

## **Timolol und Parasympathicomimetica bei der Behandlung des erhöhten intraocularen Druckes**

M. Ober und A. Scharrer

Universitäts-Augenklinik Erlangen-Nürnberg (Direktor Prof. Dr. E. Schreck),  
Schwabachanlage 6, D-8520 Erlangen, Bundesrepublik Deutschland

### **The Effect of Timolol and Parasympathicomimetica in the Treatment of the Elevated Intraocular Pressure**

**Summary.** 45 patients with ocular hypertension or open-angle glaucoma were tested to see if, and to what extent timolol and three other different parasympathicomimetics (pilocarpine 2%, carbachol 1.5%, aceclydine 2%) produced an supplementary reduction of the intraocular pressure. An equally marked, additional drop in eye pressure was achieved when patients who had been given timolol over an extended period of time, were additionally treated with one dose of pilocarpine 2% or carbachol 1.5%. Aceclydine 2% produced no statistically significant additional effect. Patients who had only been treated with pilocarpine 2% over an extended period of time and then were given one dose of timolol 0.25% produced a drop in eye pressure more than double that of those patients who had been primarily treated with timolol and then received pilocarpine or carbachol. These results will be discussed on the basis of the mode of action of the applied medications.

**Zusammenfassung.** An 45 Patienten mit Hypertensio oculi bzw. Glaucoma chronicum simplex wurde geprüft, ob und in welchem Maße Timolol und 3 verschiedene Parasympathicomimetica (Pilocarpin 2%, Carbachol 1,5%, Aceclydine 2%) eine ergänzende Wirkung in der Senkung der Tensio intraocularis entfalten. Bei längerfristig mit Timolol behandelten Patienten bewirken Pilocarpin 2% und Carbachol 1,5% einen etwa gleichstark ausgeprägten zusätzlichen Abfall des Augendruckes. Für Aceclydine 2% war kein statistisch signifikanter additiver Effekt erkennbar. Bei längerfristig nur mit Pilocarpin 2% vorbehandelten Patienten erniedrigte sich der Augendruck nach einmaliger Gabe von Timolol 0,25% mehr als doppelt so stark, als nach Pilocarpin- oder Carbachol-Gabe bei Timolol eingestellten Patienten. Die Ergebnisse werden vor dem Hintergrund der Wirkungsweise der zur Prüfung verwandten Substanzen und im Vergleich mit der bisher vorliegenden Literatur diskutiert.

## Einleitung

Ohne wesentliche subjektive oder objektive Nebenwirkungen senkt der  $\beta$ -Blocker Timolol den erhöhten und normalen intraokularen Druck. Im Unterschied zu Nielsen (1978) und Kerty et al. (1978), die auch bei längerer Anwendung von Timolol keine Wirkungsabschwächung fanden, berichteten andere Untersucher (Kriegelstein 1978; Ober et al., 1979) von einer – besonders initial – ausgeprägten Tachyphylaxie, deren Ursache möglicherweise in einer Änderung der Rezeptordichte vermutet werden könnte (Neufeld et al., 1978). Für andere  $\beta$ -Blocker ist eine Wirkungsabschwächung gut dokumentiert (Wetrell, 1975 und 1978; Brenkmann, 1978). Es erscheint daher sinnvoll, zu Beginn einer Behandlung eine möglichst niedrige Dosierung zu wählen, um dem Phänomen der Tachyphylaxie durch eine spätere Dosissteigerung begegnen zu können. Um dennoch eine ausreichende Drucksenkung zu erzielen, empfiehlt sich die gleichzeitige Anwendung eines anderen drucksenkenden Medikamentes, das additiv wirkt.

Von einer solchen ergänzenden Wirkung sprechen einzelne Beobachtungen bei der gleichzeitigen Gabe von Timolol und Pilocarpin (Bischof, 1978; Kerty et al., 1978). Um dies weiter abzuklären, wird in der vorliegenden Arbeit untersucht, ob und in welchem Maße eine additive Wirkung in Bezug auf die Senkung des intraokularen Druckes durch Timolol und 3 verschiedene Parasympathikomimetika (Pilocarpin, Carbachol und Aceclidine) zu erreichen ist.

