Ophthalmol 1996; 41 Suppl 1: 9-18.
- Camras, C. B., Feldmann, S. G., Podos, S. M., Christensen, R. E., Gardner, S. K., Fazio, D. T.
Inhibition of the epinephrine-induced reduction of intraocular pressure by systemic indomethacin in humans.
Am J Ophthalmol 1985; 100: 169-175.

- Camras, C. B., Siebold, E. C., Lustgarten, J. S.
Maintained reduction of intraocular pressure by prostaglandin F-2-alpha-isopropylester applied in multiple doses in ocular hypertensive and glaucoma patients.
Ophthalmology 1989; 96: 1329-1337.
- Carvalho, A. B., Laus, J. L., Costa, V. P., Barros, P. S., Silveira, P. R.
Effects of travoprost 0.004% compared with latanoprost 0.005% on the intraocular pressure of normal dogs.
Vet Ophthalmol 2006; 9 (2): 121-125.
- Cawrse, M. A., Ward, D. A., Hendrix, D. V. H.
Effects of topical application of a 2% solution of dorzolamid on intraocular pressure and aqueous humor flow rate in clinically normal dogs.
Am J Vet Res 2001; 62 (6): 859-863.
- Chiou, C. Y., Trzeciakowski, J., Gelatt, K. N.
Reduction of intraocular pressure in glaucomatous dogs by a new cholinergic drug.
Invest Ophthalmol Vis Sci 1980; 19: 1198-1203.
- Chiou C. Y.
Treatment of open angle glaucoma and ischemic retinopathy with dopamine antagonist.
J Ocul Pharmacol 1994; 10: 371-377.
- Clerc, B., Krähenmann, A.
Augenheilkunde Hund und Katze.
Parey Verlag, Stuttgart, 1990.
- Clineschmidt, C. M., Williams, R. D.
A randomized trial in patients inadequately controlled with timolol alone comparing the dorzolamide-timolol combination to monotherapy with timolol or dorzolamide-
Dorzolamide-Timolol Combination Study Group.
Ophthalmology 1998; 105 (10): 1952-1959.
- Clineschmidt, C. M., Williams, R. D.
A randomized trial in patients inadequately controlled with timolol alone comparing the dorzolamide-timolol combination to monotherapy with timolol or dorzolamide.
Ophthalmology 1999; 106 (12): 17-24.
- Colby, E. D., McCarthy, L. E., Borison, H. L.
Emetic action of xylazine on the chemoreceptor trigger zone and its analogs.
J Vet Pharmacol Ther 1981; 4: 93-96.
- Coleman, A. L., Diehl, D. L., Jampel, H. D., Bachorik, P. S., Quigley, H. A.
Topical timolol decrease plasma high-density lipoprotein cholesterol level.
Arch Ophthalmol 1990; 108: 1260-1263.
- Coleman, R. A., Humphrey, P. P., Kennedy, I.
Prostanoid receptors in smooth muscle: further evidence for a proposed classification.
Autonom Pharmacol 1982; 3: 35-49.

Davidson, M.

Glaucoma: What's new?

British Small Animal Veterinary Congress, London, 2006.

Del Sole, M. J., Sande, P. H., Bernades, J. M., Aba, M. A., Rosenstein, R. E.

Circadian rhythm of intraocular pressure in cats.

Vet Ophthalmol 2007; 10 (3): 155-61.

De Jong, C., Solwijk, T., Kuppens E., De Keizer, R., Van Best, J.

Topical timolol with and without benzalkonium chloride: epithelial permeability and autofluorescence of the cornea in glaucoma.

Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1994; 232 (4): 221-224.

Derick, R. J., Robin, A. L., Tielsch, J.

Once-daily versus twice daily-levobunolol (0,5%) therapy. A crossover study.

Ophthalmology 1992; 99: 424-429.

Dietrich, U.

Feline glaucomas.

Clin Tech Small Anim Pract 2005; 20(2): 108-16.

Dlouhy, U.

Auswertung ophthalmologischer Dissertations- und Habilitationsarbeiten aus der Humanmedizin der Jahre 1985-1995 hinsichtlich Angaben zur Therapie von Augenkrankheiten in der Tiermedizin.

