

Ophthalmologie 2021 · 118:449–460
<https://doi.org/10.1007/s00347-020-01303-2>
 Angenommen: 11. Dezember 2020
 Online publiziert: 5. Januar 2021
 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2021



C. Erb¹ · K. Konieczka²

¹ Augenklinik am Wittenbergplatz, Berlin, Deutschland

² Augenklinik, Universitätsspital, Basel, Schweiz

Rho-Kinase-Hemmer als neue lokale Therapieoption beim primären Offenwinkelglaukom

Die Rho-Kinase-Hemmer Ripasudil und Netarsudil sind eine neue Gruppe von augeninnendrucksenkenden Wirkstoffen, deren Wirksamkeit im Bereich des Betablockers Timolol und des Prostaglandinanalogs Latanoprost liegt. In der fixen Kombination Netarsudil/Latanoprost ist die Augeninnendrucksenkung stärker als die der Einzelkomponenten und erreicht in 32 % einen Zieldruck von 14 mm Hg. Viele der mit den Rho-Kinase-Hemmern assoziierten pleiotropen Effekte sind bisher nur experimentell gefunden worden und bedürfen in Zukunft ihrer klinischen Bestätigung.

Das primäre Offenwinkelglaukom (POWG) ist eine Optikusneuropathie, die heute als Teil einer systemischen Neurodegeneration [1] verstanden wird. Dabei ist bis heute unbekannt, ob die zerebralen Störungen die Folge einer anterograden transsynaptischen Diffusion von Todessignalen durch die Degeneration der retinalen Ganglienzellen selbst kommt oder umgekehrt die Optikusneuropathie die Folge einer retrograden transsynaptischen Degeneration ist, bei der die ersten Beteiligungen von Hirnarealen außerhalb des visuellen Systems stattfinden. Unabhängig davon sind neben einer Beeinträchtigung des gesamten visuellen Systems auch andere Kortexareale betroffen [2–4], sodass das gesamte Gehirn in die glaukomatöse Neurodegeneration eingebunden ist.

Die Problematik in der derzeitigen Therapie des POWG besteht darin, dass scheinbar nur die Augendrucksenkung

eine hinreichend gute Therapieoption darstellt, obwohl die „number needed to treat“ bei 7 liegt [5], d. h. dass 7 Glaukompatienten mit einer Augendrucksenkung therapiert werden müssen, damit einer von ihnen keine Glaukomprogression zeigt. Dies ist sicherlich recht ernüchternd und reflektiert die Tatsache, dass das POWG keine alleinige augendruckassoziierte Erkrankung, sondern eine neurodegenerative Systemerkrankung ist, bei der lokal am Auge der individuell erhöhte Augeninnendruck ein wichtiger Risikofaktor ist, aber nicht das alleinige pathogenetische Konzept darstellt. Weitere wichtige Risikofaktoren sind z. B. auch zahlreiche Durchblutungsstörungen bei POWG-Patienten, wie eine primäre vaskuläre Dysfunktion und zerebrale und periphere Durchblutungsstörungen [6], die sich auch als wichtige Risikofaktoren für die Progression einer glaukomatösen Optikusneuropathie zeigten [7].

Insofern ist man in der Neuentwicklung von Substanzen bestrebt, neben der wirksamen Augeninnendrucksenkung weitere biologische Wirkungen zu induzieren, die einen additiven nützlichen Effekt auf den glaukomatösen Prozess nehmen können. Diese Effekte werden pleiotrope Wirkungen genannt und bedeuten positive Nebeneffekte unabhängig von ihrer Hauptwirkung. Diese Effekte sind auch bereits für die lokalen Betablocker, α_2 -Agonisten, Carboanhydrasehemmer und Prostaglandin-F2 α -Analoga beschrieben worden [8] und werden zunehmend wichtiger bei der Bewertung eines neuen Medikaments.

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 Europa eingeführt werden [9]. Aus diesem aktuellen Anlass soll über die Rho-Kinase-Hemmer berichtet werden, um eine bessere Vorstellung über diese neue antiglaukomatöse Medikamentengruppe zu bekommen.

