



# ÄRZTE

---

# MERKBLATT

---

Michael Diestelhorst

## **Glaukome: Diagnose und Therapie**

Ausgabe 2001

Herausgeber:  
Deutsches Grünes Kreuz e. V.  
■ im Kilian  
Schuhmarkt 4  
35037 Marburg  
Telefon (06421) 2 93-0

Herausgeber:  
DEUTSCHES GRÜNES KREUZ  
■ im Kilian, Schuhmarkt 4, 35037 Marburg

Copyright VERLAG IM KILIAN  
1. Auflage 2001

Redaktion:  
Dr. Ingolf Dürr  
Deutsches Grünes Kreuz  
Schuhmarkt 4, 35037 Marburg

Gestaltung:  
medialog, Marburg

Herstellung:  
Druckerei Kempkes,  
Offset- und Buchdruck GmbH, 35075 Gladenbach

Anschrift des Verfassers:

Prof. Dr. med. M. Diestelhorst  
Universitäts-Augenklinik Köln,  
Joseph-Stelzmann-Str. 9  
50931 Köln  
FAX: 02 21/4 78-43 47

# Klassifikation und Epidemiologie

Bei den Glaukomen handelt es sich um progrediente Augenerkrankungen, die durch einen normalen und /oder erhöhten intraokularen Druck, pathologische Papillenexkavation sowie glaukomtypische Gesichtsfelddefekte charakterisiert sind.

Unbehandelt führen alle Glaukome zur Erblindung. Die Erkrankung verläuft schmerzfrei und chronisch ohne primäre Einschränkung des zentralen Nah- und Fernvisus. Bemerkt der Patient selbst erste Veränderungen, besteht oft nur noch ein Restgesichtsfeld und das Auge befindet sich im Endstadium der Erkrankung. Da die Schädigung neuronalen Gewebes (3. Neuron, Nervus opticus) irreversibel ist, können Papillenläsionen und Gesichtsfeldschäden nur in ihrer Progredienz aufgehalten werden.

In den industrialisierten Ländern sind die Glaukome nach dem Diabetes mel-

litus die zweithäufigste Erblindungsursache. Weltweit sind schätzungsweise 67 Millionen Menschen an Glaukom erkrankt, zum Teil ohne es zu wissen. 15–20 % aller Blinden haben ihr Augenlicht durch ein Glaukom verloren. Etwa 10 % der Bürger älter als das 45. Lebensjahr haben einen erhöhten Augeninnendruck ohne diagnostiziert zu sein.

Es werden Primär- von Sekundärglaukomen unterschieden. Das primäre Offenwinkelglaukom findet man in 1–2 % der Erwachsenen älter als das 45. Lebensjahr. Es ist mit über 90 % aller Erwachsenen glaukome die mit Abstand häufigste Glaukomform. Die Häufigkeit steigt mit zunehmendem Lebensalter bei den 60- bis 70-jährigen Erwachsenen auf bis zu 6 % an. Die Untersuchungen sind in den USA durchgeführt worden. Für die Bundesrepublik liegen keine vergleichbaren Daten vor. Die Sekundärglaukome tre-

ten infolge einer anderen Allgemeinerkrankung, einer andersartigen Augenerkrankung oder als unerwünschte Nebenwirkung von Heilmaßnahmen oder Medikamenten (z. B. Steroidglaukom) auf.

**Tab. 1: Mögliche Risikofaktoren bei Glaukom:**

- IOD
- Alter
- positive Familienanamnese
- Myopie
- Diabetes mellitus
- Steroidtherapie
- Rasse (Pigmentierung)

# Pathophysiologie der Glaukome

Der genaue Pathomechanismus des chronischen Offenwinkelglaukoms ist nicht bekannt. Ein erhöhter Abfluß-



Abbildung 1  
Schematische Darstellung der Kammerwasserzirkulation im vorderen Augensegment. Das Kammerwasser versorgt nutritiv Hornhaut, Linse, das Trabekelmaschenwerk und den Glaskörper. Gleichzeitig wird Zelldetritus aus dem vorderen Augensegment entfernt. Beim Offenwinkelglaukom ist der Abflußwiderstand pathologisch verändert.

widerstand im Trabekelmaschenwerk (Abb. 1) verhindert einen gleichmäßigen und ausreichenden Abfluß des über 24-Stunden kontinuierlich aktiv sezernierten Kammerwassers. Hieraus ergibt sich der therapeutische Ansatz der Fazilitätsverbesserung = Verbesserung der Abflußleichtigkeit für Kammerwasser im vorderen Augensegment.

Der Intraokulardruck (IOD) liegt beim Erwachsenen in der Regel zwischen 10–18 mmHg und damit über dem Gewebedruck anderer Organe. Dieser relativ hohe Druck ist erforderlich, um die physikalische Bulbusstabilität und einen möglichst konstanten Abstand zwischen Hornhaut, Linse und Netzhaut zu ermöglichen. Das Kammerwasser wird zur Aufrechterhaltung der physikalischen Stabilität und zur nutritiven Versorgung von Hornhautendothel, Linse, Glaskörper und Trabekel-

maschenwerk in einem zirkadianen Rhythmus von den Ziliarkörperzellen aktiv sezerniert (2,0-3,5 µl/Minute) und aus der Hinterkammer über die Pupille, Vorderkammer, Trabekelmaschenwerk, dem Schlemm'schen Kanal in die episkleralen Venen aus dem Auge geleitet. Pro Minute werden so 1–2% des Kammerwasservolumens ersetzt. Eine Drucksteigerung kann z. B. entstehen, wenn durch eine langsame (chronische Glaukome) oder plötzliche (akuter Glaukomanfall) Änderung der Fazilität nicht genügend Kammerwasser das Auge verlassen kann.

## Diagnostik

Mittels Gonioskopie kann die Kammerwinkelstruktur und Pigmentierung diagnostiziert und zwischen Offenwinkel-, Engwinkelglaukomen und konnatalen Goniodysgenesen (Abb. 2) unterschieden werden. An der Spaltlampe kann nur die zentrale und periphere Vorderkammertiefe beurteilt werden. Die Therapie sollte immer erst nach einer Gonioskopie erfolgen!



Abbildung 2  
Gonioskopie eines Kammerwinkels mit Gonio-Dysgenese. Die Iriswurzel, Irisbrücken und dysgenetisches Trabekelmaschenwerk sind nur so zu diagnostizieren und mitentscheidend bei der Wahl der Therapie.

