

Medikamentöse lokale Therapie des primären Offenwinkelglaukoms

Autoren:
Prof. Dr. med. Carl Erb
Augenlinik am Wittenbergplatz
Berlin

Interessenkonflikte: keine

Zusammenfassung:

Das Glaukom ist eine neurodegenerative Erkrankung mit einer progredienten Optikusneuropathie, die unbehandelt zu einer schleichenden Erblindung führen kann. Neben zahlreichen bekannten Risikofaktoren ist der individuell zu hohe Augeninnendruck ein entscheidender Risikofaktor, der therapeutisch gut behandelbar ist. Es werden die derzeit verfügbaren und zukünftigen Substanzklassen zur Augeninnendrucksenkung besprochen unter der besonderen Berücksichtigung ihrer Nebenwirkungen und Kontraindikationen.

Das Glaukom ist eine neurodegenerative Erkrankung, die neben einer Beteiligung des Zentralnervensystems, des visuellen Kortex und dem Corpus geniculatum laterale auch zu einer Optikusneuropathie führt.^{27,28,41,44} Das gemeinsame Merkmal der glaukomatösen Optikusneuropathien ist ein chronisch progredienter Untergang retinaler Ganglienzellen, verbunden mit einem Verlust retinaler Nervenfasern, der in der Folge mit Gesichtsfeldstörungen einhergeht.²² Derzeit geht man weltweit von rund 60 Mio. Glaukompatienten aus, wobei die Glaukomformen sich regional stark unterscheiden. In den westlichen Industrienationen überwiegt vor allem das primäre Offenwinkelglaukom mit seiner Spezialform, dem Normaldruckglaukom, und seiner Vorstufe, der okulären Hypertension. In den asiatischen Ländern hingegen überwiegt das primäre Engwinkelglaukom. Neben den anlagebedingten primären Glaukomformen gibt es sekundäre Glaukome, die entweder durch andere Augen- oder Systemerkrankungen entstehen oder im Rahmen von Verletzungen und medikamentösen Therapien auftreten können. Das häufigste Sekundärglaukom weltweit ist das Pseudoexfoliationsglaukom, dessen Grundlage die systemische Bildung einer anormalen extrazellulären Matrix ist, die wiederum durch eine fehlgeleitete Elastose bedingt ist.

Primäres Offenwinkelglaukom

Die häufigste Glaukomform in der westlichen Welt ist das primäre Offenwinkelglaukom (POWG), sodass die vorgestellten therapeutischen Prinzipien sich hauptsächlich auf dieses beziehen. Das POWG ist eine angeborene Optikusneuropathie und das Endergebnis eines äußerst komplexen Geschehens, das sich nur schwer fassen lässt. Diese Vielschichtigkeit ist begründet durch den Einfluss vieler Risikofaktoren, die zwar größtenteils bekannt sind, aber bis heute noch nicht in ihrer Bedeutsamkeit gewichtet wurden.

Unbeeinflussbare Risikofaktoren sind:

- eine von der Norm abweichende, verdünnte Hornhaut,
- ein höheres Lebensalter und die
- Kurzsichtigkeit.

Zu den beeinflussbaren Risikofaktoren zählen:

- der individuell erhöhte Augeninnendruck,
- eine zu starke Schwankungsbreite des Augeninnendrucks während des Tages und über einen längeren Zeitraum hinweg,
- die arterielle Hypertonie,
- der Diabetes mellitus,
- eine vasospastische Gefäßstörung bei endothelialer Dysfunktion,
- eine Fettstoffwechselstörung und
- Rauchen.

Erschwerend kommt hinzu, dass bisher das Zusammenspiel der verschiedenen Risikofaktoren unverstanden ist, womit eine genaue Kalkulierbarkeit der glaukomatösen Optikusneuropathie nahezu unmöglich wird. Dies bedeutet, dass der Verlauf der Glaukomerkrankung ausschließlich klinisch bewertet und vorwiegend anhand struktureller und funktioneller Veränderungen beurteilt wird.

Es werden die Veränderungen an der Papille in Abhängigkeit von ihrer Größe beschrieben sowie die Abnahme der retinalen Nervenfaserschichtdicke beobachtet. Letztere ist eine Folge der apoptotischen Zelluntergänge der retinalen Ganglienzellen und deren konsekutivem Verlust an retinalen Nervenfasern.³⁹ Diese direkten Veränderungen sind visuell und mithilfe zahlreicher bildgebender Verfahren zugänglich. Allerdings sind die pathophysiologischen Prozesse weitaus komplizierter.

Angeborene Stoffwechselstörungen

Bei Patienten mit einem primären Offenwinkelglaukom treten bereits zum Zeitpunkt ihrer Geburt zahlreiche Veränderungen auf, die zu Stoffwechselstörungen führen können. Ein Beispiel hierfür sind Anomalien der mitochondrialen DNA, in deren Folge es zu Störungen in der Energiebilanz der Mitochondrien und zu erhöhtem intrazellulären oxidativen Stress kommt.¹ Diese glaukomatöse Mitochondriopathie^{14,37} wird begleitet von weiteren Störungen, wie z. B. einem Genpolymorphismus der Cholesterin-24S-Hydroxylase.²⁵

Dieses Enzym kommt insbesondere in den retinalen Ganglienzellen vor, aber auch in Neuronen des ZNS, und ist mit einer Neurodegeneration assoziiert. Bei Patienten mit einem POWG liegt signifikant häufiger der TT-Genotyp der Cholesterin-24S-Hydroxylase vor, was auf einen primär gestörten Cholesterinmetabolismus hinweist.

Zudem ist bei POWG-Patienten der Gehalt der ungesättigten Fettsäuren Eicosapentaensäure und Docosahexaensäure sowie generell der Gehalt der Omega-3-Fettsäuren signifikant verringert.⁴⁹

Neben diesen direkten Stoffwechselstörungen sind weitere genetische Störungen⁵⁷ bekannt, die die zellulären Prozesse empfindlich beeinflussen. Zusätzlich besteht sowohl beim POWG als auch beim Normaldruckglaukom eine endotheliale Dysfunktion der Gefäße^{16,23} und eine Störung der autoregulativen Kapazität der choroidalen Perfusion.⁵⁹

Pathologische Befunde schon vor gestörter Augeninnendruckregulation vorhanden

Diese Befunde sind unabhängig von einer gestörten Augeninnendruckregulation und sind schon vorhanden, bevor der Augeninnendruck erhöht ist. In diesem Vorfeld kommt es bereits zu metabolischen Störungen an den retinalen Ganglienzellen, die ihrerseits zu mikrostrukturellen Zellveränderungen führen können. So führt dies beispielsweise zu Umbauvorgängen in den Kollagenstrukturen oder durch subklinische Entzündungsprozesse zur Anhäufung von Entzündungszellen. Letztlich kommt es bei den retinalen Ganglienzellen unter Einwirkung der angeborenen und der augeninnendruckbedingten Störungen zu einer graduellen Umstellung von einem ausreichenden Funktionsstoffwechsel zu einem Erhaltungsstoffwechsel. Können dann im Weiteren die schädlichen Einflüsse nicht ausreichend gut kontrolliert werden, folgen Nekrose und/oder Apoptose der retinalen Ganglienzellen und damit deren Strukturauflösung.¹⁶ Erst in diesem Stadium können die Veränderungen an den retinalen Ganglienzellen visuell oder mithilfe der bildgebenden Verfahren festgestellt werden. Damit wird aber auch verständlich, dass der Nachweis von makrostrukturellen Veränderungen, sprich die Verminderung der retinalen Nerven-

faserschichtdicke, erst recht spät im Verlauf der glaukomatösen Optikusneuropathie auftritt. Bis zu diesem Zeitpunkt können bis jetzt nur funktionelle Störungen einen Hinweis geben, ob beginnende glaukombedingte Defekte vorhanden sind.