Med Diss, München, 1997.

Donohue, E. K., Wilensky, J. T.

Trusopt, a topical carbonic anhydrase inhibitor.

J Glaucoma 1996; 5 (1): 68-74.

Faschinger, C., Nell, B.

Glaukom bei Tieren.

Spektrum Augenheilkd 2007; 21 (3): 187-192.

Fechner, P.U.

Die Vermeidung des Akkomodationsspasmus bei der Behandlung jugendlicher Glaukompatienten.

Klin Monatsbl Augenheilkd 1971; 158: 112-116.

Fechner, P. U., Teichmann, K. D.

Medikamentöse Augentherapie.

Enke Verlag, Stuttgart, 2000, 4. Auflage.

Flocks, M., Zweng, C. H.

Studies on the mode of action of pilocarpine on aqueous outflow.

Am J Ophthalmol 1957; 44: 380-388.

Frey, H. H., Löscher, W.

Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin.

Enke Verlag, Stuttgart, 1996, 2. Auflage.

- Friedland, B. R., Maren, T. H.
The role of carbonic anhydrase in lens ion transport and metabolism.
Ann N Y Acad Sci 1984; 429: 582-586.
- Gelatt, K. N., Brooks, D. E., Samuelson, D. A.
Comparative glaucomatology. I: The spontaneous glaucomas.
J Glaucoma 1998; 7 (3): 187-201.
- Gelatt, K. N., Larocca, R. D., Gelatt, J. K., Strubbe, T., MacKay, E. O.
Evaluation of multiple doses of 4 and 6% timolol and timolol combined with 2% pilocarpine in clinically normal beagles and beagles with glaucoma.
Am J Vet Res 1995; 56 (10): 1325-1331.
- Gelatt, K. N., MacKay, E. O.
Effect of different dose schedules of latanoprost on intraocular pressure and pupil size in the glaucomatous beagle.
Vet Ophthalmol 2001; 4 (4): 283-288.
- Gelatt, K. N., MacKay, E. O.
Changes in intraocular pressure associated with topical dorzolamid and oral methazolamid in glaucomatous dogs.
Vet Ophthalmol 2001; 4 (1): 61-67.
- Gelatt, K. N., MacKay, E. O.
Effect of different dose schedules of bimatoprost on intraocular pressure and pupil size in the glaucomatous beagle.
J Ocul Pharmacol Ther 2002; 18 (6): 525-534.
- Gelatt, K. N., MacKay, E. O.
Effect of single and multiple doses of 0.2% brimonidine tartrate in the glaucomatous beagle.
Vet Ophthalmol 2002; 5 (4): 253-262.
- Gelatt, K. N., MacKay, E. O.
Effect of different dose schedules of travoprost on intraocular pressure and pupil size in the glaucomatous beagle.
Vet Ophthalmol 2004; 7 (1): 53-57.
- Gelatt, K. N., Williams, L. W., Gum, G. G.
Ocular hypotensive effects of carbonic anhydrase inhibitors in normotensive and glaucomatous beagles.
Am J Vet Res 1979; 40: 334-345.
- Glaze, M. B.
Congenital and hereditary ocular abnormalities in cats.
Clin Tech Small Anim Pract 2005; 20: 74-82.
- Glaze, M. B., Gelatt, K. N.
Feline ophthalmology.
Vet Ophthalmol 1999; 997-1052.