Die Messung des Intraokulardruckes erfolgte früher mit der Impressionstonometrie nach Schiötz (nur noch in Sonderfällen), heute mit der Applanatonometrie nach Goldmann (Abb. 3). Modifikationen der Methode für Handapplanatonometer nach Draeger und Perkins sind gebräuchlich. Ein weiteres Meßverfahren ist die Luftstoß Non-Kontakt-Tonometrie, die jedoch Meßschwankungen und Ungenauigkeiten aufweist. Neuere Selbsttonometer sind in der klinischen Erprobung. Ihr potentieller Nutzen liegt in der Möglichkeit, IOD-Werte aus dem

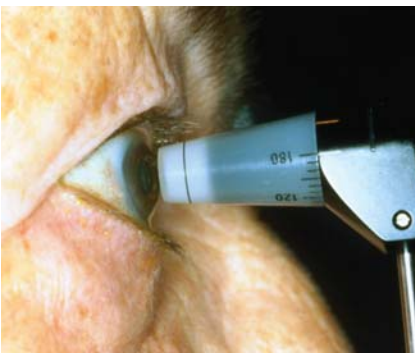


Abbildung 3  
Die Applanatonometrie nach Goldmann liefert immer noch genauere Daten als Non-Kontakt Verfahren und sollte daher weiterhin bevorzugt werden.

Alltag des Patienten jenseits der Praxisöffnungszeiten zu erhalten.

Der Intraokulardruck wird in Tagesdruckkurven (mehrere Messungen innerhalb von 24 Stunden) bestimmt und ist ein Anhalt dafür, in welcher Form ein Glaukom behandelt werden muß, ob und wie die gewählte Therapie greift. Physiologische Tagesschwankungen des Augendruckes bis 5 mmHg werden in gesunden Augen gemessen. Obwohl bei 95 % aller Menschen der Augendruck im Normbereich zwischen 8 und 20 mmHg liegt, können Patienten glaukotypische Papillenexkavationen bei Druckwerten um 16 mmHg entwickeln (V.a. Normaldruckglaukom). Beim akuten Engwinkelglaukom kann der IOD hingegen 60 mmHg überschreiten.

Da die Applanatonometrie nur einen Meßwert von ca. 2 Sekunden aus dem Auge vermittelt, können die individuellen Schwankungen des IOD mit ihrer Hilfe nicht erfasst werden. In Augen mit Pseudoexfoliationsglaukom konnten innerhalb eines Tages Druckveränderungen um mehr als 20 mmHg gemessen werden. Um diese sicher pathologischen IOD-Schwankungen quantifizieren zu können, wird derzeit an der Univ.-Augenklinik zu Köln an einem Intraokularsensor geforscht, der – als IOL implantiert – den IOD über Monate regelmäßig im Auge messen und die Daten über ein telemetrisches System an einen Computer zur Auswertung weiterleiten soll. Dieses intraokulare IOD-System wird es erstmalig erlauben, individuelle Tagesschwankungen, äußere Einflüsse, Therapieeffekte sicher und anhaltend zu erfassen, um ihre Einflüsse auf den Verlauf der Erkrankung zu verstehen (Abb. 4, 5).

Eine regelmäßige Kontrolle von Papille und Gesichtsfeld gehört heute zur Routine der Glaukompatienten.

Veränderungen durch erhöhten Druck oder vaskulär-nutritive Veränderungen werden mittels Ophthalmoskopie anhand der Papillenfarbe und Exkavationstiefe beurteilt. Glaukomatös veränderte Sehnerven zeigen eine typische Formveränderung mit Randsaumkerbe, Exkavation bis an den Elsch-

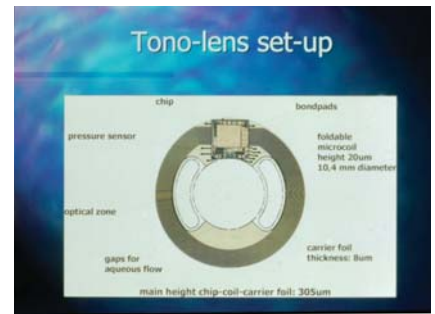


Abbildung 4  
Intraokulare Drucksensorlinse. Im Auge werden nach Vorgabe des Arztes bis zu 44 Messungen je Sekunde erfasst und später ausgewertet. So können Tagesschwankungen und individuelle Therapieschemata genau analysiert werden.

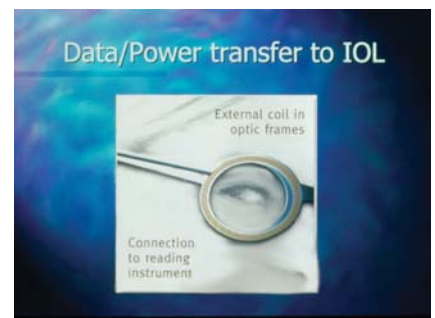


Abbildung 5  
Das telemetrische System wird die Daten zur Auswertung auf einen PC übertragen.

nig'schen Skleralring und eine peripapilläre Aderhautatrophie (Abb. 6, 7). Der Untergang der im gesunden Auge ca. eine Million Nervenfaserbündel erfolgt chronisch über die Zeit. Im Endstadium ist die Papille 1,0 c/d-ratio exkaviert, porzellanblau atrophisch. Oft erfolgt die Veränderung so schleichend, daß die subtilen Nervenfasertdefekte auch bei genauer Kontrolle an der Spaltlampe im rotfreien Licht übersehen werden können. Typische Papil-



Abbildung 6  
Papillenexkavation bei fortgeschrittenem Offenwinkelglaukom. Die Sehnervenscheibe ist irreversibel zu 90 % glaukomatös verändert.

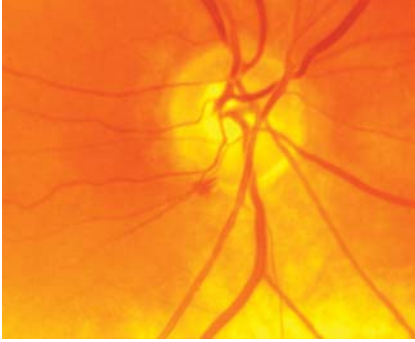


Abbildung 7  
Randsaumblutung erhärtet den Verdacht auf Offenwinkelglaukom.

lenrandblutungen oder Randsaumkerben sind dagegen leicht zu diagnostizieren. Eine kleine Zeichnung oder ein Papillenfoto sind für die spätere Beur-

teilung hilfreich. In größeren Zentren kann die Papillenexkavation und die Nervenfaserschichtdicke am hinteren Augenpol quantifiziert werden. Es wäre sinnvoll, diese Verfahren auch für die moderne Praxis kostengünstig zur Verfügung zu stellen.

Die Computer-Perimetrie (Abb. 8) ermöglicht es, Gesichtsfeldausfälle des Auges zu diagnostizieren und zu reproduzieren. Mögliche neue Therapieformen können hier ihren Langzeitnutzen unter Beweis stellen, solange die telemetrischen IOD-Systeme in der Praxis noch nicht zur Verfügung stehen. Die in den letzten Jahren verfeinerte Blau-Gelb-Perimetrie scheint für die Praxisroutine derzeit ungeeignet,

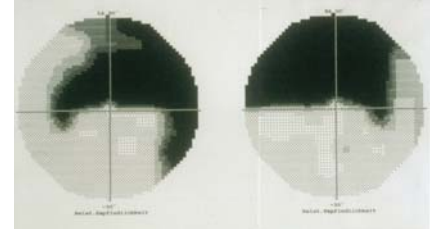


Abbildung 8  
Komputerperimetrie: Typischer, irreversibler Gesichtsfelddefekt bei weit fortgeschrittenem Glaukom.

da sie den Patienten zu lange beansprucht und Linsenveränderungen nach dem 45. LJ. nicht berücksichtigt werden können. In bestimmten Gesichtsfeldern können mit ihrer Hilfe jedoch Defekte früher diagnostiziert werden.