Glaukomatöse Neuropathie mit weitreichenden zentralnervösen Störungen

Die für ein Glaukom typischen Veränderungen zeigen sich vor allem an den Veränderungen der Papille³⁸ und der retinalen Nervenfaserschichtdicke.²⁶ Allerdings sind diese strukturellen Prozesse nur die dem Untersucher zugänglichen Auffälligkeiten im Rahmen der umfangreichen Umbauvorgänge, die bei der glaukomatösen Neurodegeneration entstehen. Dabei werden zwei Wege diskutiert:

Zum einen steht zur Diskussion, ob die zerebralen Veränderungen beim POWG eine Folge einer anterograden transsynaptischen Diffusion von Todessignalen durch die Degeneration der retinalen Ganglienzellen selbst ist.¹¹ Durch entzündliche Prozesse im Sehnerv kommt es zur Aktivierung der Mikroglia, was neben der Ausschüttung von Botenstoffen zu einer überschießenden Bildung von Stickoxid führt.⁴³ Tierexperimentell wurde bei Primaten mit einer künstlich induzierten okulären Hypertension auch eine Aktivierung der Astrozyten und der Mikroglia im Corpus geniculatum laterale sowie im visuellen Kortex nachgewiesen.³⁶ Sowohl tierexperimentell, aber auch beim Glaukopatienten wurden erhebliche Umbauvorgänge im Corpus geniculatum laterale,²⁸ in der Sehstrahlung⁴¹ und im visuellen Kortex²⁷ gefunden, die mit einem deutlichen Gewebsverlust einhergehen. Durch diese umfangreichen neuropathologischen Veränderungen kommt es zu einer Störung sowohl des magno- als auch des parvo- und koniozellulären Ganglienzellsystems.⁶⁵ Dadurch werden alle sinnesphysiologischen Qualitäten betroffen, denn das magnozelle Ganglienzellsystem ist vor allem für das Bewegungssehen und die Kontrastwahrnehmung verantwortlich, während das parvozelluläre Ganglienzellsystem vorwiegend für die Sehschärfe und das Rot- und Grünsehen und das koniozelluläre Ganglienzellsystem ausschließlich für die Blauwahrnehmung zuständig ist.

Auf der anderen Seite wird diskutiert, dass die oben genannten Störungen im visuellen System eine Folge einer retrograden transsynaptischen Degeneration darstellen.^{42,44} Dabei wird davon ausgegangen, dass das POWG eine systemische Erkrankung ist,⁶³ deren primärer Pathomechanismus eine Neurodegeneration ist, die zu generellen Umbauprozessen im Zentralnervensystem (ZNS) führt. Dadurch kommt es neben anderen zerebralen Störungen auch zur Optikusneuropathie. Unterstützt wird dieses pathophysiologische Konzept von der Beobachtung, dass beim POWG eine primäre Mitochondriopathie vorliegt,^{1,14,34} die nicht selektiv den Sehnerven betrifft, sondern weitreichend das ZNS beeinflusst.

Durch den ausgelösten erhöhten oxidativen Stress kommt es zu einer Neuroinflammation,¹⁴ die aber auch durch andere Einflussgrößen entstehen kann, wie z. B. chronischer Stress.⁵¹ Holistisch kann das POWG als eine psychoneuroimmunologische Erkrankung angesehen werden, bei der es zu funktionellen Wechselwirkungen immunologischer und hormoneller Prozesse sowie peripherer und zentraler neuronaler Aktivitäten kommt, die mit psychischen Auffälligkeiten verbunden sein können.⁶⁰ Interessant ist, dass die im glaukomatösen Krankheitsprozess beteiligten zerebralen Lokalisationen zum Teil zum zentralen autonomen Netzwerk (CAN) gehören, das ein integraler Bestandteil eines internen Regulierungssystems des ZNS ist, durch das das Gehirn viszeromotorische, neuroendokrine, schmerzhaft und verhaltensbezogene Reaktionen steuert, die für das Überleben wichtig sind. Es umfasst den insulären Kortex, die Amygdala, den Hypothalamus, die periaquäduktale graue Substanz, den parabrachialen Komplex, den Nukleus des Tractus solitarius und die ventrolaterale Medulla. Das CAN ist an der Aufrechterhaltung und Regulierung des autonomen Nervensystems (ANS) beteiligt.⁵ Die Regulation der autonomen Funktionen erfolgt über das Zusammenspiel der verschiedenen Hirnstrukturen des CAN, zu deren Funktionen u. a. die Regulierung des Gleichgewichts von Sympathikus- und Parasympathikus-Aktivität zu einem bestimmten Zeitpunkt gehören.

Im Rahmen der Psychoneuroimmunologie ist es bedeutsam, dass der Kreis „immunologische Störungen – neuronale Beeinträchtigungen – psychische Auffälligkeiten“ in sich geschlossen ist und von jeder Stelle aus einen Effekt im gesamten System auslösen kann. Dies bedeutet z. B., dass neuroinflammatorische Prozesse über den Hypothalamus zu einer Augendruck-Fehlregulation führen können, da im Hypothalamus die zentrale Augendruckregulation stattfindet,⁵² wie auch eine starke psychische Belastung,^{8,53} da über den Hypothalamus auch die emotionale Verarbeitung erfolgt, die einen ähnlichen Einfluss auf den Augeninnendruck haben kann.

Auf alle Fälle wird durch die bereits vorliegenden Kenntnisse klar, dass das POWG weit mehr ist als eine reine Optikusneuropathie. Dies hat weitreichende Konsequenzen auch für das therapeutische Vorgehen. Somit werden in Zukunft neuroprotektive Strategien immer bedeutender und sollten in das Gesamtkonzept zum POWG Eingang finden.¹⁹

In diesem Beitrag soll aber der Schwerpunkt auf der klassischen Augeninnendrucksenkung liegen, da sie zurzeit die bestimmende Therapie zur Behandlung des POWG ist.

Therapeutische Konsequenzen:

Lokale augeninnendrucksenkende Therapie

Der derzeitige Goldstandard in der langfristigen Behandlung eines POWG liegt in einer lokalen medikamentösen Senkung des Augeninnendrucks, wenn auch die Selektive Lasertrabekuloplastik eine vorübergehende Alternative darstellt.^{3,46} Sie ist allerdings in ihrer Wirkung zeitlich sehr begrenzt (ca. 3 Jahre) und für die Dauer eines Lebens eines Glaukompatienten in der Regel ungeeignet.

Somit bleibt die medikamentöse Therapie weiterhin aktuell für die Langzeitbetreuung unserer Glaukompatienten. Derzeit stehen in Deutschland fünf verschiedene Substanzklassen zur Verfügung, die in ihrer Wirkung am Auge im Einzelnen kurz vorgestellt werden. Die Rho-Kinase-Hemmer werden in nächster Zeit auf den Markt kommen und sollen hier schon besprochen werden. Die pharmakologischen Informationen sind Tabelle 1 zu entnehmen.

Cholinergika

Cholinergika sind die älteste Substanzklasse. Sie werden schon seit dem 19. Jahrhundert zur Behandlung des Glaukoms eingesetzt und werden heute durch Pilocarpin vertreten.⁴⁰ Die Wirkung ist vor allem in einer Abflussverbesserung zu sehen, indem über die Kontraktion des Ziliarmuskels verankerte Fasern im Trabekelwerk zu einer Aufweitung des Trabekelwerks führen. Allerdings kann Pilocarpin antagonistisch zu einer Kontraktion im Trabekelwerk führen. Diese Beobachtung ist klinisch vereinbar mit der Tatsache, dass bei einem ziliolentikulären Block nach Gabe von Pilocarpin der Augeninnendruck ansteigt und damit eine deletäre Druckerhöhung auslösen kann, da durch die Kontraktion des Trabekelwerks die gerade noch gering funktionierende Abflussleistung aufgehoben wird.