- Goh, Y., Oshima, T., Araie, M.
Mechanism of intraocular pressure reduction observed after topical application of S-1033 in animals.
Jpn J Ophthalmol 1994; 38: 228-235.
- Goldberg, I., Goldberg, H.
Betaxolol eye drops. A clinical trial of safety and efficacy.
Aust N Z J Ophthalmol 1995; 23: 17-24.
- Gray, H. E., Willis, A. M., Morgan R. V.
Effects of topical administration of 1% brinzolamide on normal cat eyes.
Vet Ophthalmol 2003; 6 (4): 285-290.
- Grehn, F.
Die Perspektive neuroprotektiver Glaukomtherapie.
Ophthalmologie 2001; 98: 925-928.
- Greller, A. L., Hoffman, A. R., Liu, C., Ying, G. S., Vudathala, D. K., Acland, G. M., Komaromy, A. M.
Effects of the topically applied calcium-channel blocker flunarizine on intraocular pressure in clinically normal dogs.
Am J Vet Res 2008; 69 (2):273-278.
- Grierson, I., Cracknell, K. P., Pfeiffer, N.
The iris after prostanoid treatment.
Curr Opin Ophthalmol 2001; 12 (2): 112-118.
- Gum, G. G., Gelatt, K. N., Gelatt, J. K., Jones, R.
Effect of topically applied demecarium bromide and echothiophate iodide on intraocular pressure and pupil size in beagles with normotensive eyes and beagles with inherited glaucoma.
Am J Vet Res 1993; 54 (2): 287-293.
- Gupta, N., McAllister, R., Drance, S. M., Rootman, J., Cynader, M. S.
Muscarinic receptor M1 and M2 subtypes in the human eye: QNB, pirenzepine, oxotremorine, and AFDX-116 in vitro autoradiography.
Br J Ophthalmol 1994; 78: 174-177.
- Gwin, R. M., Gelatt, K. N., Gum, G. G., Pfeiffer, R. L., Williams, L. W.
The effects of topical pilocarpine on intraocular pressure and pupil size in the normotensive and glaucomatous beagle.
Invest Ophthalmol Vis Sci 1977; 16: 1143-1148.
- Hampson, E. C., Smith, R. I., Bernays, M. E.
Primary glaucoma in Burmese cats.
Aust Vet J 2002; 80 (11): 672-680.
- Hare, W. A., Woldemussie, E., Lai, R. K., Ton, H., Ruiz, G., Chun, T., Wheeler, L.
Efficacy and safety of memantine treatment for reduction of changes associated with experimental glaucoma in monkey. I: Functional measures.
Invest Ophthalmol Vis Sci 2004; 45 (8): 2625-2639.

Harris, A., Spaeth, G. L., Sergott, R. C., Katz, L. J., Cantor, L. B., Martin, B. J.
Retrobulbar arterial hemodynamic effects of betaxolol and timolol in normal-tension
glaucoma.

Am J Ophthalmol 1995; 120: 168-175.

Hayashi, M., Yablonski, M. E., Mindel, J. S.

Methods for assessing the effects of pharmacologic agents on aqueous humor dynamics.
Duane's foundation of clinical ophthalmology 1993; 3: 1-9.

Hellberg, M., Salee, V., McLaughlin, M. A.

Preclinical efficacy of AL-6221, a potent and selective FP prostaglandin agonist.
ARVO 1998; 420.

Herkel, U., Pfeiffer, N.

Innovative Glaukomtherapie.

Ophthalmologie 2001; 98: 929-933.

Herring, I. P.

Glaucoma 2004.

Skript des Veterinary Medical Teaching Hospital der School of Veterinary Medicine der University of
California.

Herring, I. P., Morgan, R. V.

Glaucoma 2007.

Skript des Veterinary Medical Teaching Hospital der School of Veterinary Medicine der University of
California.

Hurvitz, L. M., Kaufman, P. L., Robin, A. L., Weinreb R. N., Crawford K., Shaw B.

New developments in the drug treatment of glaucoma.

Drugs 1991; 41: 514-532.

Husain, S., Yates, P. W., Crosson, C. E.

Latanoprost-induced changes in rat intraocular pressure: direct or indirect?.

J Ocul Pharmacol Ther 2008; 24 (4): 367-372.

Ingram, C. J., Brubaker, R. F.

Effect of brinzolamide and dorzolamide on aqueous humor flow in human eyes.

Am J Ophthalmol 1999; 128: 292-296.

Jin, Y., Wilson, S., Elko, E. E., Yorio, T.

Ocular hypotensive effects of medetomidine and its analogs.

J Ocul Pharmacol Ther 1991; 7: 285-296.