## Glaukomtherapie allgemein

Ziel der Glaukomtherapie ist es, das Fortschreiten von Papillenexkavation und glaukotypischen Gesichtsfeldausfällen zu verhindern. Trotz vielversprechender neuer therapeutischer Ansätze beruht die Glaukomtherapie weiterhin auf der medikamentösen und/oder chirurgischen intraokularen Drucksenkung. Eine kausale, Druckunabhängige, neuroprotektive Therapie existiert derzeit nicht.

Der „Ziel-Augendruck“ wird von dem zuvor zu bestimmenden Ausgangsdruckniveau (Tagesprofil ohne/vor Therapie), der Art der Papillenexkavation und den bestehenden Gesichtsfeldausfällen unter Berücksichtigung der vorliegenden glaukotypischen Risikofaktoren (Glaukomanamnese) des Patienten ermittelt.

Während unterschiedliche Autoren in den letzten Jahren darauf hingewiesen haben, daß die primäre chirurgische Intervention beim Glaukom zu einer konstanten, erfolgreichen Drucksenkung führen kann, wird auch von Ophthalmochirurgen die primäre Lokaltherapie zur intraokularen Drucksenkung bevorzugt.

Die zugelassenen Antiglaukomatosa können die Kammerwasserdynamik und den IOD auf vielerlei Weise beeinflussen: (siehe Tabelle 3)

- Trabekulärer Abfluß (Miotika, Epinephrin)
- Kammerwassersekretion (selektive und nicht-selektive beta-Rezeptorantagonisten, Karboanhydrasehemmer, alpha-2 – Agonisten)
- Episkleraler Venendruck/ Ziliarkörperperfusion (alpha 2/ alpha 1-Agonisten)
- Uveoskleraler Abfluß (Prostaglandin F2 $\alpha$ -Derivat)

Aufgrund der komplexen autonomen Innervation der Kammerwassersekretion ergeben sich unterschiedliche Mechanismen, mit denen der IOD gesenkt werden kann.

Zu Beginn steht die Monotherapie in der niedrigsten Konzentration. Diese sollte den Abfluß verbessern, da die Offenwinkelglaukome eine Minderung der Fazilität ( $C < 0.16$ ) aufweisen.

Ist auf Grund eines hohen IOD eine Kombinationstherapie notwendig, sollte die geringste Toxizität bei bestmöglicher Compliance und geringsten Kosten gewählt werden. Die Additivität ist dann sinnvoll, wenn Pharmaka unterschiedlicher Wirkmechanismen kombiniert werden und auf die pharmakologisch notwendige Applikationsfrequenz geachtet wird. Eine maximale lokale Glaukomtherapie (1 x Prostaglandin-Analog, 3 x lokaler Karboanhydrasehemmer, 3 x Miotikum oder 3 x alpha-2-Agonist) ist heute verlassen, da sie unnötig die Compliance belas-



Abbildung 9  
Hypertrophische Tenon nach Lokaltherapie konservierungsfreier Augentropfen. Die morphologischen Bindehaut- und Tenonveränderungen begünstigen die Frühvernarbung nach Glaukomchirurgie.

tet. Die Compliance gewinnt zunehmend an Bedeutung und bestimmt heute oft entscheidend die Therapiemöglichkeiten des Arztes. Die Verwendung unkonservierter Antiglaukomatosa ist generell zu befürworten. In vielen Untersuchungen sind die chronischen Veränderungen von Tenon und Conjunctiva nachgewiesen worden (Abb. 9). Die Zahl der Allergisierungen hat in den letzten Jahren erheblich zugenommen. Neue Applikationsmethoden ohne Konservierungsstoffe und ohne pH-Verschiebung (z. B. pH 5,2 für Pilocarpin oder auch Tränenersatzmittel) werden als Lyophilisat (Abb. 10) in den nächsten Jahren die von den Patienten

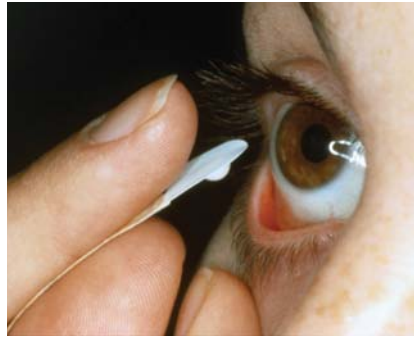


Abbildung 10  
Lyophilisat zur unkonservierten Lokalthherapie auch am Auge. Die Einzeldosis befindet sich in getrocknetem Zustand auf dem Applikator. In klinischen Studien konnte eine bessere Medikamentenaufnahme und Lokalverträglichkeit bei Probanden und Patienten nachgewiesen werden.

als schwierig und lästig empfundenen Augentropfen ablösen müssen. Hier besteht eine gute Chance, die Compliance verbessern zu können.

### Tab. 3: Antiglaukomatosa

#### I Lokal

##### A Beta Rezeptorenblocker

- 1 Befunolol
- 2 Betaxolol
- 3 Carteolol
- 4 Levobunolol
- 5 Metipranolol
- 6 Pindolol
- 7 Timolol

##### B Cholinergika

- 1 Pilocarpin
- 2 Carbachol
- 3 Aceclidin

##### C Sympathomimetika

- 1 Epinephrin
- 2 Dipivalyl-epinephrin
- 3 Phenylephrin

##### D alpha-2-Agonisten

- 1 Clonidin
- 2 Apraclonidin
- 3 Brimonidin

##### E Karboanhydrasehemmer

- Dorzolamid
- Brinzolamid

##### F Prostaglandin F<sub>2a</sub>-Analoge

- Latanoprost

#### II Oral

##### A Karboanhydrasehemmer

- 1 Acetazolamid
- 2 Methazolamid
- 3 Dichlorphenamid

##### B Osmotika

- Glycerin

#### III Intravenös

##### A Karboanhydrasehemmer

- Acetazolamid

##### B Osmotika

- Mannitol

Seit 1876 werden die Glaukome mit Parasympathomimetika ( Pilocarpin 1-2 %) therapiert. Wegen ihrer kontrahierenden para-sympathomimetischen Wirkung auf den Musculus sphincter pupillae werden diese Präparate auch Miotika genannt. Parasympathomimetika stimulieren am Auge die cholinerge Antwort der autonomen Muskulatur, des M. sphincter pupillae und des Ziliarmuskels. Durch die Kontraktion der pars longitudinalis mit Ansatz am Skleralsporn resultiert eine Verbesserung der Abflußleistung im Trabekelmaschenwerk (TMW). Auch durch die Eigenkontraktion des TMW kann sich die Fazilität verbessern. Die Trabekelfazilität bestimmt mit ca. 80 % den Hauptabflußweg für das Kammerwasser. Es handelt sich demnach um eine

kausale Therapie der Offenwinkelglaukome in einem Bereich, in dem das Auge durch patho-morphologische Veränderungen wie z. B. der Verschlechterung der Abflußleistung für Kammerwasser – bei normalem zirkadianem Rhythmus der Kammerwassersekretion – glaukomatös erkrankt ist.