Ophthalmologische Anwendungsbeschränkungen von Pilocarpin

Ophthalmologische Anwendungsbeschränkungen sind das Pseudoexfoliationsglaukom, ein fortgeschrittenes Glaukom mit einem kleinen Restgesichtsfeld, da es durch die Engstellung der Pupille zu einer zusätzlichen Gesichtsfeldeinschränkung kommt, ein Zustand nach einer Netzhautablösung und eine Myopia magna.

Systemische Anwendungsbeschränkungen von Pilocarpin

Systemische Anwendungsbeschränkungen sind Herzinsuffizienz, Zustand nach frischem Myokardinfarkt, Asthma bronchiale, Hyperthyreose, Ulcus duodeni et ventriculi und schließlich eine Blasenentleerungsstörung bei Prostatahypertrophie.

Betablocker

Für die Glaukomtherapie gibt es fünf verschiedene lokal applizierbare Betablocker:^{9,54} Atenolol, Betaxolol, Metipranolol, Levobunolol und Timolol. Die Wirkung der Betablocker liegt vor allem in der direkten Senkung der Kammerwasserproduktion im Ziliarkörperepithel begründet. Dies geschieht durch Hemmung der Natrium-Kalium-ATPase und durch Beeinflussung des lokalen Serotoninstoffwechsels.

Lokale Betablocker begünstigen ein trockenes Auge, indem über eine anästhetische Wirkung die Reizsekretion auf die kornealen Nervenfasern verringert wird, da Betablocker deren Membranpotenzial erhöht. Zudem konnte eine Herabsetzung der Tränenproduktion um bis zu 40 % nachgewiesen werden. Eine vor der Therapie bestehende grenzwertige Oberflächenbefeuchtung des Auges kann dann in eine Tränenbenetzungsstörung übergehen, die mittelfristig zu einem Trockenen Auge führen kann.

Betablocker erreichen sehr hohe systemische Plasmaspiegel

Lokale Betablocker erreichen sehr hohe systemische Plasmaspiegel, da nur rund 1 % der applizierten Dosis in das Innere des Auges gelangt und der Rest über die Bindehaut und die Schleimhäute der ableitenden Tränenwege in das Blut fließt. Dies erklärt die hohe Nebenwirkungsrate der lokalen Betablocker, die der systemischen Gabe von 10 mg Propranolol ungefähr gleichzusetzen ist.

In der lokalen Anwendung ist die hohe Pigmentbindung zu erwähnen, die dazu führt, dass erst nach kompletter Aufsättigung des Iris- und Ziliarkörperepithels eine augeninnendrucksenkende Wirkung erfolgt. Deshalb tritt die drucksenkende Wirkung bei Patienten mit einer blauen Iris rascher ein als bei Patienten mit dunkler Iris, da weniger Pigment vorliegt. Auf der anderen Seite bedeutet dies, dass nach Umstellen eines lokalen Betablockers auf eine andere Substanzklasse der bisher verabreichte Betablocker noch 2–3 Wochen lang aus dem Pigmentepithel freigesetzt wird und dadurch eine Kombinationswirkung erzielt wird.

Tabelle 1: Übersicht über die pharmakologischen Eigenschaften der lokalen sowie der systemischen drucksenkenden Therapieoptionen beim Glaukom.

Substanzklasse	Vertreter	Tropf- applikation am Tag	Wirkbeginn	Wirkdauer	drucksenkende Wirkung
Cholinergika	Pilocarpin	3–4 x	30 Minuten	4–8 Stunden	20–25 %
Betablocker	Timolol, Betaxolol, Levobunolol	2 x	30 Minuten	12 Stunden	20–25 %
Nichtselektive Alpha-Adrenergika	Dipivefrin, Epiphrin	2 x	1 Stunde	12 Stunden	15–20 %
Selektive Alpha-2-Agonisten	Clonidin, Apraclonidin, Brimonidin	2–3 x	2 Stunden	Clonidin: 6–8 Stunden Brimonidin, Apraclonidin: 12 Stunden	20–35 %
Carboanhydrasehemmer	Dorzolamid, Brinzolamid, systemisch: Acetazolamid, Methazolamid, Dichlorphena- mid	2–3 x	30 Minuten	8 Stunden (lokal), 24–72 Stunden (oral/intravenös)	20–25 % (lokal), bis 40 % (oral/intravenös)
Prostaglandinanaloga/ Prostamide	Latanoprost, Travoprost, Tafluprost, Bimatoprost (Prostamid)	1 x	2 Stunden	24–72 Stunden	30–35 %
Rho-Kinase-Hemmer	Ripasudil, Netarsudil,	2 x 1 x	2 Stunden 2 Stunden	7–12 Stunden 24 Stunden	20–25 % 20–25 %
Osmotika	Mannitol, Glycerol	1–3 x	30 Minuten	6 Stunden	30–40 %

Tachyphylaxie durch Veränderungen an den Betarezeptoren

Eine weitere Besonderheit der lokalen Betablocker liegt in deren Wirkverlust. Hierbei wird eine Kurzzeit- von einer Langzeit-Tachyphylaxie unterschieden. Bei der Kurzzeit-Tachyphylaxie kommt es ca. 3 Wochen nach Therapiebeginn nach einer anfänglich guten Augeninnendrucksenkung zu einem deutlichen Nachlassen dieser Wirkung. Begründet wird dies mit einer reaktiven Vermehrung der Betarezeptoren am Auge sowie mit einer stöchiometrischen Konfigurationsänderung des Betarezeptors mit konsekutiver Herabsetzung der Bindungsfähigkeit des Betablockers am Rezeptor.

Die Langzeit-Tachyphylaxie tritt ungefähr nach zwei Jahren Therapie mit einem Wirkverlust in Erscheinung. Diskutiert wird eine Internalisierung der Betarezeptoren in die Plasmamembran, sodass der Betablocker nicht mehr andocken und dadurch nicht mehr ausreichend wirken kann. Dieser Effekt ist eigentlich keine Tachyphylaxie, wird aber im ophthalmologischen Schrifttum als solche bezeichnet.

Ophthalmologische Anwendungsbeschränkungen der Betablocker

Als ophthalmologische Anwendungsbeschränkung gilt das Trockene Auge.

Systemische Kontraindikationen und Anwendungsbeschränkungen der Betablocker

Systemische Kontraindikationen der Betablocker sind:

- Bronchialasthma,
- chronisch-obstruktive Atemwegserkrankung,
- Sinusbradykardie,
- AV-Block 2. und 3. Grades,
- dekompensierte Herzinsuffizienz,
- kardiogener Schock,
- schwere allergische Rhinitis,
- Hirndurchblutungsstörungen sowie
- Muskelschwäche.

Systemische Anwendungsbeschränkungen gelten bei:

- Neugeborenen,
- Kleinkindern,
- Raynaud-Syndrom und
- Prinzmetal-Angina.

Adrenergika – heute selten indiziert

Adrenergika werden heutzutage kaum noch eingesetzt und gelten als reine Reservemittel, wenn mit den sonst gängigen Substanzgruppen der Zieldruck nicht erreicht wird und eine Operation nicht infrage kommt. Zur Anwendung kommen Dipivefrin oder d-Epiphrin. Sie wirken über eine Verbesserung des trabekulären und uveoskleralen Abflusses. Hauptproblem der Therapie mit Adrenergika ist ihr breites Nebenwirkungsspektrum. Am Auge kommt es zu pigmentierten Ablagerungen (Adrenochrome). Systemisch führen sie zu einer Tachykardie, zu Arrhythmien, zu einer arteriellen Hypertonie sowie zu Kopfschmerzen.