Augendruckregulation

Das Kammerwasser wird mit einem Anteil von 80 % aktive Sekretion, 15 % Ultrafiltration und 5 % Diffusion im Ziliarkörper gebildet und unterliegt einer zirkadianen Rhythmik [10]. Dabei sind die höchste Produktion am Morgen und die niedrigste Produktion während der Schlafzeit. Der Abfluss erfolgt im Erwachsenenalter zu 70–80 % über das konventionelle System, Trabekelwerk, Schlemm-Kanal und die episkleralen Venen [11]. Die restlichen 20–30 % des Kammerwassers werden zum Teil über den uveoskleralen Abfluss und über die Netzhaut bzw. peripapillär abdrainiert [12].

Beim POWG sind die Grundlagen zur Augendruckregulation noch nicht gut geklärt. Wenn auch allgemeiner Konsens darin besteht, dass im späteren Verlauf der Erkrankung der konventionelle Abflussweg beim POWG einem erheblichen strukturellen Umbau unterliegt und somit konsekutiv über den ansteigenden Abflusswiderstand sich der Augeninnendruck erhöht, so könnten v. a. zu Be-

ginn des POWG auch andere Faktoren mit daran beteiligt sein. Durchaus vorstellbar sind immunologische und neuronale Fehlregulationen, die im Sinne einer Stimulation des Ziliarkörpers eine erhöhte Kammerwasserbildung bewirken [10] und/oder den Abflusswiderstand über das Trabekelwerk verändern. Als Beispiel dient der Nachweis von agonistischen Autoantikörpern gegen den β_2 -adrenergen Rezeptor bei 75 % der Patienten mit einem POWG und okulärer Hypertension [13, 14]. Diese Autoantikörper können durch die Stimulation am β_2 -Rezeptor eine Kammerwasserstimulation verursachen, die für die Augeninnendruckerrhöhung beim Glaukom mit verantwortlich sein kann. In einer früheren Arbeit wurde bei POWG-Patienten ohne lokale medikamentöse Therapie eine nächtliche höhere Kammerwassersekretion nachgewiesen [15]. Durch die daraus resultierenden erhöhten zirkadianen Schwankungen des Augeninnendruckes kann es zur Aktivierung von zahlreichen Botenstoffen kommen, wie z. B. das Zytokin „transformierender Wachstumsfaktor- β “ (TGF- β) oder das Peptidhormon Endothelin-1, die beide in hoher Konzentration im Kammerwasser beim POWG nachgewiesen wurden [16, 17]. TGF- β wird unter anderem von aktivierten Astrozyten gebildet [18]. Es führt zu einer Verdichtung der extrazellulären Matrix im Trabekelmaschenwerk [19] und in der Lamina cribrosa [20], zu einer Quervernetzung der Aktinfilamente im Trabekelmaschenwerk (sog. „cross-linked actin networks“) [21], kann selbst freie Radikale induzieren [22] und die Mikroglia aktivieren [23]. Außerdem spielt es eine wichtige Rolle in der Neuroinflammation bei neurodegenerativen Prozessen [24].

Endothelin-1 ist der stärkste natürlich vorkommende Vasokonstriktor. Es ist beim POWG assoziiert mit einer Perfusionsstörung am Sehnervenkopf sowie mit peripheren Mikrozirkulationsstörungen, und es konnte in einem Tierexperiment gezeigt werden, dass es nach einer Augendruckerrhöhung zu einer Überexpression der Endothelinrezeptoren im vorderen und hinteren Augensegment gekommen ist [17]. Da Endothelin-1 das Trabekelwerk kon-

trahiert, kann es funktionell zu einer Abflussstörung führen, die mit einer Augendruckerrhöhung verbunden ist. Dies konnte experimentell bestätigt werden, indem in die Vorderkammer injiziertes Endothelin-1 zu einer Augendruckerrhöhung geführt hat [17]. Zudem ist bekannt, dass Endotheline neuroinflammatorische und neurodegenerative Prozesse unterstützen [25], was insofern von Bedeutung ist, da Endothelin-1 auch im Blut von POWG-Patienten in höherer Konzentration vorliegt [26].