Parasympathomimetika haben eine Vielzahl von Nebenwirkungen: Eine 4 x-tägliche Applikation ist aufgrund der kurzen Halbwertszeit im Kammerwasser notwendig. Durch starke Medikamentenbindung an Protein und Pigment im Auge sind bei stark pigmentierten Augen hohe Konzentrationen erforderlich, um eine ausreichende klinische Wirkung zu erzielen. Die wech-

selnde Miosis verursacht eine Einschränkung der Sehqualität und „Verdunklung“. Eine durch chronische Miotikatherapie starre Pupille erschwert eine notwendige Kataraktextraktion unnötig. Die Myopisierung ist – abhängig von der Applikation – bei Patienten jünger als das 55. Lebensjahr stark schwankend (~3 dpt.) und in den ersten beiden Stunden danach am stärksten (~7 dpt.) ausgeprägt. Der Effekt hält in der Regel 3–4 Stunden an. Diese Nebenwirkungen beeinträchtigen die Compliance erheblich. Sie sind der Grund, warum Pilocarpin und Carbachol immer seltener verordnet werden. Die neuen Antiglaukomatosa bieten den Patienten sinnvolle und effektive Alternativen.

## Lokale Karboanhydrasehemmer

Die systemischen Karboanhydrasehemmer werden seit Anfang der 50er Jahre zur Glaukomtherapie eingesetzt. Seit 1995 sind sie als lokale Augentropfen anwendbar. Der Vorteil der Lokalapplikation besteht in der Möglichkeit, systemische Nebenwirkungen der oralen oder intravenösen Therapie zu minimieren zu können.

### *Systemische Nebenwirkungen:*

Müdigkeit, Unwohlsein, Parästhesien. Gastrointestinal: Geschmackstörungen, Appetitlosigkeit, Diarrhoe. Urogenital: Vermehrte Diurese, Nierensteine, Nierenkoliken. Elektrolythaushalt: Metabolische Azidose, Hypokaliämie, Harnsäureretention, Ammoniakernhöhung bei Leberinsuffizienz. Blutbildungsstörung: Neutropenie, Agranulozytose, Thrombozytopenie, aplastische Anämie.

Wie die systemischen Karboanhydrasehemmer beeinflussen auch die lokalen Karboanhydrasehemmer die Kam-

merwassersekretion. Etwa 2 Stunden nach lokaler Therapie wird die Kammerwassersekretion um bis zu 40 % vom Ausgangswert reduziert. Hieraus resultiert die intraokulare Drucksenkung von Dorzolamid und Brinzolamid. Da die Minderung der Kammerwassersekretion eine mindestens 99%ige Hemmung des Enzyms Karboanhydrase II voraussetzt, muß Dorzolamid 2 % aufgrund seiner Halbwertszeit im Kammerwasser 3 x täglich appliziert werden, um eine klinisch relevante Drucksenkung konstant erreichen zu können. Bei 3 x täglicher Applikation zeigt sich bei einer Verlaufskontrolle über ein Jahr eine Drucksenkung um 20 % vom Ausgangsniveau. Vergleichbare Drucksenkungen konnten mit Brinzolamid 2 x tgl. gemessen werden. Die Fazilität wird nicht verbessert. Die lokalen Karboanhydrasehemmer sind additiv drucksenkend mit Prostaglandinderivaten, Betarezeptorenblockern und Alpha-Adrenergika.

Die Nebenwirkungen der lokalen Karboanhydrasehemmer sind geringer als bei der systemischen Therapie. Im Gegensatz zur systemischen Therapie muss bei der lokalen Applikation kein Kalium substituiert werden.

Pupille und Akkommodation bleiben unbeeinflusst. Als lokale Nebenwirkungen wurden hauptsächlich Brennen, Stechen, Allergien (~12 %), Hyperämien sowie ein metallischer Geschmack beschrieben. Patienten beklagten Magenbeschwerden und Parästhesien in den Extremitäten. Blutbildveränderungen wurden nach lokaler Applikation bisher nicht beschrieben. Dorzolamid und Brinzolamid haben die Möglichkeiten der medikamentösen Glaukomtherapie erweitert. Vielfach können bei Additivität mit Betarezeptorenblockern oder Prostaglandinanalogen die systemischen Nebenwirkungen der Karboanhydrasehemmer umgangen werden.

## Alpha-2-Agonisten

Clonidin ist ein alpha-2-Agonist, der in der Behandlung der systemischen Hypertension eingesetzt wird. In der Bundesrepublik ist das Präparat als Augentropfen zur Glaukomtherapie zugelassen. Lokal appliziert kann Clonidin – insbesondere bei Anwendung höherer Konzentration – zu systemischer Hypotension führen. Daher wurde das Präparat in den USA zur Glaukomtherapie nicht zugelassen. Clonidin, Apraclonidin und Brimonidin haben eine ähnliche chemische Struktur. Im Gegensatz zum Clonidin sind Apraclonidin und besonders Brimonidin hydrophiler und penetrieren daher schlechter die Blut-Hirnschranke. Das bedeutet, daß die alpha-Rezeptoren im ZNS, die für die systemische Hypotension verantwortlich zeichnen, nicht – oder in deutlich geringerem Ausmaß – erreicht werden. Die systemische Nebenwirkung der Blutdrucksenkung wird reduziert.

Apraclonidin ist zur Drucksenkung nach Argonlaser-Trabekuloplastik zu-

gelassen. Die Drucksenkung nach Lokalapplikation von Apraclonidin entsteht durch eine Minderung der Kammerwassersekretion um bis zu 34 % im Vergleich zu den Kontrollaugen. Im Gegensatz zu Clonidin führt Apraclonidin bei langfristiger Anwendung in vielen Fällen – bis zu 30 % – zu allergischer Blepharokonjunktivitis. Diese Nebenwirkungen verschwanden, wenn die Therapie abgesetzt wurde. In weiteren klinischen Studien wurde beobachtet, dass bei Patienten nach Tagen bis Monaten ein Wirkungsverlust nach Lokalapplikation auftrat. Der Langzeit-Wirkungsverlust sowie die relativ hohe Inzidenz der allergischen Blepharokonjunktivitis lassen das Präparat eher als Antiglaukomatostikum der zweiten Wahl erscheinen.