Alpha-2-Agonisten

Die Substanzklasse der Alpha-2-Agonisten ist mit drei Wirkstoffen auf dem Markt vertreten:^{47,61} Clonidin und Brimonidin passieren die Blut-Hirn-Schranke. Sie wirken dort über die Aktivierung der Alpha-2-Rezeptoren zentral augeninnendrucksenkend. Auf der anderen Seite stimulieren sie auch die Imidazolin-1-Rezeptoren in der Medulla oblongata und führen zu einer zentralen Blutdrucksenkung. Apraclonidin kann durch seine polaren Gruppen die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden und hat somit keine zentralnervösen Effekte. Die Wirkung am Auge ist bei allen drei Substanzen ähnlich. Sie reduzieren die Kammerwassersekretion am Ziliarkörperepithel und führen gleichzeitig zu einer Verbesserung des trabekulären und uveoskleralen Abflusses. Alpha-2-Agonisten sind die zweitstärkste augeninnendrucksenkende Medikamentengruppe. Am Auge sind sie gut verträglich. Lediglich die konjunktivale Hyperämie stellt im Alltagsleben der Patienten ein Problem dar.

Anwendungsbeschränkungen und Kontraindikationen der Alpha-2-Agonisten

Säuglinge und Kinder bis zum 2. Lebensjahr, je nach Empfehlung bis zum 9. Lebensjahr, dürfen nicht mit Alpha-2-Agonisten therapiert werden. Bei ihnen besteht die Gefahr einer zentralen Atemstörung und Epilepsie. Die Ursache liegt in der Hirnreifung, die erst ab dem 9. Lebensjahr vollständig abgeschlossen ist.

Zu beachten ist außerdem, dass Alpha-2-Agonisten während der Schwangerschaft verwendet werden dürfen, aber nicht in der Stillzeit. Schwangere sind über diesen Sachverhalt aufzuklären. Bei der Therapie einer Schwangeren mit Alpha-2-Agonisten muss man sich darauf verlassen können, dass die Patientin zuverlässig ist und nach der Geburt daran denkt, dass sie den Wirkstoff wechseln muss.

Zusätzlich sind Alpha-2-Agonisten kontraindiziert bei gleichzeitiger Einnahme von Antidepressiva (Monoaminoxidase-Hemmern, Mianserin, trizyklischen Antidepressiva).

Weitere Kontraindikationen sind Bradykardie, AV-Block II. und III. Grades, Sinusknotensyndrom, Hypotonie und eine Gefäßsklerose, wie die koronare Herzkrankheit.

Systemische Anwendungsbeschränkungen von Alpha-2-Agonisten

Systemische Anwendungsbeschränkungen von Clonidin, Brimonidin und Apraclonidin sind:

- Angina pectoris,
- frischer Myokardinfarkt,
- Herzinsuffizienz,
- Bluthochdruck
- Zustand nach Schlaganfall,
- zerebrovaskuläre Erkrankungen,
- Morbus Parkinson,
- ein Raynaud-Syndrom,
- eine chronische Niereninsuffizienz,
- eine eingeschränkte Leberfunktion sowie
- eine Depression.

Carboanhydrasehemmer

Carboanhydrasehemmer wirken ausschließlich über die Hemmung der Carboanhydrase, die eine große Rolle bei der Kammerwassersekretion im Ziliarkörperepithel spielt.^{15,56} Hierbei wird sowohl die zytoplasmatische Carboanhydrase Typ II als auch die membrangebundene Form der Carboanhydrase Typ IV gehemmt. Zudem wird die mitochondriale Carboanhydrase Typ V beeinflusst.

Durch die Hemmung der Carboanhydrase Typ II werden auch im kornealen Endothel Transportprozesse gehemmt, da die Carboanhydrase dort am Rücktransport des passiven Kammerwassereinstroms in die Hornhaut beteiligt ist. Unter normalen Bedingungen spielt dies keine Rolle. Wichtig wird diese Nebenwirkung bei starken Störungen des kornealen Endothels, wie z. B. bei einer Fuchs'schen Endothelstörung oder nach einer Keratoplastik. In diesen Fällen kann es dann zu irreversiblen Wassereinlagerungen in die Hornhaut kommen, die eine nicht mehr reparable Hornhauteintrübung bewirken können.

Carboanhydrasehemmer bewirken durch die Freisetzung von Kohlendioxid und durch die Azidose der okulären Gewebe eine Vasodilatation, die zu einer okulären Durchblutungsverbesserung führt. Zudem werden eine verbesserte Kontrastwahrnehmung, eine erhöhte Sauerstoffbindungskapazität, eine erhöhte Sauerstoffsättigung in den retinalen Gefäßen sowie eine Verbesserung der retinalen Autoregulation beschrieben.

Die lokalen Carboanhydrasehemmer Brinzolamid und Dorzolamid sind gut verträglich, die systemische Gabe des Carboanhydrasehemmers Acetazolamid (oral, intravenös) wird oft weniger gut toleriert. Die systemische Gabe ist prinzipiell stärker augeninnendrucksenkend.

Systemische Anwendungsbeschränkungen der Carboanhydrasehemmer

Systemische Anwendungsbeschränkungen der lokalen und systemischen Carboanhydrasehemmer liegen vor bei eingeschränkter Leberfunktion, bei Nierensteinen und erhöhtem Risiko einer Urolithiasis. Bei Diabetes mellitus besteht für systemische Carboanhydrasehemmer eine relative Anwendungsbeschränkung, da durch die Azidose die diabetische Stoffwechsellaage verschlechtert werden kann.

Systemische Kontraindikationen der Carboanhydrasehemmer

Systemische Kontraindikationen der lokalen und systemischen Carboanhydrasehemmer sind:

- Allergie/Überempfindlichkeit auf Sulfonamide,
- schwere Nierenfunktionsstörungen, wenn die Kreatininclearance < 30 ml/min beträgt und die
- hyperchlorämische Anämie.

Prostaglandinanaloga und Prostagamide

Prostaglandinanaloga wie Latanoprost, Tafluprost, Travoprost und Prostagamide wie Bimatoprost wirken über eine Verbesserung des uveoskleralen Abflusses augeninnendrucksenkend.^{12,64} Der uveosklerale Abfluss ist der sogenannte unkonventionelle Abflussweg. Er führt über die interstitiellen Räume des Ziliarmuskels und die supraziliaren und suprachorioidalen Räume nach außen. Dies geschieht zum einen über das uveale Venensystem und die Vortexvenen, zum anderen über den intraskleralen Venenplexus in das orbitale Lymph- und Blutsystem. Der uveosklerale Abfluss ist altersabhängig und hat im Alter von 20–30 Jahren einen Anteil von 30 % am Kammerwasserabfluss, im Alter von 60 Jahren reduziert er sich auf 3 %.

Für die Beeinflussung des uveoskleralen Abflusses werden zwei Phasen diskutiert. Die schnelle Wirkung geht über Prostaglandin-F-bindende Rezeptoren (FP Rezeptoren) in Ziliarmuskelzellen, die zu einer Relaxation des Ziliarmuskels führen und somit die schnelle Drucksenkung bewirken. Die langsame Reaktion erfolgt über die Aktivierung von Matrix-Metalloproteinasen im Ziliarkörpermuskel, was zu einem Abbau der extrazellulären Matrix der Ziliarmuskelzellen führt und somit die interstitiellen Räume des Ziliarmuskels vergrößert. Des Weiteren ist gezeigt worden, dass ein Teil

der Wirkung über die Verbesserung des trabekulären Abflusses durch Relaxation des Trabekelwerkes, Abbau der extrazellulären Matrix im Trabekelwerk durch die Aktivierung der Matrix-Metalloproteinasen und durch Aufsprengen der interzellulären Verbindungen zwischen den Schlemm'schen Endothelzellen durch verschiedene Interleukine geschieht.^{2,58}

Aufgrund der kurzen Halbwertszeit von ca. 10 Minuten wäre die Wirkung der Prostaglandinderivate zur Drucksenkung recht kurz. Sie führen im Auge selbst jedoch zu einer Aktivierung der Prostaglandinsynthese und bewirken dadurch ihre lange Wirksamkeit.