## Material und Methodik

Für die Untersuchung wurden 45 Patienten mit Hypertensio oculi bzw. Glaucoma chronicum simplex herangezogen.

Die erste Gruppe umfaßte 30 Patienten, welche an beiden Augen seit mindestens 8 Wochen 0,25%ige Timolol-Lösung 2  $\times$  täglich erhalten hatten. Drei Stunden nach Gabe von Timolol in beide Augen wurde zusätzlich ein Auge mit Pilocarpin 2% ( $n=14$  Patienten) bzw. Carbachol 1,5% ( $n=8$  Patienten) bzw. Aceclidine 2% ( $n=8$  Patienten) getropft und der Augenbinnendruck nach 30 min, 1, 2, 4 und 6 h mit dem Applanationstonometer nach Goldmann bestimmt (Mittelwert dreier Messungen).

Eine zweite Gruppe bestand aus 15 Patienten, die seit mindestens 8 Wochen mit Pilocarpin 2%ig 4  $\times$  täglich behandelt worden waren. Nach Messung eines Druckprofils über 6 Stunden wurde 1 h nach erneuter Applikation des Pilocarpins ein Auge zusätzlich mit 0,25%iger Timolol-Lösung getropft. Die Entwicklung des intraokularen Druckes beider Augen wurde nach 30 min, 1, 2, 4 und 6 h applanationstonometrisch erfaßt. Nach 6 h erhielten beide Augen erneut Pilocarpin 2%, woran sich wiederum Druckkontrollen nach 30 min, 1, 2, 4 und 6 h anschlossen.

Die statistische Auswertung erfolgte nach dem gepaarten *t*-Test bzw. dem Wilcoxon-Paarvergleichstest, in den Fällen, in denen keine Normalverteilung vorlag.

## Ergebnisse

Die Gabe von Pilocarpin 2% (Carbachol 1,5%) bei den mit Timolol vorbehandelten Patienten erbrachte einen additiven drucksenkenden Effekt (Tabelle 1 u. 2). Eine statistisch signifikante zusätzliche Drucksenkung zeigt der 2, 4 und 6-Stundenwert (Carbachol 1,5%: 2 und 4-Stundenwert). Im Vergleich zum nur mit Timolol behandelten Auge betrug die maximale drucksenkende Wirkung

**Tabelle 1.** Entwicklung des intraocularen Druckes nach lokaler Gabe von Timolol 0,25% in ein Auge und Timolol 0,25% + Pilocarpin 2% in das andere Auge (Mittelwerte in mm Hg  $\pm$  Standardabweichung)

	Zeit					
	0,0 h	30 min	1 h	2 h	4 h	6 h
Timolol 0,25 %	20,76 $\pm$ 2,75	20,09 $\pm$ 2,81	20,02 $\pm$ 2,97	19,49 $\pm$ 2,96	19,64 $\pm$ 3,07	19,99 $\pm$ 2,87
Timolol 0,25 % + Pilocarpin 2 %	21,24 $\pm$ 4,17 <sup>a</sup>	20,01 $\pm$ 4,22 <sup>a</sup>	17,1 $\pm$ 3,8 <sup>a</sup>	16,1 $\pm$ 3,42 <sup>b</sup>	15,5 $\pm$ 3,32 <sup>c</sup>	15,11 $\pm$ 3,26 <sup>c</sup>
Arithm. Mittel der Differenzen	-0,48	0,08	2,95	3,48	4,14	4,88
Standardabweichung	$\pm$ 5,46	$\pm$ 5,50	$\pm$ 5,24	$\pm$ 4,97	$\pm$ 5,03	$\pm$ 4,79
Vertrauensbereich	$\pm$ 3,15	$\pm$ 3,17	$\pm$ 3,03	$\pm$ 2,87	$\pm$ 2,91	$\pm$ 2,77
95 %-Vertrauensgrenzen	-3,09	-3,09	-0,08	-6,35	1,23	-7,05
Fallzahl	14,00	14,00	14,00	14,00	14,00	14,00