Brimonidin ist ein selektiver alpha-2-Agonist. Die Rezeptorspezifität von Brinomidin liegt beim Menschen deutlich höher als die von Clonidin und Apraclonidin. Die Minderung der Kammerwassersekretion nach Brimonidin

0,5 % Augentropfen betrug ~67 % bis 4 Stunden nach Applikation. Bei 2 x täglicher Applikation von Brinomidin 0,2 % über vier Wochen konnte in 186 Glaukomaugen eine signifikante Drucksenkung von 30 % vom Ausgangsdruck erzielt werden. Langzeituntersuchungen über mehr als drei Monate bestätigten die klinischen Daten zur Drucksenkung. Die Wirksamkeit der Kombinationstherapie von alpha-2-Agonisten mit Betarezeptorenblockern, lokalen Karboanhydrasehemmern und Prostaglandin F2a-Analogen ist in klinischen Zentren reproduzierbar. Als Nebenwirkungen unter Brimonidin sind insbesondere Allergien beobachtet worden, die bei 11 % der Patienten zum Ausschluß aus klinischen Studien führten. Ferner wurde beschrieben, daß Brimonidin eine Uveitis als spät auftretende Nebenwirkung auslösen kann.

## Prostaglandin F2 $\alpha$ – Analoge

Prostaglandine (PG) und verwandte Stoffwechselprodukte der Arachidonsäure haben in den letzten 20 Jahren großes Interesse hinsichtlich ihrer physiologischen, pathophysiologischen und pharmakologischen Bedeutung geweckt. Nach der Strukturaufklärung der ersten natürlich vorkommenden Verbindungen 1962 ist eine große Zahl von Arachidonsäuremetaboliten entdeckt worden. Prostaglandine zeichnen sich durch ihr fast ubiquitäres Vorkommen im menschlichen Organismus und durch ihr breites pharmakologisches Wirkungsspektrum aus. Sie werden oft auch als Gewebshormone bezeichnet. Prostaglandine werden in den verschiedenen Organen und Zellen normalerweise nicht gespeichert, sondern auf unterschiedliche Stimuli hin neu synthetisiert. Die Hemmung der Biosynthese von Prostaglandinen und Thromboxan gilt heute als der wesentliche biochemische Wirkmechanismus der nichtsteroidalen Antiphlogistika. Andererseits werden zunehmend Prostaglandine oder PG-analoga therapeutisch eingesetzt.

Im Auge beeinflussen unterschiedliche Prostaglandine (D2, E2, E1, F2, A1) die Entzündungsprozesse, z. B. nach Trauma oder ophthalmochirurgischen Eingriffen. Während zunächst angenommen wurde, daß Prostaglandine E2, E1, A1, F2 $\alpha$ , F1 $\alpha$  ausschließlich eine Drucksteigerung am Auge verursachen, haben unterschiedliche Tieruntersuchungen gezeigt, daß niedrige Konzentrationen an Prostaglandin D2, E2 oder F2 $\alpha$  durchaus eine Augen-drucksenkung bewirken können. Unterschiedliche Prostaglandine und Prostaglandinanaloga, insbesondere

Prostaglandin F2 $\alpha$ -Isopropylester, wurden daher bezüglich ihres therapeutischen Nutzens untersucht.

Latanoprost 0,005 % hat mittlerweile in vielen klinischen Untersuchungen eine intraokulare Drucksenkung bis zu 38 % bei 1 x täglicher Applikation nachweisen können. Der drucksenkende Effekt tritt durch die Verbesserung des uveoskleralen Abflusses im Bereich des Ziliarmuskels ein. Im Gegensatz zu Pilocarpin wird die trabekuläre Fazilität nicht beeinflusst. Eine Minderung der Kammerwassersekretion konnte nicht beobachtet werden. Wie die lokalen Karboanhydrasehemmer verändern auch die Prostaglandine nicht die Pupillenweite oder die Akkommodationsbreite. Es entsteht keine Myopisierung nach Lokalapplikation. Eine additive drucksenkende Wirkung von Latanoprost und Betarezeptorenblockern, alpha-2-Adrenergika und lokalen KAH wurde nachgewiesen. Eine zusätzliche IOD-senkende Wirkung der fixen Kombination von Latanoprost 0,005 % mit Timolol 0,5 % konnte in klinischen Studien nachgewiesen werden.

Die Nebenwirkungen der Lokalapplikation von Prostaglandinanaloga sind leichtes Brennen direkt nach Applikation und eine geringe Hyperämie der Bindehaut als vaskulärer Effekt der Prostaglandine. Über mindestens 2 Jahre nach Therapiebeginn konnte unter Latanoprost Monotherapie eine klinisch anhaltende Drucksenkung erzielt werden. Eine Tachyphylaxie wurde nicht beobachtet. Im Vergleich zu Timolol 0,5 % 2 x tgl. und Dorzolamid 2 % 3 x tgl. waren die Tagesdruck-

schwankungen unter Latanoprost 1 x tgl. deutlich geringer. Die Drucksenkung unter Latanoprost ist somit effektiver und über den Tag verteilt konstanter.

Bei Langzeittherapie konnte bei bis zu 16 % der Patienten eine Zunahme der braunen Pigmentanteile der Iris beobachtet werden. Als Ursache wird eine Stimulation der Melanogenese in den Melanozyten postuliert. Nach Absetzen der Therapie blieb der Irisbefund konstant. Der Effekt scheint nicht reversibel zu sein. In seltenen Fällen wurde als lokale Nebenwirkung ein Längenwachstum und Dunkelfärbung der Zilien beschrieben. Diese Nebenwirkung ist – auf Grund des physiologischen Zilienwechsels – nach Absetzen der Therapie reversibel.

Die Vorteile der Lokalapplikation von Latanoprost liegen in einer Verbesserung der uveoskleralen Fazilität und damit einer kausalen Therapie der Abflußverbesserung. Eine einmalige Applikation ist ausreichend, um eine klinisch relevante Drucksenkung im Vergleich zu 2 x täglicher Applikation von z. B. Betablockern 0,5 % zu erzielen. Hierdurch kann die Compliance der Patienten verbessert werden, zumal die Applikation zur Nacht erfolgen kann. Latanoprost kann klinisch sinnvoll mit Beta-Rezeptorenblockern, selektiven alpha-2-Adrenergika und lokalen Karboanhydrasehemmern kombiniert werden. Auf Grund der hohen Effektivität und guten Verträglichkeit von Latanoprost befinden sich weitere Prostaglandinanaloga in der Entwicklung/Zulassung.

## Chirurgie der Glaukome

Die Indikationen für den operativen Eingriff (auch in Kombination mit der Kataraktchirurgie – Phakoemulsifikation) sind:

- Die medikamentöse Therapie ist nicht ausreichend.
- Die medikamentöse Therapie wird wegen Allergien oder anderer medi-

kamentös bedingter Nebenwirkungen nicht vertragen.

- Die Lokaltherapie kann vom Patienten nicht in üblicher Weise angewandt werden (mangelnde Compliance; fehlende manuelle Beweglichkeit bei der Lokalapplikation von Augentropfen).