Als Besonderheiten stimulieren Prostaglandinanaloga die Carboanhydrase und können bei mehr als einer Applikation pro Tag zu einer Augeninnendruckerhöhung führen, da die resultierende Kammerwasserproduktionssteigerung den abflussverbessernden Effekt überwiegt. Sie sind antioxidativ wirksam und wirken auch im Schlaf. Betablocker wirken z. B. während des Schlafens nicht. Bisher ist keine Tachyphylaxie beschrieben worden.

Prostaglandinanaloga sind Prodrugs, weil sie veresterte Vorstufen des Prostaglandin F₂ alpha sind. Ihre aktiven freien Säuren werden in der Kornea über die Hydrolyse aktiviert. Erst dann haben sie eine hohe Affinität zum FP-Rezeptor. Dies trifft wahrscheinlich auch für Bimatoprost zu, das ein Prostaglandinamid ist, dessen aktive freie Säure aber ebenfalls am FP-Rezeptor bindet.

Anwendungsbeschränkungen der Prostaglandinanaloga und Prostaglandinamide

Lokale Anwendungsbeschränkungen der Prostaglandinanaloga und Prostaglandinamide sind entzündliche Prozesse im Auge, eine akute Uveitis oder ein Zustand nach einer Uveitis, eine Herpeskeratitis und ein bestehendes Makulaödem.

Systemische Anwendungsbeschränkungen sind ein Asthma bronchiale, schwere Herz-Kreislauf-Erkrankungen (z. B. Zustand nach Apoplex, Zustand nach 3-fach Bypass), Leber- und Nierenerkrankungen und ein aktives Ulcus ventriculi und duodeni oder der Zustand danach.

Wechselwirkungen der Prostaglandinanaloga und Prostaglandinamide

Wechselwirkungen der Prostaglandinanaloga und Prostaglandinamide treten insbesondere mit lokalen und/oder systemischen Steroiden oder nichtsteroidalen Antiphlogistika sowie mit COX-2-Hemmern auf. Diese Kombinationen sind nicht sinnvoll, da die Steroide bzw. nichtsteroidalen Antiphlogistika/COX-2-Hemmer die Bildung von Prostaglandin H₂ blockieren. Prostaglandin H₂ ist eine Vorstufe des Prostaglandins F₂-al-

pha. Dieses wiederum ist ein wesentlicher Faktor, der über Eigenstimulation die langfristige, drucksenkende Wirkung der Prostaglandine bedingt. Wird dieser Regelkreis durch die oben genannten Substanzen durchbrochen, geht die drucksenkende Wirkung der Prostaglandinanaloga in dieser Zeit verloren. Deshalb sollte die gleichzeitige Anwendung der genannten Substanzen mit Prostaglandinanaloga vermieden werden.

Rho-Kinase-Hemmer Übersicht in 21,29

Seit der Markteinführung von Latanoprost 1996 wurde bis jetzt keine neue Substanzklasse in die antiglaukomatöse Therapie eingeführt. Im Jahr 2014 in Japan und 2017 in den USA wurden die Rho-Kinase-Hemmer als neue Substanzgruppe zugelassen und sollen nun auch in Deutschland bzw. in Europa eingeführt werden.

Die Rho-Kinase ist eine Serin-/Threonin-Protein-Kinase. Sie entsteht durch die Aktivierung des G-Proteins Rho nach Bindung mit Guanosintriphosphat (GTP). Diese Aktivierung kann durch zahlreiche Botenstoffe ausgelöst werden, wie z. B. durch Endothelin-1, Angiotensin II, TGF- β oder durch Integrine. Als ein Enzym beteiligt sich die Rho-Kinase an der Regulation verschiedener Zellfunktionen, indem sie andere Enzyme durch Phosphorylierung aktiviert, wie z. B. die Phosphorylierung der leichten Ketten des Myosins. Dadurch ist die Rho-Kinase u. a. beteiligt an der Kontraktion glatter Muskelzellen, der Organisation des Aktinzytoskeletts, der Zelladhäsion, der Zellwanderung, der Zytokinese, der Zellvermehrung, der Aktivierung von Transkriptionsfaktoren wie dem Transkriptionsfaktor Nf- κ B und der Wanderung von Entzündungszellen. Zudem führt die Rho-Kinase zu einer Hemmung der endothelialen Stickoxidsynthese und fördert somit die Atherosklerose.

Das Trabekelwerk (TW) und der Schlemm-Kanal enthalten alle Faktoren eines funktionierenden Rho-Kinase-Systems wie das G-Protein RhoA, die Rho-Kinase sowie die für die Kontraktion des Myosins verantwortlichen leichten Ketten des Myosins. Beim POWG kommt es zu einer Aktivierung der Rho-Kinase, die mit einer ausgeprägten Kontraktion der TW-Zellen und der Ablagerung von extrazellulärer Matrix, speziell dem Fibronectin, verbunden ist. Diese trabekulären Veränderungen sind beim POWG schon früher beschrieben worden und finden u. a. durch die Rho-Kinase ihren Auslöser.

Durch die Anwendung von Rho-Kinase-Hemmern kommt es experimentell zu einer dosis- und zeitabhängigen reversiblen Schrumpfung der TW-Zellen, zu einer Verminderung der Aktinstressfasern und zu einer direkten und indirekten Relaxation im TW. Hinzu kommt, dass die Rho-Kinase-Hemmer den Wachstumsfaktor TGF- β hemmen und somit der Kontraktion der TW-Zellen direkt entgegenwirken und die Zelltransdifferenzierung der TW-Zellen in Myofibroblasten-ähnli-

che Zellen unterdrücken. Außerdem sind Rho-Kinase-Hemmer antioxidativ wirksam und reduzieren die Bildung von freien Radikalen.

Als weitere Wirkung wurde für den Rho-Kinase-Hemmer Netarsudil eine Verminderung des episkleralen Venendrucks nachgewiesen. Zudem hemmt Netarsudil den Noradrenalintransporter und reduziert die Kammerwasserproduktion um 20–23 %. Beide Befunde wurden bisher jedoch nur experimentell erhoben, ihre klinische Bestätigung steht aber noch aus.

Zudem konnten neuroprotektive Wirkungen, eine Verbesserung der okulären Perfusion, eine Verbesserung der viskoelastischen Dämpfung der Lamina cribrosa und eine positive Unterstützung der postoperativen Wundheilung nachgewiesen werden. Die augeninnendrucksenkende Wirksamkeit von Ripasudil und Netarsudil liegt im Bereich des Betablockers Timolol und dem Prostaglandinanalogen Latanoprost. In der fixen Kombination Netarsudil/Latanoprost ist die Augeninnendrucksenkung stärker als die der Einzelkomponenten und erreicht in 32 % einen Zieldruckbereich von unter 15 mmHg.

Anwendungsbeschränkungen der Rho-Kinase-Hemmer

Die konjunktivale Hyperämie mit 53–65 % ist die häufigste lokale Nebenwirkung. Systemische Nebenwirkungen sind sehr selten, unter Ripasudil ist eine deutliche Senkung des diastolischen Blutdrucks beschrieben worden. Okuläre und systemische Kontraindikationen liegen bisher nicht vor.

Wechselwirkungen der Rho-Kinase-Hemmer

Statine können wie Rho-Kinase-Hemmer wirken, und in zukünftigen Studien sollte geklärt werden, ob sie eine kompetitive Therapie zu den lokalen Rho-Kinase-Hemmern darstellen.