<sup>a</sup> Kein signifikanter Unterschied <sup>b</sup>  $p$  liegt zwischen 0,050 und 0,010 <sup>c</sup>  $p$  ist kleiner als 0,010

**Tabelle 2.** Entwicklung des intraocularen Druckes nach lokaler Gabe von Timolol 0,25% in ein Auge und Timolol 0,25% + Carbachol 1,5% in das andere Auge (Mittelwerte in mm Hg  $\pm$  Standardabweichung)

	Zeit					
	0,0 h	30 min	1 h	2 h	4 h	6 h
Timolol 0,25 %	20,85 $\pm$ 4,36	19,95 $\pm$ 3,86	20,10 $\pm$ 3,91	19,95 $\pm$ 3,86	19,73 $\pm$ 4,14	20,15 $\pm$ 4,22
Timolol 0,25 % + Carbachol 1,5 %	21,99 $\pm$ 3,46 <sup>b</sup>	20,7 $\pm$ 3,28 <sup>a</sup>	18,51 $\pm$ 3,76 <sup>a</sup>	15,29 $\pm$ 2,43 <sup>b</sup>	15,0 $\pm$ 2,1 <sup>b</sup>	16,85 $\pm$ 1,94 <sup>a</sup>
Arithm. Mittel der Differenzen	-1,14	-0,75	1,68	4,66	4,73	3,30
Standardabweichung	$\pm$ 5,89	$\pm$ 5,20	$\pm$ 4,86	$\pm$ 4,59	$\pm$ 4,64	$\pm$ 4,47
Vertrauensbereich	$\pm$ 4,92	$\pm$ 4,34	$\pm$ 4,06	$\pm$ 3,84	$\pm$ 3,88	$\pm$ 3,73
95 %-Vertrauensgrenzen	-6,06	-3,78	-2,38	-1,18	-0,15	-7,61
Fallzahl	8,00	8,00	8,00	8,00	8,00	8,00

<sup>a</sup> Kein signifikanter Unterschied <sup>b</sup>  $p$  liegt zwischen 0,050 und 0,010 <sup>c</sup>  $p$  ist kleiner als 0,010

**Tabelle 3.** Entwicklung des intraocularen Druckes nach lokaler Gabe von Timolol 0,25% in ein Auge und Timolol 0,25% + Aceclydine 2% in das andere Auge (Mittelwerte in mm Hg  $\pm$  Standardabweichung)

	Zeit					
	0,0 h	30 min	1 h	2 h	4 h	6 h
Timolol 0,25%	24,98 $\pm$ 3,16	24,30 $\pm$ 2,78	25,13 $\pm$ 2,91	25,24 $\pm$ 3,20	25,15 $\pm$ 3,09	24,51 $\pm$ 3,26
Timolol 0,25% + Aceclydine 2%	26,43 $\pm$ 3,58 <sup>a</sup>	25,60 $\pm$ 3,69 <sup>a</sup>	24,76 $\pm$ 3,77 <sup>a</sup>	22,71 $\pm$ 3,28 <sup>a</sup>	21,98 $\pm$ 3,68 <sup>a</sup>	23,43 $\pm$ 3,21 <sup>a</sup>
Arithm. Mittel der Differenzen	-1,45	-1,30	0,36	2,53	3,18	1,09
Standardabweichung	$\pm$ 4,00	$\pm$ 4,16	$\pm$ 3,90	$\pm$ 4,22	$\pm$ 3,39	$\pm$ 3,41
Vertrauensbereich	$\pm$ 3,34	$\pm$ 3,48	$\pm$ 3,26	$\pm$ 3,53	$\pm$ 2,83	$\pm$ 2,85
95%-Vertrauensgrenzen	-4,79	-1,89	-2,90	1,00	-0,65	-1,76
Fallzahl	8,00	8,00	8,00	8,00	8,00	8,00

<sup>a</sup> Kein signifikanter Unterschied

<sup>b</sup> *p* liegt zwischen 0,050 und 0,010

<sup>c</sup> *p* ist kleiner als 0,010

**Tabelle 4.** Entwicklung des intraocularen Druckes nach lokaler Gabe von Pilocarpin 2% in das eine Auge und Pilocarpin 2% + Timolol 0,25% in das andere Auge (Mittelwerte in mm Hg ± Abweichung)