Kann aus einem der oben genannten Gründen die medikamentöse Therapie nicht konstant durchgeführt werden oder mit ihrer Hilfe keine ausreichende intraokulare Drucksenkung erzielt werden, stehen unterschiedliche operative Maßnahmen zur Verfügung:

## Tabelle 2: Glaukomchirurgie

### Lasertherapie:

Argon-Laser-Trabekuloplastik,  
Lasertrabekelablation,

### Mikrochirurgie:

Goniokürettage  
Trabekelaspiration  
Trabekulotomie  
tiefe Sklerektomie, Viskokanalostomie  
Trabekulektomie mit Antimetaboliten  
Trabekulektomie mit photodynamischer Therapie (PDT)

### Zyklodestruktion:

Zyklophotokoagulation,  
Zyklokryotherapie

Die Argon-Laser-Trabekuloplastik (ALT) wird noch bei Patienten mit Pigmentdispersionsglaukom und Pseudoexfoliationsglaukom angewandt. Zwischen 50 und 60 Argonlaserherde werden bei einem Durchmesser von 50  $\mu\text{m}$  im Kammerwinkel über 180° mittels eines Spiegelkontaktglases appliziert. Der Eingriff kann ambulant durchgeführt werden, ist für den Patienten weitgehend schmerzfrei und hat eine sehr geringe Komplikationsrate. Die Drucksenkung beträgt im Mittel in Relation zum Ausgangsdruck 6–8 mmHg über einen Zeitraum von 2–3 Jahren. Der drucksenkende Effekt ist nach 4–6 Wochen eingetreten. Der Eingriff sollte nur 1 x wiederholt werden. In großen retrospektiven Lang-

zeitstudien zur Trabekulektomie (TE) konnte gezeigt werden, daß die ALT einen negativen Einfluß auf die Frühvernarbung nach TE hat. Ihre Indikation ist auch unter diesem Aspekt kritisch zu stellen, insbesondere wenn durch den Eingriff die Filtrations-OP notwendig ist, aber aufgeschoben werden soll.

## Filtrationschirurgie



Abbildung 11  
Operationssitus Glaukomchirurgie: Bindehaut und Skleradeckel sind präpariert. Es folgt die Trabekulektomie und später der Bindehautverschluß.



Abbildung 12  
Trabekulotomie zur Fazilitätsverbesserung z.B. bei Hydrophthalmie. Das Trabekelwerk wird von außen über den Schlemm'schen Kanal mittels Sonde ingerissen.

Da die Offenwinkelglaukome eine Minderung der Fazilität im Trabekelmaschenwerk aufweisen, wird bei der Filtrationschirurgie eine Umgehung des

Kammerwassers am Trabekelmaschenwerk vorbei unter die Bindehaut geschaffen. Das Kammerwasser kann somit unter Umgehung des Schlemm'schen Kanals das Auge unter die Bindehaut verlassen, wo sich ein Filterkissen ausbildet. Der weitere Abfluß erfolgt über die Resorption in der Bindehaut und in der Sklera. Der neu entstehende Abflußkanal ermöglicht eine Überfiltration, durch die mögliche Hypotonie und einem IOD um 5 mmHg kann der Patient zunächst nicht gut lesen. Eine regelmäßige postoperative Kontrolle ist auch bei gutem postoperativen IOD um 10–15 mmHg notwendig, da 20–30 % der Filterkissen in den ersten 6 Wochen vernarben. Etwa 70 % der filtrierenden Operationseingriffe senken den Augendruck erfolgreich und dauerhaft. Unterschiedliche Operationstechniken (Tab. 2) werden je nach Glaukomtyp angewandt. Entsprechend der Operationstechnik sind Komplikationen wie Blutung, Infektion, Hypotonie mit flacher Vorderkammer oder Aderhautamotio möglich. Der hohe Prozentsatz der postoperativen Frühvernarbung hat die Anwendung der Antimetabolite gefördert. Die Nebenwirkungen von 5-Fluorouracil oder Mitomycin sind jedoch vielfältig und reichen bis zur Endophthalmitis. Die Suche nach weniger toxischen Methoden zur intraoperativen Modulation der Wundheilung hat

an der Univ.-Augenklinik zu Köln zur Entwicklung der Photodynamischen Therapie (PDT) bei Trabekulektomie geführt. Der Vorteil liegt in der gezielten phototoxischen Therapie der Tenonfibroblasten. Durch Auswahl des Farbstoffes und der geeigneten Wellenlänge kann eine toxische intraokulare Reaktion, wie beim Mitomycin, vermieden werden. Die ersten klinischen Ergebnisse nach Revisionsoperationen mit Trabekulektomie und PDT sind im Beobachtungszeitraum von über einem Jahr vielversprechend. Insbesondere Endophthalmitis und Uveitis traten nicht auf. (Abb. 13)

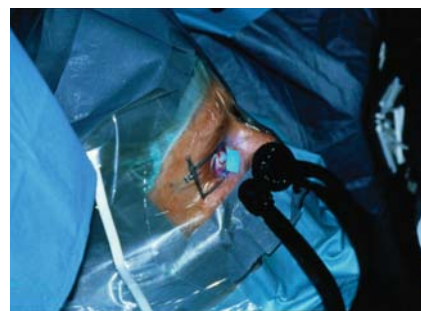


Abbildung 13  
Photodynamische Therapie (PDT) bei Trabekulektomie. Ein lipophiles Fluoresceinderivat wird subkonjunktival gespritzt. Nach limbusbasaler Bindehautpräparation werden die Tenon-Fibroblasten mit Blaulicht definierter Wellenlänge bestrahlt. Die phototoxische Reaktion kann auf eine definierte Fläche und die Zellen beschränkt werden, die den Farbstoff absorbiert haben.

## Zyklodestruktion

Bei der Zyklokryokoagulation wird über eine Gefriersonde Kälte durch die Sklera auf den Ziliarkörper appliziert. Das chirurgische Ziel ist die narbige Atrophie der Ziliarkörperzotten, die das Kammerwasser sezernieren. Es resultiert eine Minderung der Kammerwassersekretion mit konsekutiver Augen-drucksenkung. Der Eingriff kann bedingt ambulant erfolgen und ggf. wiederholt werden. Die häufigste Indikation ist heute wohl das rubiotische Neovaskularisationsglaukom nach ab-

geschlossener Lasertherapie der Netzhaut bei Zentralvenentrombose oder Diabetes mellitus. Die möglichen Komplikationen sind: Schmerzen, eine Blut-Kammerwasser Schrankenstörung mit intraokularer Blutung und Fibrinbildung, nach mehrfacher Wiederholung die anhaltende Hypotonie mit phthisis bulbi.