Källberg, M. E., Brooks, D. E., Garcia-Sanchez, G. A., Komaromy, A. M., Szabo, N. J.,
Tian, L.

Endothelin I levels in the aqueous humor of dogs with glaucoma.

J Glaucoma 2002; 11 (2): 105-109.

Kaur, I. P., Smitha, R., Aggarwal, D., Kapil, M.

Acetazolamide: future perspective in topical glaucoma therapeutics.

Int J Pharm 2002; 248: 1-14.

- Kharlamb, A., Shan, T., Runde, E.
The cynomolgus monkey has a CNS imidazoline receptor which mediates IOP and cardiovascular responses to AGN.
Invest Ophthalmol Vis Sci 1992; 33: 1115.
- King, T. C., Gum, G. G., Gelatt, K. N.
Evaluation of a topically administered carbonic anhydrase inhibitor (MK-927) in normotensive and glaucomatous beagles.
Am J Vet Res 1991; 52 (12): 2067-2070.
- König, H. E., Liebich, H. G.
Anatomie der Haussäugetiere Band II, Organe, Kreislauf- und Nervensystem.
Schattauer Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1999.
- Krohne, S. G.
Effect of topically applied 2% pilocarpine and 0.25% demecarium bromide on blood-aqueous barrier permeability in dogs.
Am J Vet Res 1994; 55 (2): 1729-1733.
- Labbé, A. Pauly, A., Liang, H., Brignole-Baudouin, F., Martin, C., Warnet, J. M., Baudouin, C.
Comparison of toxicological profiles of benzalkonium chloride and polyquaternium-1: an experimental study.
J Ocul Pharmacol Ther 2006; 22 (4): 267-278.
- La Cour, M., Kiilgaard, J. F., Eysteinnsson, T., Wiencke, A. K., Bang, K., Dollerup, J., Jensen, P. K., Stefánsson, E.
Optic nerve oxygen tension: effects of intraocular pressure and dorzolamide.
Br J Ophthalmol 2000; 84 (9): 1045-1049.
- Lang, I. M., Sarna, S. K.
The role of adrenergic receptors in the initiation of vomiting and its gastrointestinal motor correlates.
J Pharmacol Exp Ther 1992; 263: 395-403.
- Liebermann, T. W., Leopold, I. C.
The use of aceclidine in the treatment of glaucoma. Its effect on intraocular pressure and facility of aqueous humor outflow as compared to that of pilocarpine.
Am J Ophthalmol 1967; 64: 406-415.
- Linnert, D.
Carbachol im Vergleich mit Pilocarpin bei der Behandlung des Glaucoma simplex.
Klin Monatsbl Augenheilkd 1972; 161: 293-296.
- Maehara, S., Ono, K., Ito, K., Tsuzuki, K., Seno, T., Yokoyama, T., Yamashita, K., Izumisawa, Y., Kotani, T.
Effects of topical nipradilol and timolol maleate on intraocular pressure, facility of
Vet Ophthalmol 2004; 7 (3): 147-150.