	Zeit					
	0,0 h	30 min	1 h	2 h	4 h	6 h
Pilocarpin 2 %	24,61 ± 3,82	23,15 ± 3,64	21,99 ± 3,35	22,49 ± 3,18	23,08 ± 18	24,11 ± 3,55
Pilocarpin 2 % + Timolol 0,25 %	26,0 ± 3,9 <sup>a</sup>	21,99 ± 3,45 <sup>a</sup>	19,00 MD <sup>c</sup>	17,00 MD <sup>c</sup>	15,00 MD <sup>c</sup>	17,00 MD <sup>c</sup>
Arithm. Mittel der Differenzen	- 1,39	1,15	n = 15	n = 15	n = 15	n = 15
Standardabweichung	± 3,58	± 2,98	S(u) = 21	S(u) = 25	S(u) = 25	S(u) = 21
Vertrauensbereich	± 1,98	± 1,65	S = 9,0 <sup>c</sup>	S = 1,0 <sup>c</sup>	S = 0,0 <sup>c</sup>	S = 0,0 <sup>c</sup>
95 %-Vertrauensgrenzen	- 3,37 - 0,59	- 0,50 - 2,80	n(w) = 14	n(w) = 15	n(w) = 15	n(w) = 14
Fallzahl	15,00	15,00	S <sup>a</sup> = 13	S <sup>a</sup> = 16	S <sup>a</sup> = 16	S <sup>a</sup> = 13
<hr/>						
Pilocarpin 2 %	6 <sup>1/2</sup> h	7 h	8 h	10 h	12 h	
Pilocarpin 2 %	23,15 ± 3,64	21,99 ± 3,35	22,49 ± 3,18	23,08 ± 3,18	24,11 ± 3,55	
Pilocarpin 2 % + Timolol 0,25 %	16,04 ± 1,77 <sup>c</sup>	15,55 ± 1,67 <sup>c</sup>	14,5 MD <sup>c</sup>	15,24 ± 1,55 <sup>c</sup>	16,23 ± 1,7 <sup>c</sup>	
Arithm. Mittel der Differenzen	7,11	6,45	n = 15	n = 15	7,84	7,87
Standardabweichung	± 3,09	± 2,67	S(u) = 25	S(u) = 25	± 2,97	± 3,40
Vertrauensbereich	± 1,71	± 1,48	S = 0,0 <sup>c</sup>	S = 0,0 <sup>c</sup>	± 1,65	± 1,88
95 %-Vertrauensgrenzen	5,40 - 8,82	4,97 - 7,93	n(w) = 15	n(w) = 15	- 9,49	- 9,75
Fallzahl	15,00	15,00	S <sup>a</sup> = 16	S <sup>a</sup> = 16	15,00	15,00

a · Kein signifikanter Unterschied  
 b · p liegt zwischen 0,050 und 0,010  
 c · p ist kleiner als 0,010  
 d · Anderer Zeitpunkt

unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Ausgangsdruckwerte 5,4 mm Hg (Carbachol 1,5%: 5,8 mm Hg).

Die Gabe von Aceclydine 2% bei den mit Timolol vorbehandelten Patienten ergab keine statistisch signifikante zusätzliche Herabsetzung der Tensio intraocularis (Tabelle 3). Das Maximum der Drucksenkung ließ der 4-Stundenwert mit einer mittleren maximalen Erniedrigung von 4,5 mm Hg bei einem mittleren Ausgangswert von 26,4 mm Hg erkennen. Im Vergleich zum nur mit Timolol behandelten Auge betrug die zusätzliche Drucksenkung nach 4 h unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Ausgangsdruckwerte 3,1 mm Hg.