Kombinationstherapie

Nach den Richtlinien der „European Glaucoma Society“ sind fixe Kombinationen dann indiziert, wenn die Monotherapie trotz mehrfachen Wechsels der Substanzklasse nicht den Zieldruck erreicht.^{22,30} Dies ist insbesondere bei den Sekundärglaukomen der Fall, da hier die Druckeinstellung meistens schwieriger ist als beim POWG. In der „Ocular Hypertension Treatment Study“ hat sich allerdings gezeigt, dass auch 40 % der Patienten mit okulärer Hypertension zwei oder mehr Antiglaukomatosa benötigten, um den Augeninnendruck um mindestens 20 % zu senken.³³ In der neuen 5. Auflage der Richtlinien der „European Glaucoma Society“ ist der primäre Einsatz von Kombinationstherapien auch dann als Ersttherapie einzusetzen, wenn die Ausgangs-Augeninnendrucklage von vornherein zu hoch ist (≥ 35 mmHg), um mit einer Mo-

notherapie den gewünschten Zieldruckbereich zu erreichen.

Beim Kombinieren verschiedener Substanzen muss berücksichtigt werden, ob die einzelnen Substanzen sinnvoll miteinander kombinierbar sind und inwieweit sie sich in ihrer Wirkung gegenseitig aufheben, wie dies z. B. der Fall ist bei der Kombination eines Cholinergikums mit einem Prostaglandin-Analogen oder einem Betablocker mit einem unselektiven Adrenergikum.

Wenn möglich sollten zudem die unterschiedlichen Wirkprinzipien berücksichtigt werden. So erreicht man die größte Kombinationswirkung, wenn eine Substanz die Kammerwasserproduktion drosselt und eine Substanz den Kammerwasserabfluss verbessert. Grundsätzlich muss bedacht werden, dass die additive Wirkung der Einzelsubstanzen nicht der Addition ihrer Wirkung in der Monotherapie entspricht. Beispielsweise könnte man bei der Gabe eines Betablockers mit 20–30 % Drucksenkung und einem Carboanhydrasehemmer mit 20–25 % Drucksenkung von einer additiven Drucksenkung von maximal 55 % ausgehen. In praktischen Alltag wird in dieser Kombination aber höchstens eine Drucksenkung von 30–40 % erreicht.

Ein weiterer Gesichtspunkt ist die mögliche Änderung der Tropffrequenz eines Wirkstoffs in der Mono- und in der freien Kombinationstherapie. Sowohl Dorzolamid als auch Clonidin werden in der Monotherapie 3 x/Tag getropft, während beide in der freien Kombinationstherapie nur 2 x/Tag getropft werden sollen.

Außerdem sind bei mehr als zwei verschiedenen Tropfen operative Maßnahmen zu bedenken, da mit jedem zusätzlichen Antiglaukomatosum die Adhärenz der Patienten sinkt.

Therapie mit unkonservierten Augentropfen

Bei Patienten mit Kontaktlinsen, Trockenem Auge und/oder allergischer Grunddisposition ist eine Therapie mit konservierungsmittelfreien Präparaten vorzuziehen, wenn auch prinzipiell eine unkonservierte Therapie als Standardtherapie wünschenswert ist. Abgesehen von den unkonservierten Antiglaukomatosa sind die meisten in Deutschland verfügbaren Glaukومتropfen in unterschiedlichem Ausmaß mit Benzalkoniumchlorid (BAC) versehen, einige Antiglaukomatosa enthalten das Konservierungsmittel Polyquaternium-1, eine Sonderform von BAC. Polyquaternium-1 ist deutlich geringer zytotoxisch als BAC und kann durch seine große Molekülgröße nicht intraokular eindringen.⁵⁰

In früheren Arbeiten wurden bereits die beeinträchtigenden Wirkungen von BAC auf die Horn- und Bindehaut nachgewiesen.⁶ In der Bindehaut werden vor allem Entzündungsprozesse ausgelöst, die zu einer Aktivierung von Makrophagen, Lymphozyten, Mastzellen und Fibroblasten führen. Dadurch verändert

sich das Gewebe weitreichend: Das Bindegewebe verdichtet sich, und es kommt zu einer konjunktivalen Metaplasie.⁴

In der Hornhaut ist BAC zytotoxisch. Es führt zu einer Verminderung der Zellproliferationen sowie der Zellvitalität und erhöht die epitheliale Permeabilität. Hinzu kommt eine Störung der Lipidschicht des Tränenfilms. Diese Effekte werden noch verstärkt, wenn die Patienten zusätzlich zu den Glaukompräparaten Tränenersatzmittel zur Behandlung des Trockenen Auges tropfen, die ihrerseits BAC beinhalten.

Ergänzend konnte in Tierexperimenten gezeigt werden, dass BAC im Trabekelwerk zu oxidativem Stress und einer erhöhten Fibronektinproduktion führt⁴⁸ sowie am hinteren Pol eine Entzündungsreaktion im Bereich des Sehnerven und der Aderhaut auslösen kann.⁷ Diese Befunde demonstrieren, dass BAC möglicherweise eine chronische Entzündungsreaktion auch im Auge selbst auslösen, zumindest aber die neuroinflammatorischen intraretinalen Prozesse verstärken und somit neurodegenerative Prozesse unterstützen kann. Inwieweit diese Befunde auch für das menschliche Auge gelten, ist noch Gegenstand der aktuellen Forschung.

Pleiotrope Effekte

Wirkstoffe entfalten nicht nur ihre Hauptwirkung, sondern können zusätzlich Effekte aufweisen, die bei der primären Zulassung nicht berücksichtigt, beachtet oder entsprechend gewürdigt wurden.¹⁷ Unabhängig vom Hauptwirkungsmechanismus positiv auftretende Effekte werden als „pleiotrope Effekte“ (wörtlich: „vielseitig wirkend“) bezeichnet und stellen einen neuen Forschungszweig in der medikamentösen Therapie dar. Im Bereich der antiglaukomatösen Therapie ist dieser Forschungszweig noch sehr jung und findet zurzeit noch kaum Beachtung. Allerdings konnten für die verschiedenen Substanzklassen antientzündliche, antioxidative, neuroprotektive und perfusionsverbessernde Eigenschaften nachgewiesen werden, die zunehmend für die Glaukomtherapie relevante Wirkungen darstellen.¹⁷

Systemische drucksenkende Therapie

Bei akuter Augeninnendruckentgleisung und/oder bei unzureichender lokaler Therapie kann zur Überbrückung bis zur operativen Maßnahme eine systemische drucksenkende Therapie durchgeführt werden. Die systemischen Carboanhydrasehemmer wurden bereits bei den lokal drucksenkenden Therapien berücksichtigt.

Die andere große Gruppe sind die Osmotika. Sie kommen zum kurzfristigen Noteinsatz, z. B. beim akuten Glaukomanfall oder einem dekompensierten Glaukom, bei dem systemische Carboanhydrasehemmer nicht wirken oder wegen einer Sulfonamidallergie nicht gegeben werden dürfen. Au-

ßerdem werden sie verwendet bei einem malignen Glaukom oder präoperativ zur Entquellung des Glaskörpers. Als Wirkstoffe kommen Mannitol, und Glycerol zum Einsatz. Am Auge entziehen sie dem Glaskörper über einen osmotischen Gradienten Flüssigkeit und vermindern dadurch das intraokulare Volumen.

Systemische Kontraindikationen der Osmotika

Die systemischen Kontraindikationen sind eine anhaltende Oligurie/Anurie nach Probeinfusion, eine kardiale Dekompensation, Dehydratationszustände, ein Lungenödem, intrakranielle Blutungen, eine Störung der Blut-Hirn-Schranke sowie eine Abflussbehinderung der ableitenden Harnwege. Zudem wird Glycerol zu Glukose verstoffwechselt und sollte bei Patienten mit einem Diabetes mellitus nicht eingesetzt werden.