» Eine Abflussstörung beim POWG wird auch durch Zytokine und Peptide verursacht

Diese biochemischen Abläufe sollen nur exemplarisch verdeutlichen, dass beim POWG komplexe Prozesse ablaufen, die sowohl funktioneller als auch struktureller Art sind und lokal am Auge einen Einfluss auf den Augeninnendruck nehmen, aber gleichzeitig lokal und systemisch auch die Neurodegeneration begünstigen können.

Rho-Kinase (Übersicht in [27])

Die Rho-Kinase ist eine Serin/Threonin-Protein-Kinase. Sie entsteht durch die Aktivierung des G-Proteins Rho nach Bindung mit Guanosintriphosphat (GTP) und kommt in 2 sehr ähnlichen Isoformen vor, ROCK-I und ROCK-II, die ubiquitär vorliegen und sich kaum voneinander unterscheiden. 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 („MLC-myosin light chain“). Dadurch ist die Rho-Kinase unter anderem 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-kB und

der Wanderung von Entzündungszellen. Zudem führt die Rho-Kinase zu einer Hemmung der endothelialen Stickoxidsynthase [28] und fördert somit die Atherosklerose [29].

Auf der anderen Seite ist die Rho-Kinase an metabolischen Vorgängen beteiligt. Beispielsweise wird durch sie Insulin aus den β -Zellen des Pankreas freigesetzt und Glukose in den Skelettmuskel aufgenommen [30, 31].

Der Rho-Kinase-Signalweg ist durch diese zahlreichen Interaktionen in viele Krankheitsprozesse eingebunden, wie z. B. bei kardiovaskulären Erkrankungen [32], speziell auch bei der arteriellen Hypertonie [33], und bei neurodegenerativen Prozessen wie beim Morbus Alzheimer [34] und beim Morbus Parkinson [35]. Damit hat der Rho-Kinase-Signalweg beim POWG nicht nur eine lokale Bedeutung am Auge, sondern auch eine erhebliche systemische Auswirkung, da sowohl kardiovaskuläre [36] als auch neurodegenerative Aspekte [37] beim POWG einen Einfluss auf die glaukomatöse Neuropathie haben.

» Der Rho-Kinase-Signalweg hat nicht nur lokale Bedeutung am Auge, sondern auch systemische Auswirkung

Das Bindeglied zur Aktivierung des Rho-Kinase-Signalweges am Auge wie auch systemisch könnte der erhöhte oxidative Stress sein, der beim POWG lokal als auch systemisch hinreichend nachgewiesen wurde [38]. Die Grundlage des allgegenwärtig erhöhten oxidativen Stresses liegt unter anderem an der primären mitochondrialen Dysfunktion beim POWG, die durch eine Störung der mitochondrialen DNA (Desoxyribonukleinsäure) charakterisiert ist und über eine gestörte Atmungskette zu einer Überproduktion von freien Radikalen führt [39, 40]. Freie Radikale können die Rho-Kinase direkt aktivieren [41] als auch über die Stimulation von z. B. TGF- β [42] und Endothelin-1 [43]. Somit kommt dem erhöhten oxidativen Stress bei der Rho-Kinase-Aktivierung beim POWG eine besondere Rolle zu.

Hier steht eine Anzeige.