- Mali, R. S., Cheng, M., Chintala, S. K.
Plasminogen activators promote excitotoxicity-induced retinal damage.
FASEB J 2005; 19 (10): 1280-1289.
- Maren, T. H., Haywood, J. R., Chapman, S. K., Zimmermann, T. J.
The pharmacology of methazolamid in relation to the treatment of glaucoma.
Invest Ophthalmol Vis Sci 1977; 16: 730-742.
- Martin, C. L.
Evaluation of patients with decreased vision or blindness.
Clin Tech Small Anim Pract 2001; 16 (1): 62-70.
- Martin, X. D.
New insights into the autonomous regulation of intraocular pressure.
Curr Opin Ophthalmol 1994; 5/ 2: 15-19.
- McIlnay, T. R., Gionfriddo, J. R., Dubielzig, R. R., Powell, C. C., Madl, J. E.
Evaluation of glutamate loss from damaged retinal cells of dogs with primary glaucoma.
Am J Vet Res 2004; 65 (6): 776-786.
- McLean, N. S., Ward, D. A., Hendrix, D. V.
The effect of a single dose of topical 0.005% latanoprost and 2% dorzolamide/ 0.5 timolol combination on the blood-aqueous barrier in dogs: a pilot study.
Vet Ophthalmol 2008; 11 (3): 158-161.
- Michelson, G., Groh, M. J.
Dipivefrin reduces blood flow in the ciliary body in humans.
Ophthalmology 1994; 101: 659-664.
- Miller, P. E., Nelson, M. J., Rhasea, S. L.
Effects of topical administration of 0,5% apraclonidine on intraocular pressure, pupil size and heart rate in clinically normal dogs.
Am J Vet Res 1996; 57 (1): 79-82.
- Miller, P. E., Rhasea, S. L.
Effects of topical administration of 0,5% apraclonidine on intraocular pressure, pupil size and heart rate in clinically normal cats.
Am J Vet Res 1996; 57 (1): 83-86.
- Mishima, H. K., Kiuchi, Y., Takamatsu, M.
Circadian intraocular pressure management with latanoprost: diurnal and nocturnal intraocular pressure reduction and increased uveoscleral outflow.
Surv Ophthalmol 1997; 41: 139-144.
- Mizuno, K.
Ocular hypotensive mechanism of a α , β – blocker (nipradilol ophthalmic solution).
J of the Eye 1999; 16: 529-535.
- Mori, M., Araie, M., Sakurai, M., Oshika, T.
Effects of pilocarpine and tropicamide on blood-aqueous barrier permeability in man.
Invest Ophthalmol Vis Sci 1992; 33: 416-423.

- Müller-Breitenkamp, U.
Arzneimittelnebenwirkungen am Auge.
Laryngo Rhino Otol 1992 ; 71 : 226-228.
- Nell, B., Walde, I.
Primärglaukom bei zwei Deutschen Jagdterriern und einem Drahthaar Foxterrier.
Tierarztl Praxis 1996 ; 24 : 203-208.
- Nickel, R., Schummer, A., Seiferle, E.
Lehrbuch der Anatomie der Haustiere, Band IV, Vervensystem, Sinnesorgane, Endokrine Drüsen.
Verlag Paul Parey, Berlin und Hamburg, 1992, 3. Auflage.
- Nickells, R. W.
Ganglion cell death in glaucoma : from mice to men.
Vet Ophthalmol 2007 ; 10 Suppl 1: 88-94.
- Noack, E. L.
Glaukombehandlung mit Betarezeptorenblockern.
Ophthalmologica (Basel) 1988; 196: 76-81.
- Noecker, R.
Effects of common ophthalmic preservatives on ocular health.
Adv Ther 2001 ; 18 (5): 205-215.
- Ofri, R.
Medical therapy of glaucoma.
Euro J Comp Anim Pract 2007; 17 (3): 285-289.
- Ofri, R., Narfström, K.
Light at the end oft he tunnel? Advances in the understanding and treatment of glaucoma and inherited retinal degeneration.
Vet J 2007; 174 (1): 10-22.
- Ofri, R., Raz, D., Kass, P. H., Lambrou, G. N., Percicot, C. L.
The effect of 0.12% unoprostone isopropyl (rescula) on intraocular pressure in normotensive dogs.
J Vet Med Sci 2000; 62 (12): 1313-1315.
- Opremcak, E. M., Weber, P. A.
Interaction of timolol and caffeine on intraocular pressure.
J Ocul Pharmacol Ther 1985; 1: 227-234.
- Osborne, N. N., Chidlow, G., Layton, C. J., Wood, J. P., Casson, R. J., Melena, J.
Optic nerve and neuroprotection strategies.
Eye 2004; 18 (11): 1075-1084.
- Patel, S. S., Spencer, C. M.
Latanoprost. A review of its pharmacological properties, clinical efficacy and tolerability in the management of primary open-angle glaucoma.
Drugs Aging 1996; 9 (5): 363-78.

Pfeiffer, N.
Dorzolamide: development and clinical application of a topical carbonic anhydrase inhibitor.
Surv Ophthalmol 1997; 42 (2): 137-151.

Pfeiffer, N.
Moderne medikamentöse Glaukomtherapie.
Dtsch Ärztebl 1998; 95 (51): 48-53.