Alternative Therapiestrategien

Neben der Senkung des Augeninnendrucks wurden in den letzten Jahren alternative Therapiestrategien entwickelt, die begleitend zur Augeninnendrucksenkung eingesetzt werden.^{13,19} Sie haben antioxidative, neuroprotektive und durchblutungsverbessernde Eigenschaften und wirken somit positiv in vielen pathophysiologischen Teilbereichen der Neurodegeneration. In der Diskussion stehen Substanzen wie Ginko, Coenzym Q10,²⁰ α -Liponsäure, Citicolin³² und neuroprotektive Therapien wie Memantin.⁵⁵ In klinischen Studien konnten bereits bemerkenswerte Wirkungen auf das Glaukom erzielt werden, und zum Teil erreichen sie einen Evidenzlevel IB nach dem Schema der Oxford Centre for Evidence-Based Medicine.²⁴

Behandlung von Allgemeinerkrankungen

Die Senkung des Augeninnendrucks steht beim Glaukom zweifelsohne an erster Stelle. Da aber systemische Allgemeinerkrankungen beim Glaukom häufig sind, gilt es zusätzlich, sich um deren optimale Einstellung zu kümmern. Empfohlen werden die Optimierung der Blutdrucksituation mit Berücksichtigung der Durchschnittswerte, Tag Nacht-Schwankungen und des prozentualen Verhaltens der Blutdruckspitzen,^{18,42} die Kontrolle aller Stoffwechselformparameter mit strikter Einstellung des Blutzuckers^{2,35} und die Therapie einer Dyslipidämie.³¹ Auch ist eine Überprüfung der Schilddrüsenfunktion zum Nachweis entzündlicher Schilddrüsenprozesse sinnvoll, wie z. B. einer Hashimoto-Thyreoiditis, die gehäuft bei Patienten mit einem Normaldruckglaukom vorkommt. Weiterhin ist die Beachtung einer Schlafapnoe mit entsprechender Sauerstofftherapie von Bedeutung.⁴⁵

Fazit

Die Behandlung eines Glaukoms ist so komplex wie seine mannigfachen Ursachen. Allein die Augeninnendrucksenkung reicht bei den meisten Patienten nicht aus, um die Progression der glaukomatösen Optikusneuropathie effektiv in den Griff zu bekommen. Dies wird verständlich durch das in den letzten Jahren sich abzeichnende Grundverständnis, dass das POWG eine neurodegenerative Systemerkrankung ist. Die lokale drucksenkende Therapie in Kombination mit einer ganzheitlichen Betrachtung des Glaukopatienten mit Optimierung der Therapie seiner systemischen Allgemeinerkrankungen führt in den meisten Fällen zur Stabilisierung des Glaukoms.

Sollte jedoch die augeninnendrucksenkende Therapie nicht die gewünschte Wirkung zeigen, diese nicht vertragen werden oder die Tropftherapie nicht ausreichend umgesetzt werden können z. B. aufgrund eines Tremors, von Handhabungsschwierigkeiten bei zunehmendem Alter oder bei rheumatischen Erkrankungen, sollte rechtzeitig ein operatives Vorgehen in Betracht gezogen werden. Heutzutage stehen über 20 verschiedene glaukomchirurgische Verfahren zur Verfügung, die eine individualisierte chirurgische Versorgung ermöglichen.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Carl Erb
Augenklinik am Wittenbergplatz
Kleiststraße 23-26
10787 Berlin
E-Mail: erb.glaukom@gmail.com

Literatur

1. Abu-Amero KK, Morales J, Bosley TM. Mitochondrial abnormalities in patients with primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(6):2533–41
2. Alvarado JA, Iguchi R, Martinez J et al. Similar effects of selective laser trabeculoplasty and prostaglandin analogs on the permeability of cultured Schlemm canal cells. *Am J Ophthalmol* 2010;150(2):254–64
3. Ang M, Tham CC, Sng CCA. Selective laser trabeculoplasty as the primary treatment for open angle glaucoma: time for change? *Eye (Lond)* 2020;34(5):789–91
4. Baudouin C, Garcher C, Haouat N et al. Expression of inflammatory membrane markers by conjunctival cells in chronically treated patients with glaucoma. *Ophthalmology* 1994;101(3):454–60
5. Benarroch EE. The central autonomic network: functional organization, dysfunction, and perspective. *Mayo Clin Proc* 1993;68(10):988–1001
6. Brewitt H. Rasterelektronenmikroskopische Untersuchungen zur lokalen Hornhautverträglichkeit von Betablockeraugentropfen mit und ohne Konservierungsstoffe. *Ophthalmologica* 1990;201(3):152–61
7. Brignole-Baudouin F, Desbenoit N, Hamm G et al. A new safety concern for glaucoma treatment demonstrated by mass spectrometry imaging of benzalkonium chloride distribution in the eye, an experimental study in rabbits. *PLoS One* 2012;7(11):e50180
8. Brody S, Erb C, Veit R et al. Intraocular pressure changes: the influence of psychological stress and the Valsalva maneuver. *Biol Psychol* 1999;51(1):43–57
9. Bron AJ, Chidlow G, Melena J et al. Beta-Blockers in the treatment of glaucoma. In: *Pharmacotherapy in glaucoma* (Hrsg: Orgül S, Flammer J). Bern: Huber 2000;79–113
10. Buckley C, Hadoke PW, Henry E et al. Systemic vascular endothelial cell dysfunction in normal pressure glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2002;86(2):227–32
11. Calkins DJ. Critical pathogenic events underlying progression of neurodegeneration in glaucoma. *Prog Retin Eye Res* 2012;31(6):702–19
12. Costagliola C, dell'Omo R, Romano MR et al. Pharmacotherapy of intraocular pressure – part II. Carbonic anhydrase inhibitors, prostaglandin analogues and prostamides. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10(17):2859–70
13. Cybulska-Heinrich A, Mozaffarieh M, Flammer J. Stellenwert der „nicht Augendruck senkenden Glaukomtherapie“. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2013;230(2):114–49
14. Duarte JN. Neuroinflammatory Mechanisms of Mitochondrial Dysfunction and Neurodegeneration in Glaucoma. *J Ophthalmol* 2021;2021:4581909
15. Eichhorn M. Wirkmechanismen, klinisches Profil und Stellenwert von Carboanhydrasehemmern in der antiglaukomatösen Therapie. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2013;230(2):146–49
16. Erb C. Wie läuft die Entstehung und Progression eines Optikuschadens bei einem primären Offenwinkelglaukom ab und welche Bedeutung haben diese Erkenntnisse für die Glaukomdiagnostik? *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2012;229:124–9
17. Erb C. Pleiotrope Effekte in der lokalen medikamentösen Glaukomtherapie. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2013;230(2):141–45
18. Erb C, Predel H-G. Die Bedeutung der arteriellen Hypertonie für das primäre Offenwinkelglaukom. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2014;231:290–7
19. Erb C. Sekundäre Neuroprotektion beim Glaukom durch ergänzende medikamentöse Therapiekonzepte. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2020;237:163–74
20. Erb C, Konieczka K. Mitochondriale Dysfunktion und Bedeutung von Coenzym Q10 beim Glaukom. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2018;235(2):157–62
21. Erb C, Konieczka K. Rho-Kinase-Hemmer als neue lokale Therapieoption beim primären Offenwinkelglaukom. *Ophthalmologie* 2021;118(5):449–60
22. European Glaucoma Society. *Terminology and guidelines for glaucoma. 4th Edition*, SvetPrint, Savona 2014
23. Fadini GP, Pagano C, Baesso I et al. Reduced endothelial progenitor cells and brachial artery flow-mediated dilation as evidence of endothelial dysfunction in ocular hypertension and primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol* 2010;88(1):135–41
24. Fang CEH, Guo L, Hill D et al. Neuroprotective Strategies in Glaucoma – Translation to Clinical Trials. *OBM Neurobiol* 2020;4(2):17, doi:10.21926/obm.neurobiol.2002062
25. Fourgeux C, Martine L, Björkhem I et al. Primary open-angle glaucoma: association with cholesterol 24S-hydroxylase (CYP46A1) gene polymorphism and plasma 24-hydroxycholesterol levels. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50(12):5712–7