Rho-Kinase-Hemmer beim Glaukom – grundlegende Mechanismen

Auswirkungen auf das Trabekelwerk und den Schlemm-Kanal

Der Hauptabflussweg des Kammerwassers aus dem Auge geht über das Trabekelwerk (TW), den Schlemm-Kanal und das episklerale Venensystem [11]. Das TW ist ein komplexes Gebilde aus extrazellulärer Matrix und Trabekelzellen, die einer humoralen und neuronalen Kontrolle unterliegen. Über ihren Schwellungszustand können sie den Abflusswiderstand steuern. Auf der anderen Seite besitzen sie Aktin und Myosin als kontraktile Elemente, wodurch über Agonisten und Antagonisten, Zytokine und Wachstumsfaktoren der Kontraktionszustand modifiziert werden kann [44]. Auch dadurch kann das TW seinen Abflusswiderstand regulieren. Hinzu kommt, dass das juxtakanalikuläre TW, das direkt dem Endothel des Schlemm-Kanals anliegt, den höchsten Abflusswiderstand bietet und durch Wachstumsfaktoren, wie z. B. TGF- β , ungünstig beeinflusst werden kann [45]. Diese Umbauvorgänge sind für das POWG ausreichend gut beschrieben worden [46]. Außerdem wurde ein erhöhter oxidativer Stress in humanen TW-Zellen von POWG-Patienten nachgewiesen [47].

» Der Hauptabflussweg des Kammerwassers geht über Trabekelwerk, Schlemm-Kanal und episklerales Venensystem

Das 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 (= „myosin light chain“ [MLC]) [48]. 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,

Ophthalmologe 2021 · 118:449–460 <https://doi.org/10.1007/s00347-020-01303-2>
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2021

C. Erb · K. Konieczka

Rho-Kinase-Hemmer als neue lokale Therapieoption beim primären Offenwinkelglaukom

Zusammenfassung

Hintergrund. Im Jahr 2014 in Japan und 2017 in den USA wurden die Rho-Kinase-Hemmer als neue antiglaukomatöse Substanzgruppe zugelassen und sollen nun auch in Europa eingeführt werden.

Fragestellung. Aus diesem aktuellen Anlass soll der gegenwärtige Wissensstand zu den Rho-Kinase-Hemmern vorgestellt werden.

Methoden. In intensiver Recherche in PubMed wurde die relevante experimentelle und klinische Literatur zu den Rho-Kinase-Hemmern Ripasudil und Netarsudil sowie der Kombination aus Netarsudil und Latanoprost herausgesucht und für diese Übersicht zusammengestellt.

Ergebnisse. 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 mm Hg. Die konjunktivale Hyperämie mit 53–65 % ist die häufigste lokale Nebenwirkung. Systemische Nebenwirkungen sind sehr selten, und Kontraindikationen liegen bisher nicht vor.

Schlussfolgerungen. Rho-Kinase-Hemmer sind eine interessante Neueinführung für die Glaukomtherapie, da jede neue drucksenkende Therapie eine zusätzliche Chance darstellt, das individuell festgelegte Zieldruckniveau bei einem Glaukompatienten mit einer lokalen Therapie zu erreichen. Allerdings sind viele der mit den Rho-Kinase-Hemmern assoziierten pleiotropen Effekte bisher nur experimentell gefunden worden und bedürfen in Zukunft klinischer Bestätigung.

Schlüsselwörter

Ripasudil · Netarsudil · Neuroprotektion · Statine · Augeninnendrucksenkung

Rho kinase inhibitors as new local therapy option in primary open angle glaucoma

Abstract

Background. In 2014 in Japan and 2017 in the USA, the Rho-kinase inhibitors were approved as a new antiglaucomatous substance group and will now be launched in Europe.

Objective. On this occasion the current state of knowledge on Rho-kinase inhibitors is presented.

Methods. In intensive search in PubMed the relevant experimental and clinical literature on the Rho-kinase inhibitors ripasudil and netarsudil and the combination of netarsudil and latanoprost were selected and compiled for this review.

Results. The intraocular pressure lowering efficacy of ripasudil and netarsudil is in the range of the beta blocker timolol and the prostaglandin analogue latanoprost. In the fixed combination netarsudil/latanoprost the intraocular pressure reduction is greater than that of the single components and reaches

a target pressure of below 15 mm Hg in 32%. Conjunctival hyperemia with 53–65% is the most common local side effect. Systemic side effects are very rare and so far there are no contraindications.