Die mit Pilocarpin vorbehandelten Patienten zeigten nach einmaliger Gabe von Timolol 0,25% ebenfalls eine zusätzliche Herabsetzung des Augendruckes (Tabelle 4). Diese erwies sich als statistisch signifikant nach 1, 2, 4 und 6 h. Im Vergleich zu einem zu einem anderen Zeitpunkt angelegten Pilocarpin-Profil betrug die zusätzliche maximale Drucksenkung unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Ausgangsdruckwerte 9,5 mm Hg. Die kontinuierliche Druckkontrolle in dieser Gruppe nach abermaliger Gabe von Pilocarpin 2% jederseits von Beginn der 7. bis zum Ende der 12. h ergab, daß der drucksenkende Effekt des Timolols über den gesamten Zeitraum nicht nachließ. Wegen der ausgeprägten kontralateralen Wirkung von Timolol ließ sich ein direkter Vergleich beider Augen in dieser Gruppe nicht durchführen.

## Diskussion

Pilocarpin, Carbachol und Aceclydine entwickeln in der bei der vorliegenden Untersuchung angewandten Konzentration einen etwa äquivalenten drucksenkenden Effekt (Riegel und Leydhecker, 1967; Niemeyer, 1968).

Verschiedene Untersuchungen weisen darauf hin, daß die Wirkung von Timolol in einer Herabsetzung der Kammerwasserbildung besteht (Yablonski, 1978). Eine Änderung des Abflußwiderstandes ließ sich nach Timolol nicht beobachten. Ebenso war ein Einfluß auf die adrenergen Anteile der Ziliar- und Irismuskulatur nicht zu erkennen. Pilocarpin und Carbachol wirken durch eine Kontraktion des Musculus sphincter pupillae und des Musculus ciliaris. Letztere führt zu einer mechanischen Verformung des corneoskleralen Trabekelwerkes und damit zu einer Steigerung der Abflußleistung (Bárány, 1967; Kaufmann und Bárány, 1976). Pilocarpin und Carbachol bewirken bei Patienten, die wegen einer Hypertensio oculi bzw. eines Glaucoma chronicum simplex längerfristig Timolol erhielten, einen zusätzlichen und etwa gleichstarken Druckabfall, der bei Pilocarpin bis zur 6. h und bei Carbachol bis zur 4. h statistisch signifikant nachweisbar bleibt.

Nach zusätzlicher Gabe von Aceclydine war dagegen ein statistisch signifikanter additiver Effekt nicht nachweisbar. Der Einfluß von Aceclydine auf die Kontraktion des Ziliarmuskels ist geringer als derjenige von Pilocarpin (Meythaler et al., 1971). Nach Ansicht verschiedener Autoren soll Aceclydine die dem Pilocarpin äquivalente Drucksenkung auch nicht in erster Linie durch eine Änderung der Abflußleistung, sondern durch eine Verminderung der Kammerwasserproduktion bewirken (Liebermann und Leopold, 1967). Mögli-

cherweise ähneln sich die Angriffspunkte beider Substanzen, womit sich eine ausbleibende zusätzliche Wirkung erklären würde.

Für die etwa doppelt so starke zusätzliche Drucksenkung nach einmaliger Gabe von Timolol bei Patienten, die mit Pilocarpin vorbehandelt waren, stehen folgende Erklärungen zur Erörterung: (1) 0,25%iges Timolol zeigt einen stärker drucksenkenden Effekt als Pilocarpin 2%, besonders (2) bei erstmaliger Anwendung (Krieglstein, 1978). (3) Je höher der Ausgangsdruckwert, als desto stärker drucksenkend erweist sich Timolol (Ober et al., 1979). Da Timolol eine erhebliche Wirkung auf das kontralaterale, ungetropfte Auge entwickelt (Zimmermann et al., 1977), läßt sich der zusätzliche drucksenkende Effekt nach einmaliger Timololgabe nur an einem vorher angelegten Pilocarpin-Profil nachweisen.