Pickett, J. P., Majors, L. J.
Short-term and long-term effects of topical timolol maleate and betaxolol on intraocular pressure, heart rate and blood pressure.
Annual Meeting of the American College of Veterinary Ophthalmology
1989; 20: 115.

Plummer, C. E., Mackay, E. O., Gelatt, K. N.
Comparison of the effects of topical administration of a fixed combination of dorzolamide-timolol to monotherapy with timolol or dorzolamide on IOP, pupil size and heart rate in glaucomatous dogs.
Vet Ophthalmol 2006; 9 (4): 245-249.

Rainbow, M. E., Dziezyc, J.
Effects of twice daily application of 2% dorzolamide on intraocular pressure in normal cats.
Vet Ophthalmol 2003; 6 (2): 147-150.

Ravinet, E., Mermoud, A., Brignoli, R.
Four years later: a clinical update on latanoprost.
Eur J Ophthalmol 2003; 13 (2): 162-175.

Regnier, A., Lemagne, C., Ponchet, A., Cazalot, G., Concordet, D., Gelatt, K. N.
Ocular effects of topical 0.03% bimatoprost solution in normotensive feline eyes.
Vet Ophthalmol 2006; 9 (1): 39-43.

Richardson, K. T.
Cellular response to drugs affecting aqueous dynamics.
Arch Ophthalmol 1973; 89: 65-84.

Sears, M. L.
Physiology and pharmacology of alpha and beta receptors of the eye.
Surv Ophthalmol 1989; 33: 451-452.

Schaepfi, U., Koella, W. P.
Adrenergic innervation of the cat iris spincter.
Am J Physiol 1964; 207: 273-278.

Schmidt, R. F., Thews, G.
Physiologie des Menschen.
Springer Verlag 1995, Berlin, 26.Auflage.

Schnorr, B.
Embryologie der Haustiere.
Enke Verlag 1989, Stuttgart, 2. Auflage.

- Schoene, R., Verstappen, A., McDonald, T.O.
Betaxolol use not related to adverse pulmonary reactions reported in patients with reactive airway disease: a report on 12 double-masked rechallenges.
Glaucoma 1992; 14: 39-45.
- Schuettauf, F., Quinto, K., Naskar, R., Zurakowski, D.
Effects of anti glaucoma medications on ganglion cell survival: the DBA/2J mouse model.
Vision Res 2002; 42 (20): 2333-2337.
- Silver, L. H.
Clinical efficacy and safety of brinzolamide, a new topical carbonic anhydrase inhibitor for primary open-angle glaucoma and ocular hypertension.
Am J Ophthalmol 1998; 126: 400-408.
- Skorobohach, B. J., Ward, D. A., Hendrix, D. V.
Effects of oral administration of methazolamide on intraocular pressure and aqueous humor flow rate in clinically normal dogs.
Am J Vet Res 2003; 64 (2): 183-187.
- Smith, E. M., Buyukmihci, N. C., Farver, T. B.
Effect of topical pilocarpine treatment on tear production in dogs.
J Am Vet Med Assoc 1994; 206 (3): 287-289.
- Sonty, S., Donthamsetti, V., Vangipuram, G., Ahmad, A.
Long-term IOP lowering with bimatoprost in open-angle glaucoma patients poorly responsive to latanoprost.
J Ocul Pharmacol Ther 2008; 24 (5): 517-520.
- Stades, F. C., Neumann, W., Boevé, M. H., Wyman, M.
Praktische Augenheilkunde für den Tierarzt.
Schlütersche Verlagsgesellschaft mbH, Hannover, 1996, 1. Auflage.
- Starita, R. J., Piltz-Seymour, J. R., Fellman, R. L.
Ocular and systemic side effects of carbonic anhydrase inhibitors.
In: *Complications of Glaucoma Therapy.*
Sherwood, M. B., Spaeth, G. L.
Slack Inc, Thorofare, New Jersey, 1990; 57-76.
- Stewart, W. C., Cohan, J. S., Netland, P. A.
Efficacy of carteolol hydrochloride 1% vs timolol maleate 0.5% in patients with increased intraocular pressure.
Am J Ophthalmol 1997; 124: 498-505.
- Stewart, W. C., Stewart, J., Kapik, B. M.
The effects of unoprostone isopropyl 0.12% and timolol maleate 0.5% on diurnal intraocular pressure.
J Glaucoma 1998; 7: 388-394.
- Stjernschantz, J., Selen, G., Sjoquist, B., Resul, B.
Preclinical pharmacology of latanoprost, a phenyl-substituted PGF-2 alpha analogue.
Raven Press Ltd. 1995; 23: 513-518.