Conclusion. The Rho-kinase inhibitors are an interesting new introduction for glaucoma therapy, as each new pressure-lowering therapy represents an additional chance to reach the individually defined target pressure level in a glaucoma patient with local therapy; however, many of the pleiotropic effects associated with Rho-kinase inhibitors have so far only been found experimentally and will require clinical confirmation in the future.

Keywords

Ripasudil · Netarsudil · Neuroprotection · Statins · Intraocular pressure reduction

verbunden ist [49]. Diese trabekulären Veränderungen sind beim POWG schon früher beschrieben worden [50, 51] und finden unter anderem 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 [52, 53]. 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-ähnliche Zellen unterdrücken [54]. Außerdem sind Rho-Kinase-Hemmer antioxidativ wirksam und unterdrücken freie Radikale [55].

Beiden Schlemm-Kanal-Endothelzellen bewirken die Rho-Kinase-Hemmer in Monolayerzellkulturen eine gesteigerte Permeabilität auf 80% [56], die durch eine Veränderung der interzellulären Verbindungen entstehen, wie das Auflösen der Tight Junctions [57].

In Ergänzung konnte für den Rho-Kinase-Hemmer Netarsudil eine Verminderung des episkleralen Venendrucks nachgewiesen werden, wobei der tierexperimentell bei Kaninchen gute Effekt von 35% Venendrucksenkung [58] bei gesunden Probanden mit 10% Venendrucksenkung deutlich geringer ausfiel und sich statistisch nicht unterschied von der Placebogruppe [59]. Zudem ist der genaue Mechanismus noch nicht ganz klar. Zum einen könnte die Vasodilatation durch die Hemmung der Rho-Kinase dafür verantwortlich sein. Für Netarsudil wurde auch eine Hemmung des Noradrenalintransporters beschrieben [60], sodass über diesen Weg ebenfalls eine Vasodilatation möglich ist. Tierexperimentell zeigten sich mit Netarsudil ein Anstieg der Abflusslichtigkeit um 53% [61] und in Mäusen mittels der optischen Kohärenztomographie (OCT) eine Aufweitung des Trabekelwerks, des Schlemm-Kanals als auch der intraskleralen Gefäße [62]. Allerdings scheint dieser Effekt dosisabhängig zu sein, da sich bei niedriger, aber auch bei hoher Konzentration von Netarsudil eine Va-

sokonstriktion der episkleralen Gefäße bei gleichzeitigem Augendruckanstieg zeigte, sowohl mit als auch ohne Trabekelwerk [63].

Senkung der Kammerwasserproduktion speziell bei Netarsudil

Wie bereits zuvor beschrieben, hemmt Netarsudil den Noradrenalintransporter [60]. Tierexperimentell bei Affen zeigte sich unter Netarsudil eine Verminderung der Kammerwasserproduktion um 20–23% [60]. Untersuchungen am Menschen liegen bis jetzt nicht vor. Außerdem sind die genauen biochemischen Prozesse hierzu noch nicht gut untersucht worden.

Neuroprotektive Effekte der Rho-Kinase-Hemmer in der Netzhaut

Das POWG wird inzwischen als eine neurodegenerative und neuroinflammatorische Erkrankung angesehen, die sowohl okulär als auch zerebral in Erscheinung tritt [64, 65]. Die Rho-Kinase spielt eine bedeutende Rolle bei neurodegenerativen Erkrankungen wie dem Morbus Alzheimer, dem Morbus Parkinson und bei der amyotrophen Lateralsklerose [34, 35, 66]. Unter anderem wurde ein direkter Effekt der Rho-Kinase auf die NMDA(N-Methyl-D-Aspartat)-induzierte Neurotoxizität gezeigt [67]. Insofern liegt es nahe, dass Rho-Kinase-Hemmer als eine neuroprotektive Therapie für das Glaukom angesehen werden, zumal signifikant erhöhte RhoA-Spiegel im Sehnervenkopf von Glaukompatienten gefunden wurden [68]. In verschiedenen Tiermodellen wurde deren neuroprotektive Wirkung auf die retinalen Ganglienzellen bestätigt [69, 70]. Da die Rho-Kinase die Axogenese steuert und diese inhibiert [71], können durch eine Hemmung der Rho-Kinase das axonale Wachstum und seine Regeneration stimuliert werden [72]. Allerdings scheint es unterschiedliche Effekte bei den verschiedenen Rho-Kinase-Hemmern zu geben [73, 74], sodass in Zukunft vergleichende Studien nötig sind, um das Wirkpotenzial der verschiedenen Rho-Kinase-Hemmer besser einschätzen zu können. Zudem wurde