Nach den dargelegten Untersuchungen erscheint eine gemeinsame Anwendung von Timolol und Parasympathikomimetika sinnvoll. Zum einen läßt sich durch das Zusammenwirken beider Pharmaka ein stärkerer drucksenkender Effekt erzielen. Die gemeinsame Anwendung beider Substanzgruppen ermöglicht zu Beginn der Therapie eine niedrigere Dosierung und ein größeres Anwendungsintervall. Für ein Medikament, das wie Timolol das Phänomen der Tachyphylaxie zeigt, bedeutet dies unter Umständen eine längere Anwendung durch spätere, langsame Dosissteigerung. Darüber hinaus können die Nebenwirkungen der Parasympathikomimetika wie lokale Reizung, Myopisierung und der für die Senkung des Augeninnendruckes nicht unabdingbaren Miosis gering gehalten werden. Schließlich bietet sich der Vorteil an, Timolol in Verbindung mit Miotika erfolgreich auch bei engem Kammerwinkel anzuwenden.

## Literatur

- Bárány, E.H.: The immediate effect on outflow resistance of intravenous pilocarpine in the vervet monkey. *Invest. Ophthalmol.* **6**, 373–382 (1967)
- Bischoff, P.: Erfahrungen mit Timolol in der Glaucomtherapie. *Klin. Mbl. Augenheilk.* **173**, 202–207 (1978)
- Brenkman, R.F.: Long-term hypotensive effect of atenolol 4% eyedrops. *Brit. J. Ophthalm.* **62**, 287–291 (1978)
- Kaufmann, P.L., Bárány, E.H.: Loss of acute pilocarpine effect on outflow facility following surgical disinsertion and retrodisplacement of the ciliary muscle from the scleral spur in the cynomolgus monkey. *Invest. Ophthalmol.* **15**, 793–807 (1967)
- Kerty, E., Horven, J.: Glaucoma treatment with timolol. *Acta Ophthalmologica.* **56**, 705–714 (1978)
- Krieglstein, G.K.: Die Wirkung von Timolol-Augentropfen auf den Augeninnendruck bei Glaucoma simplex. *Klin. Mbl. Augenheilk.* **172**, 677–685 (1978)
- Liebermann, T.W., Leopold, J.H.: The use of aceclidine in the treatment of glaucoma. *Am J. Ophthalm.* **64**, 405–415 (1967)
- Meythaler, H., Ruppert, W.: Vergleichende Untersuchungen über den myopisierenden Effekt von Pilocarpin und Aceclidine (Glaucostat®). *Albrecht von Graefes Arch. Klin. exp. Ophthalmol.* **181**, 234–245 (1971)
- Neufeld, A.H., Olsen, J.S., Zawistowski, K.A.: Autonomic receptors in the rabbit cornea. *ARVO* **1978**, 189
- Nielsen, N.V.: Timolol. Hypotensive effect, used alone and in combination for treatment of increased ocular pressure. *Acta Ophthalmol.* **56**, 504–511 (1978)
- Niemeyer, G.: Carbaminoylcholine in Glaucoma simplex. *Ophthalmologica (Basel)* **156**, 161–171 (1968)

- Ober, M., Meythaler, H., Porkert, K.: Klinische Erfahrungen mit Timolol-Augentropfen. *Ophthalmologica* (Basel) in press
- Riegel, D., Leydhecker, W.: Erfahrungen mit Aceclydine bei der Behandlung von Glaucoma simplex. *Klin. Mbl. Augenheilk.* **151**, 882–885 (1967)
- Wettrell, K., Pandolfi, M.: Effect of oral administration of various betablocking agents on the intraocular pressure in healthy volunteers. *Exp. Eye Res.* **21**, 451–456 (1975)
- Wettrell, K., Wilke, K., Pandolfi, M.: Topical atenolol versus pilocarpine: a double-blind study of the effect on ocular tension. *Brit. J. Ophthalm.* **62**, 292–295 (1978)
- Yablonski, M.E., Zimmermann, T.J., Waltmann, S.R., Becker, B.: A fluorometric study of the effect of topical Timolol on aqueous humor dynamics. *Exp. Eye Res.* **27**, 135–142 (1978)
- Zimmermann, R.J., Kaufmann, H.E.: Timolol: a beta-adrenergic blocking agent for the treatment of Glaucoma. *Arch. Ophthalmol.* **95**, 601–604 (1977)

Eingegangen am 14. März 1979