Bei der Zyklphotokoagulation wird die Ziliarkörperatrophie mittels eines Neodymium-Yag-Lasers oder eines Dio-

den-Lasers mit entsprechend hoher Energie erreicht. Mehrere Herde werden nebeneinander mit 2-3 mm Abstand vom Limbus durch die Sklera appliziert. Die entstehende Narbe führt zu einer Minderung der Kammerwassersekretion. Die Nebenwirkungen sind geringer als bei der Zyklokryokoagulation. Insbesondere ist der Eingriff für die Patienten weniger schmerzhaft. Er kann wiederholt werden. Die Drucksenkung erscheint klinisch nicht so effektiv wie bei der Zyklokryokoagulation.

## Akuter Glaukomanfall

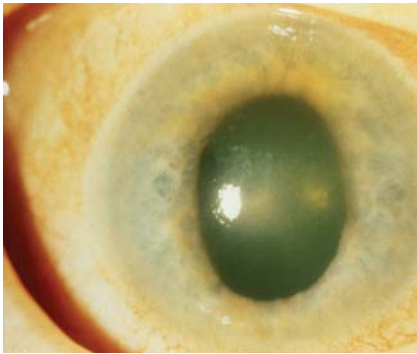


Abbildung 14

*Akuter Glaukomanfall: Hornhaut-Stromatrübung, Pupille oval entrundet, der Bulbus palpatorisch „steinhart“. Der Patient kann nicht gut sehen, hat Kopfschmerzen, ggf. Erbrechen, Herzrhythmusstörungen.*

Im akuten Glaukomanfall werden Kammerwinkel und Trabekelmaschenwerk durch die nach vorn drängende Iris verlegt. Der Abflußweg für das Kammerwasser wird blockiert, es kommt zu einem Kammerwasserstau im Auge, der Augendruck kann 60 mmHg überschreiten. Die Allgemeinsymptome Kopfschmerzen, Brechreiz, Übelkeit

und verschwommenes Sehen können von Nicht-Ophthalmologen leicht verwechselt werden. Auch eine Iritis oder Iridozyklitis kann durch das rote Auge mit verwaschener, trüber Hornhaut und mittlerer Mydriasis vorgetäuscht werden. Der „steinharte“ Bulbus ermöglicht nach einfacher Palpation schnell die richtige Diagnose, insbesondere im Vergleich zum eigenen Auge oder zum Partnerauge des Patienten.

Um den Augendruck konstant zu senken, werden zunächst systemische Karboanhydrasehemmer oder hypoosmolare Substanzen appliziert. Ist der Augendruck unter 30 mmHg, können lokal applizierte Medikamente die Hornhaut wieder ausreichend penetrieren. Es bleibt jedoch die Störung der Blut-Kammerwasserschanke, wodurch die Lokalthherapie unterschiedlich wirken kann.

Innerhalb der nächsten 24-48 Stunden wird eine Nd:YAG-Laser-Iridotomie oder eine chirurgische Iridektomie er-

folgen. Bei der Neodym-YAG-Laseriridotomie wird an einer Spaltlampe mittels eines Neodym-YAG-Lasers eine mechanische Gewebszerreiung über ein Kontaktglas (Iridotomie) an der peripheren Iris durchgeführt, womit Kammerwasser vor die Iris strömen kann und das Trabekelmaschenwerk wieder frei wird. Ein ähnlicher Effekt wird mit der peripheren Iridektomie erzielt. In der 10h oder 12h-Position wird peripher ein Stück Iris exzidiert, so dass eine „zweite Pupille“ entsteht. In jedem Falle muß das Partnerauge des Patienten untersucht werden (Gonioskopie) und ebenfalls eine YAG-Iridotomie oder periphere Iridektomie erfolgen. Nach der Statistik erleiden mehr als 50 % der Patienten mit akutem Glaukomanfall innerhalb des folgenden Jahres einen akuten Glaukomanfall am Partnerauge. Die Lokalthherapie mit Pilocarpin hat dies nicht verhindern können und ist daher nicht ausreichend.

## Zusammenfassung:

Auch Ende des 20. Jahrhunderts ist der genaue Pathomechanismus der Offenwinkel-Glaukome nicht bekannt. Da die Erkrankung nicht schmerzhaft ist und vom Patienten nicht selbst diagnostiziert werden kann, muss eine

frühzeitige und regelmäßige Kontrolle von Augeninnendruck, Sehnerv und Gesichtsfeld beim Augenarzt erfolgen. Leider werden viele Patienten zu spät diagnostiziert, wenn der Schaden bereits weit fortgeschritten und irreversi-

bel ist. Durch die neuen diagnostischen, medikamentösen und chirurgischen Möglichkeiten können Augenärzte ihren Patienten heute besser helfen.

## Conclusion:

Even at the end of the 20th century the pathogenesis of primary open angle glaucoma is yet to be understood. The patients intraocular pressure, visual fields and papilla needs to be controlled by the ophthalmologist on a regular

basis. The patient can not diagnose himself because there is not pain or decrease of central visual acuity. That is why so many glaucoma patients are diagnosed too late when the patient suffers from visual field loss and is

almost blind. New diagnostic means as well as new medications and surgical procedures enable ophthalmologists to help their patients.