in einem Tierexperiment gezeigt, dass es bei einer artifiziellen Netzhautablösung nach Hemmung der Rho-Kinase zu einer geringeren Degeneration der Photorezeptoren kam [75].

Verbesserung der okulären Perfusion

Für das POWG gelten die primäre vasculäre Dysregulation sowie eine generelle okuläre Perfusionsstörung als ein eigenständiger pathophysiologischer Risikofaktor [76]. Hierbei spielen vasoaktive Mediatoren wie Endothelin-1 eine wichtige Rolle im Grundverständnis dieser Abläufe [17]. Deshalb gilt es bei zukünftigen Therapien, diese perfusionsbeeinträchtigenden Faktoren mit einzubeziehen.

Die Rho-Kinase fördert die Kontraktion glatter Gefäßmuskelzellen, führt zu einer Hemmung der endothelialen Stickoxidsynthese [28] und begünstigt somit die Atherosklerose [29]. Somit ist die Rho-Kinase eingebunden in eine Vielzahl von vaskulären Systemerkrankungen [77] und in die Vasokonstriktion menschlicher retinaler Arteriolen [78].

Tierexperimentell konnte am Auge mit den Rho-Kinase-Hemmern eine Verbesserung der papillären Perfusion gezeigt werden [79, 80], wobei diese unabhängig von der Augendrucksenkung zu sein scheint [81]. Diskutiert wird eine Endothelin-1-antagonistische Wirkung, denn die Endothelin-1-vermittelte retinale Vasokonstriktion erfolgt neben einem Kalziumstrom über die Aktivierung der Rho-Kinase [82].

Am Menschen konnte in einer OCT-Angiographie-Studie an Glaukompatienten eine Verbesserung der peripapillären Gefäßdichte nach Anwendung von Ripasudil [83] gezeigt werden, ein indirekter Hinweis für eine papilläre Perfusionsverbesserung. Hinweise für eine direkte retinale bzw. papilläre Perfusionsverbesserung am menschlichen Auge liegen bis jetzt nicht vor.

Verbesserung der viskoelastischen Dämpfung der Lamina cribrosa

Im Rahmen eines Glaukoms kommt es zu erheblichen strukturellen Umbauvor-

gängen an der Lamina cribrosa, sodass über eine Zunahme der Steifigkeit der Lamina cribrosa die elastische Dämpfung bei Augeninnendruckschwankungen vermindert wird. Dadurch kann es zu einem zusätzlichen mechanischen Trauma an den Axonen kommen, die ihrerseits die glaukomatöse Neuropathie begünstigen [84, 85]. Mit den Rho-Kinase-Hemmern konnte in Zellkulturen gezeigt werden, dass die Proliferation von skleralen Fibroblasten nach chronischer Druckerhöhung um 70–80 % vermindert werden konnte [86]. Dies dürfte einen positiven Einfluss auf die Steifigkeit in der Lamina cribrosa haben und die viskoelastische Dämpfung der Lamina cribrosa verbessern. Klinische Daten an Glaukompatienten hierzu gibt es aber bisher noch nicht.