26. Grewal DS, Tanna AP. *Diagnosis of glaucoma and detection of glaucoma progression using spectral domain optical coherence tomography.* *Curr Opin Ophthalmol* 2013;24(2):150–61
27. Gupta N, Ang LC, Noël de Tilly L et al. *Human glaucoma and neural degeneration in intracranial optic nerve, lateral geniculate nucleus, and visual cortex.* *Br J Ophthalmol* 2006;90(6):674–8
28. Gupta N, Ly T, Zhang Q et al. *Chronic ocular hypertension induces dendrite pathology in the lateral geniculate nucleus of the brain.* *Exp Eye Res* 2007;84(1):176–84
29. Hohberger B. *Rho-Kinase-Inhibitoren als Multiplayer in der konservativen Glaukomtherapie.* *Concept Ophthalmologie* 2021;4:14–16
30. Hommer A. *Stellenwert der Kombinationstherapie in der medikamentösen Glaukomtherapie.* *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2013;230(2):133–40
31. Jünemann AG, Huchzermeyer C, Rejdak R et al. *Fettstoffwechselstörungen und Glaukom.* *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2014;231(12):1203–14
32. Jünemann AGM, Grieb P, Rejdak R. *Bedeutung von Citicolin bei der Glaukomerkrankung.* *Ophthalmologie* 2021;118(5):439–48
33. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ et al. *The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma.* *Arch Ophthalmol* 2002;120(6):701–13
34. Khawaja AP, Cooke Bailey JN, Kang JH et al. *Assessing the Association of Mitochondrial Genetic Variation With Primary Open-Angle Glaucoma Using Gene-Set Analyses.* *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57(11):5046–52
35. Klemm M, Gesser C. *Die Bedeutung des Diabetes mellitus für das Glaukom.* *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2014;231(2):116–20
36. Lam D, Jim J, To E et al. *Astrocyte and microglial activation in the lateral geniculate nucleus and visual cortex of glaucomatous and optic nerve transected primates.* *Mol Vis* 2009;15:2217–29
37. Lee S, Van Bergen NJ, Kong GY et al. *Mitochondrial dysfunction in glaucoma and emerging bioenergetic therapies.* *Exp Eye Res* 2011;93(2):204–12
38. Mardin CY. *Die wichtigsten ophthalmologischen Papillenveränderungen bei den Glaukomen.* *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2012;229(2):112–18
39. Mardin CY, Schlötzer-Schrehardt U. *Strukturelle Veränderungen im Verlauf der Glaukomerkrankung.* *Ophthalmologie* 2015;112(5):410–7
40. Messerli J. *Parasympathetic drugs in the eye.* In: *Pharmacotherapy in glaucoma* (Hrsg: Orgül S, Flammer J) Bern: Huber 2000;127–35
41. Michelson G, Wärtnges S, Engelhorn T et al. *Integrität/Demyelinisierung der Radiatio optica, Morphologie der Papille und Kontrastsensitivität bei Glaukompatienten.* *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2012;229(2):143–48
42. Murphy MC, Conner IP, Teng CY et al. *Retinal Structures and Visual Cortex Activity are Impaired Prior to Clinical Vision Loss in Glaucoma.* *Sci Rep* 2016;6:31464
43. Neufeld AH, Liu B. *Glaucomatous optic neuropathy: when glia misbehave.* *Neuroscientist* 2003;9(6):485–95
44. Nuzzi R, Dallorto L, Rolle T. *Changes of Visual Pathway and Brain Connectivity in Glaucoma: A Systematic Review.* *Front Neurosci* 2018;12:363
45. Pache M. *Schlafapnoe und Glaukom.* *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2014;231(2):127–29
46. Pahlitzsch M, Davids AM, Winterhalter S et al. *Selective Laser Trabeculoplasty Versus MIGS: Forgotten Art or First-Step Procedure in Selected Patients with Open-Angle Glaucoma.* *Ophthalmol Ther* 2021, doi: 10.1007/s40123-021-00347-0. Epub ahead of print
47. Rahman MQ, Ramaesh K, Montgomery DM. *Brimonidine for glaucoma.* *Expert Opin Drug Saf* 2010;9(3):483–91
48. Rasmussen CA, Kaufman PL, Kiland JA. *Benzalkonium chloride and glaucoma.* *J Ocul Pharmacol Ther* 2014;30(2–3):163–69
49. Ren H, Magulike N, Ghebremeskel K et al. *Primary open-angle glaucoma patients have reduced levels of blood docosahexaenoic and eicosapentaenoic acids.* *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2006;74(3):157–63
50. Rolando M, Crider JY, Kahook MY. *Ophthalmic preservatives: focus on polyquaternium-1.* *Expert Opin Drug Deliv* 2011;8(11):1425–38
51. Sabel BA, Lehnigk L. *Is Mental Stress the Primary Cause of Glaucoma?* *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2021;238(2):132–44
52. Samuels BC, Hammes NM, Johnson PL et al. *Dorsomedial/Perifornical hypothalamic stimulation increases intraocular pressure, intracranial pressure, and the translaminal pressure gradient.* *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(11):7328–35

53. Sauerborn G, Schmitz M, Franzen U et al. Stress and intraocular pressure in myopes. *Psychol Health* 1992;6:61–8
54. Schlote T. Wirkmechanismen, klinisches Profil und Stellenwert von Betablockern in der antiglaukomatösen Therapie. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2013;230:199–205
55. Schröder A, Erb C (2002) Einsatz von Memantine bei Glaucoma fere absolutum. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2002;219:533–6
56. Siesky B, Harris A, Brizendine E et al. Literature review and meta-analysis of topical carbonic anhydrase inhibitors and ocular blood flow. *Surv Ophthalmol* 2009;54(1):33–46
57. Takamoto M, Araie M. Genetics of primary open angle glaucoma. *Jpn J Ophthalmol* 2014;58(1):1–15
58. Thieme H, Schimmat C, Münzer G et al. Endothelin antagonism: effects of FP receptor agonists prostaglandin F2alpha and fluprostenol on trabecular meshwork contractility. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(3):938–45
59. Ulrich WD, Moeller A, Ulrich C et al. Okuläre Durchblutungsregulation beim Glaukom. Untersuchungen mit dem Ocular Pressure Flow Analyzer (OPFA). *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2015;232(2):152–61
60. Ventura LM. Psychoneuroimmunology: application to ocular diseases. *J Ocul Biol Dis Infor* 2009;2(2):84–93
61. Wheeler L, WoldeMussie E, Lai R. Role of alpha-2-agonists in neuroprotection. *Surv Ophthalmol* 2003;48(Suppl 1):S47–51
62. Weisser B, Erb C. Bedeutung des 24-Stunden-Blutdruckprofils beim Glaukom. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2015;232(2):169–73
63. Wey S, Amanullah S, Spaeth GL et al. Is primary open-angle glaucoma an ocular manifestation of systemic disease? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2019;257(4):665–73
64. Yu A, Welge-Lüssen U. Wirkmechanismen, klinisches Profil und Stellenwert von Prostaglandin- und Prostaglandin-Analoga in der antiglaukomatösen Therapie. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2013;230(2):127–32
65. Yücel YH, Zhang Q, Weinreb RN et al. Effects of retinal ganglion cell loss on magno-, parvo-, koniocellular pathways in the lateral geniculate nucleus and visual cortex in glaucoma. *Prog Retin Eye Res* 2003;22(4):465–81