## Weiterführende Literatur:

1. Sherwood MB, Sharir M, Schultz JS: Initial Treatment of Glaucoma: Surgery or Medications. *Surv Ophthalmology* 1993; 37:293--305
2. Van Buskirk EM: Adverse reactions from timolol administration. *Ophthalmology* 1980; 87:448--450
3. Patel CS, Spaeth GL: Compliance in patients prescribed eyedrops for glaucoma. *Ophthalmic Surgery* 1995; 26:233--236
4. Avorn J, Glynn RJ, Gurwitz JH, Bohn RL, Monane M, Everitt D, Gilden D, Choodnovskiy I: Adverse Pulmonary Effects of Topical  $\beta$ -Blockers Used in the Treatment of Glaucoma. *J of Glaucoma* 1993; 2:158--65
5. Terminology and Guidelines for Glaucoma. European Glaucoma Society; Ed. Dogma, Italy, 1998
6. Diestelhorst M, Grunthal S, Süverkrüp R: Dry Drops: a new preservative-free drug delivery system. *Graefes Arch Ophthalmol*, 1999; 237(5): 394--398
7. Dinslage S, Weichselbaum A, Süverkrüp R, Diestelhorst M: fluorescein lyophilisate – pharmacokinetics of fluorescein in the human anterior segment. A fluorophotometric study. *IOVS*, 41(4): S 766, 2000
8. Hoskins D, Hetherington J, Minckler D, Liebermann M, Shaffer R: Complications of laser trabeculoplasty. *Ophthalmology* 1983; 90:796--799
9. Pollack I, Brown R, Crandall A, Steward R, White G: Prevention of the rise in intraocular pressure following Neodymium-YAG posterior capsulotomy using topical 1% apraclonidine. *Arch Ophthalmol* 1988; 106:754--757
10. Becker B: The mechanism of the fall in intraocular pressure induced by the carbonic anhydrase inhibitor, Diamox. *Am J Ophthalmol* 1955; 39:177--182
11. Dailey RA, Brubaker RF, Bourne WM: The effects of timolol maleate and acetazolamide on the rate of aqueous formation in normal human subjects. *Am J Ophthalmol* 1982; 93:232--237
12. Strahlman E, Tipping R, Vogel R and the International Dorzolamide Study Group: A Double-Masked, Randomized 1-Year Study Comparing Dorzolamide (Trusopt), Timolol and Betaxolol. *Arch Ophthalmol* 1995; 113:1009--1016
13. Wilkerson M, Cyrilin M, Lippa EA, Esposito D, Deasy D, Panebianco D, Fazio R, Yablonski M, Shields MB: Four-Week Safety and Efficacy Study of Dorzolamide, a Novel, Active Topical Carbonic Anhydrase Inhibitor. *Arch Ophthalmol* 1993; 111:1343--1350
14. Serle JB, Lustgarten JS, Lippa EY, Camras CB, Panebianco DL, Podos SM: MK-927, a Topical Carbonic Anhydrase Inhibitor: Dose Response and Reproducibility. *Arch Ophthalmol* 1990; 108:838--841
15. Diestelhorst M, Bechtetoille A, Lippa E, Brunner-Ferber F, Krieglstein GK: Zur Stereospezifität der Augendrucksenkung eines lokal applizierbaren Karboanhydrasehemmers. *Fortschr Ophthalmol* 1990; 87:131--133
16. Alm A, Widengard I, Kjellgren D, Söderström M, Friström, Heijl A, Stjerschantz: Latanoprost administered once daily caused a maintained reduction of intraocular pressure in glaucoma patients treated concomitantly with Timolol. *Br J Ophthalmol* 1995; 79:12--16
17. Diestelhorst M (1998) Glaucoma therapy with PG F2a analogues. In: M. Diestelhorst (ed.) Prostaglandins in Ophthalmology, p. 97-104, Kaden Verlag, Heidelberg
18. Diestelhorst M, German Latanoprost study group (2000) The additive IOP lowering effect of latanoprost 0.005 % daily once and pilocarpine 2 % t.i.d. in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. A 6-month, randomized, multicenter study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 238: 433- 439.

19. Grierson I, Pfeiffer N (1998) The morphology of irides treated with latanoprost. In: M.Diestelhorst (ed.) Prostaglandins in Ophthalmology, p. 105-110, Kaden Verlag, Heidelberg
20. Nilsson SFE, Samuelsson M, Bill A, Stjernschantz J (1989) Increased uveoscleral outflow as a possible mechanism of ocular hypotension caused by prostaglandin F2 $\alpha$ -1-isopropylester in the cynomolgus monkey. *Exp Eye Res* 48: 707-16.
21. Stjernschantz J and Resul B (1992) Phenyl substituted prostaglandin analogues for glaucoma treatment. *Drugs of the Future*; 17(8): 691-704.
22. Stjernschantz J (1998) Significance and time-course of prostaglandin-induced increase in iridial pigmentation in primates and man. In: M.Diestelhorst (ed.) Prostaglandins in Ophthalmology, p. 111-116, Kaden Verlag, Heidelberg
23. Toris CB, Camras CB and Yablonski ME (1993) Effects of PhXA41, a new prostaglandin F2 $\alpha$  analogue on aqueous humour dynamics in human eyes. *Ophthalmology* 100: 1297 - 1304.
24. Diestelhorst M (1998) Glaucoma therapy with PG F2a analogues. In: M. Diestelhorst (ed.) Prostaglandins in Ophthalmology, p. 97-104, Kaden Verlag, Heidelberg
25. Diestelhorst M, Roters S, Krieglstein GK: The effect of Latanoprost 0.005 % once daily vs 0.0015 % twice daily on intraocular pressure and aqueous humor protein concentration in glaucoma patients. A randomized, double-masked comparison with Timolol 0.5 %. *Graefe's Arch Ophthalmol* 1997; 235: 20--26
26. Diestelhorst M, German Latanoprost study group (2000) The additive IOP lowering effect of latanoprost 0.005 % daily once and pilocarpine 2 % t.i.d. in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. A 6-month, randomized, multicenter study. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 238: 433- 439.
27. Nilsson SFE, Samuelsson M, Bill A, Stjernschantz J: Increased uveoscleral outflow as a possible mechanism of ocular hypotension caused by prostaglandin F2a-1-isopropylester in the cynomolgus monkey. *Exp Eye Res* 1989; 48:707--716
28. Asrani S, Zeimer R, Wilensky J, Gieser D, Vitale S, Lindenmuth K. Large Diurnal Fluctuations in Intraocular Pressure are an independent risk factor in patients with glaucoma. *J Glaucoma* (2000) 9; 134-142
29. Orzalesi N, Rosetti L, Invernizzi T, Bottoli A, Autelitano A. Effect of Timolol, Latanoprost and Dorzolamid on circadian IOP in glaucoma or ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci* (2000) 41: 2566-2573
30. Niloofar Z, Dolan JW, Kacere RD, Brubaker RF: The Effects on Aqueous Dynamics of PhXA41, a New Prostaglandin F2a- Analogue, after Topical Application in Normal and Ocular Hypertensive Human Eyes. *Arch Ophthalmol* 1993; 111:1351-1358
31. Diestelhorst M, Khalili MA, Krieglstein GK.: Trabeculectomy: a retrospective follow-up of 700 eyes. *Int Ophthalmol* 1999; 22: 211-220
32. Üstündag C, Diestelhorst M. Effect of Mitomycin C on aqueous humor flow, flare and IOP in eyes with glaucoma 2 years after trabeculectomy. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1998; 236: 734-738.
33. Mietz H, Addicks K, Diestelhorst M, Krieglstein GK. Intraocular toxicity to ciliary nerves after extraocular application of Mitomycin C in rabbits. *Int. Ophthalmol* 1995; 19: 89-93.
34. Schraermeyer U, Diestelhorst M, Bieker A, Theison M, Mietz H, Ustundag C, Joseph G, Krieglstein GK. Morphologic proof of the toxicity of Mitomycin C on the ciliary body in relation to different application methods. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1999; 237:593-600.
35. Grisanti S, Gralla A, Maurer P, Diestelhorst M, Krieglstein G, Heimann K. Cellular photoablation to control postoperative fibrosis in filtration surgery: in vitro studies. *Exp Eye Res*. 2000 Feb; 70 (2):145-152.
36. Grisanti S, Diestelhorst M, Heimann K, Krieglstein G. Cellular photoablation to control postoperative fibrosis in a rabbit model of filtration surgery. *Br J Ophthalmol*. 1999; 83 (12):1353-1359.
37. Byles D, Frith P, Salmon, J. Anterior uveitis as a side effect of topical brimonidine. *Am J Ophthalmol* 2000; 130: 287-291.



# DEUTSCHES GRÜNES KREUZ

■ im Kilian, Schuhmarkt 4, 35037 Marburg, Telefon (0 64 21) 2 93-0, Telefax (0 64 21) 2 29 10