- Stocker, F. W.
Experimental studies on the blood-aqueous barrier.
Arch Ophthalmol 1947; 37: 583-590.
- Studer, M. E., Martin, C. L., Stiles, J.
Effects of 0.005% latanoprost solution on intraocular pressure in healthy dogs and cats.
Am J Vet Res 2000; 61 (10): 1220-1224.
- Su, C. Y., Yang, Y. C., Peng, C. F., Hsu, Y. C., Lin, C. P.
Risk of of microbial contamination of unit-dose eyedrops within twenty four hours after first opening.
J Formos Med Assoc 2005; 104: 968-971.
- Sugiura, Y., Makoto, A.
The effect of bunazosin hydrochloride on the intraocular pressure and the aqueous humor dynamics of the rabbit eye.
J Jap Ophthalmol Soc 1988; 92: 1202-1207.
- Sugrue, M. F., Gautheron, P., Grove, J., Mallorga, P., Viader, M. P., Schwam, H., Baldwin, J. J., Christy, M. E., Ponticello, G. S.
MK-927: a topically active ocular hypotensive carbonic anhydrase inhibitor.
J Ocul Pharmacol Ther 1990; 6: 9-22.
- Svec, A. L., Strosberg, A. M.
Therapeutic and systemic side effects of ocular β -adrenergic antagonists in anesthetized dogs.
Invest Ophthalmol Vis Sci 1986; 27: 401-405.
- Takiyama, N., Shoji, S., Ohba, S.
The effect of a timolol maleate gel-forming solution on normotensive beagle dogs.
J Vet Med Sci 2006; 68 (6): 631-633.
- Talluto, D. M., Wyse, T. B., Krupin, T.
Topical carbonic anhydrase inhibitors.
Curr Opinion Ophthalmol 1997; 8 (2): 2-6.
- Topper, J. E., Brubaker, R. F.
Effects of timolol, epinephrine and azetazolamide on aqueous flow during sleep.
Invest Ophthalmol Vis Sci 1985; 26: 1315-1319.
- Toris, C. B., Camras, C. B., Yablonski M. E.
Effects of PhXA41, a new prostaglandin F2 alpha analog, on aqueous humor dynamics in human eyes.
Ophthalmology 1993; 100: 1297-1304.
- Toris, C. B., Gleason, M. L., Camras, C. B, Yablonski, M. E.
Effects of apraclonidine on aqueous humor dynamics in human eyes.
Ophthalmology 1995; 102: 456-461.
- Toris, C. B., Gleason, M. L., Camras, C. B., Yablonski, M. E.
Effects of brimonidine on aqueous humor dynamics in human eyes.
Ophthalmology 1995; 113: 1514-1517.

- Tripathi, R. C., Borisuth, N. S., Tripathi, B. J.
 Detection, quantification, and significance of basic fibroblast growth factor in the aqueous humor of man, cat, dog and pig.
 Exp Eye Res 1992; 54 (3): 447-454.
- van Alphen, G. W., Kern, R., Robinette, S. L.
 Adrenergic receptors of the intraocular muscles: comparison to cat, rabbit, and monkey.
 Arch Ophthalmol 1965; 74: 253-259.
- Villumsen, J., Alm, A.
 Prostaglandin F-2-alpha-isopropylester eye drops: effects in normal human eyes.
 Br J Ophthalmol 1989; 73: 419-426.
- Wand, M., Gilbert, C. M., Liesegang, T. J.
 Latanoprost and herpes simplex keratitis.
 Am J Ophthalmol 1999; 127: 602-604.
- Wang, R. F., Gagliuso, D. J., Podos, S. M.
 Effect of flunarizin, a calcium channel blocker, on intraocular pressure and aqueous humor dynamics in monkeys.
 J Glaucoma 2008; 17 (1): 73-78.
- Wang, Y. L., Toris, C. B., Zhan, G., Yablonski, M. E.
 Effects of topical epinephrine on aqueous humor dynamics in the cat.
 Exp Eye Res 1999; 68 (4): 439-445.
- Wegener, A.
 Oculäre Arzneimittelsicherheitsprüfung mit Kataraktmodellen der Ratte am Beispiel der Quinolone
 Med Habil Schr, Bonn, 1990.
- Weiß, I., Hockwin, O.
 Auswirkung von Speziesunterschieden für die Okulotoxizitätsprüfung von Arzneimitteln.
 In: Hockwin, O (Hrsg.): Biochemie des Auges.
 Thieme, Stuttgart, 1989, 274-282.
- Whelan, N. C., Welch, P., Pace, A.
 A comparison of the efficacy of topical brinzolamid and dorzolamid alone and in combination with oral methazolamid in decreasing normal canine intraocular pressure.
 30th Annual Meeting of the American College of Veterinary Ophthalmologists
 1999; 2: 267-268.
- Whiteman, A. L., Klauss, G., Miller, P. E., Dubielzig, R. R.
 Morphologic features of degeneration and cell death in the neurosensory retina in dogs with primary angle-closure glaucoma.
 Am J Vet Res 2002; 63 (2): 257-261.
- Wiederholt, M., Dörschner, N., Groth, J.
 Effect of diuretics, channel modulators and signal interceptors on contractility of the trabecular meshwork.
 Ophthalmologica 1997; 211: 153-160.

- Wikehart, D. R., Montgomery, B., Sorna, D. H.
The inhibition of Na, K-ATPase, and Mg-ATPase by timolol maleate in cultered non-pigmented epithelial cells of the ciliary body.
J Ocul PharmacolTher 1992; 8: 107-114.
- Wilkie, D. A., Latimer, C. A.
Effects of topical administration of 2.0% pilocarpine on intraocular pressure and pupil size in cats. (a)
Am J Vet Res 1991; 52 (3): 441-444.
- Wilkie, D. A., Latimer, C. A.
Effects of topical administration of timolol maleate on intraocular pressure and pupil size in cats. (b)
Am J Vet Res 1991; 52 (3): 436-440.
- Wilkie, D. A., Latimer, C. A.
Effects of topical administration of timolol maleate on intraocular pressure and pupil size in dogs.
Am J Vet Res 1991; 52 (3): 432-435.
- Willis, A. M.
Ocular hypotensive drugs.
Vet Clin North Small Anim Pract 2004; 34 (3): 755-776.
- Willis, A. M., Diehl, K. A., Robbin, T. E.
Advances in topical glaucoma therapy.
Vet Ophthalmol 2002; 5 (1): 9-17.
- Woodward, D. F., Krauss, A. P., Chen, J., Lai, R. K., Spada, C. S., Burk, R. M., Andrews, S. W., Shi, L., Liang, Y., Kedzie, K. M., Chen, R., Gil, D. W., Kharlamb, A., Archeampong, A., Ling, J., Madhu, C., Ni, J., Rix, P., Usansky, J., Usansky, H., Weber, A., Welty, D., Yang, W., Tang-Liu, D. D., Garst, M. E., Brar, B., Wheeler, L. A., Kaplan, L. J.
The pharmacology of bimatoprost (Lumigan).
Surv Ophthalmol 2001; 45 Suppl. 4: 337-345.
- Yee, R. W.
The effect of drop vehicle on the efficacy and side effects of topical glaucoma therapy: a review.
Curr Opin Ophthalmol 2007; 18 (2): 134-139.
- Yoshitomi, T., Ito, Y.
Double reciprocal innervations in dog iris sphincter and dilator muscles.
Invest Ophthalmol Vis Sci 1986; 27: 83-91.