Positive Unterstützung der postoperativen Wundheilung

In der Behandlung des Glaukoms kommt es zu zahlreichen Beeinträchtigungen der okulären Oberfläche. Im Rahmen der antiglaukomatösen Therapie kommt es nicht nur in 50–60 % zu einem trockenen Auge [87], sondern auch zu einer konjunktivalen Entzündung [88], deren Hauptakteur der Transkriptionsfaktor Nf-kB ist [89]. Hierbei haben auch die Konservierungsmittel wie Benzalkoniumchlorid (BAC) einen erheblichen Anteil daran [90]. Unter anderem kommt es durch BAC neben dem Verlust von Becherzellen [91] auch zu einer Aktivierung von α -Aktin und einer intensiven Kollagendichte in den Tenonfibroblasten [92]. Einer der wesentlichen Faktoren in diesem Prozess ist der Wachstumsfaktor „transforming growth factor- β “ (TGF- β) [93]. Letztlich führen diese Veränderungen zu einer Verschlechterung der operativen Ergebnisse bei filtrierenden Glaukomoperationen [94, 95]. Begünstigt werden diese entzündlichen Prozesse durch die intraokuläre Aktivierung der Rho-Kinase bei Glaukompatienten. In Zellkulturen mit humanem nicht pigmentiertem Ziliarkörperepithel konnte durch die Stimulation der Rho-Kinase eine gesteigerte Expression von Matrixmetalloproteinase 1, 3 und 9 sowie von dem Tumor-Nekrose-Faktor- α gezeigt

werden, die ihrerseits zu einer Störung der Blut-Kammerwasser-Schranke führten [96]. Durch diese entzündlichen Veränderungen des Kammerwassers kommt es zu einer weiteren Unterstützung der konjunktivalen/tenonalen Vernarbungsreaktion.

» Beim POWG werden durch die intraokuläre Aktivierung der Rho-Kinase entzündliche Prozesse begünstigt

In Zellkultur- und Tierexperimenten konnte gezeigt werden, dass die Rho-Kinase-Hemmer über eine Hemmung von TGF- β die Expression von α -Aktin vermindern [97], die Transdifferenzierung der Tenonfibroblasten in die Myofibroblasten verhindern [98] und die Erfolgsquote nach fistulierender Glaukomchirurgie verbessern können [99]. Allerdings gibt es noch keine klinische Studie, die diese Ergebnisse auf den Menschen übertragen hat. Somit bleiben diese Beobachtungen interessant, haben aber im klinischen Alltag bis jetzt keine Bedeutung.

Rho-Kinase-Hemmer beim Glaukom – klinische Daten

Ripasudil (Übersicht in [100, 101])

Augendrucksenkung

Ripasudil ist ein reiner Rho-Kinase-Hemmer, der seit 2014 in Japan auf dem Markt ist und als Second-line-Medikament zugelassen ist. Die mit Benzalkoniumchlorid konservierte 0,4 %-Lösung wird 2-mal am Tag getropft und senkt den Augeninnendruck bei Patienten mit einem Offenwinkelglaukom und bei Patienten mit einer okulären Hypertension um 2–4,4 mm Hg. Die Drucksenkung beginnt 2 h nach der Instillation und hält ca. 7 h an. In Kombination mit dem Betablocker Timolol 0,5 % 2-mal am Tag und dem Prostaglandinanalogs Latanoprost 1-mal am Tag liegt die zusätzliche Drucksenkung bei 0,9–1,6 mm Hg.

In einer prospektiven Studie bei Patienten mit einer maximalen medikamentösen Therapie konnte nach 1 Jahr zu-

sätzlicher Anwendung mit Ripasudil eine additive Drucksenkung von 2,6 mm Hg erreicht werden.

Nebenwirkungen

Die Hauptnebenwirkung ist die konjunktivale Hyperämie, die auf eine Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur zurückzuführen ist. Sie tritt etwa 15 min nach der Anwendung auf und hält ca. 2 h an, wobei bei ca. 50 % der Anwender die konjunktivale Hyperämie bereits nach 60 min nicht mehr klinisch bedeutend ist. Sie kommt bei mehr als 65 % der Patienten vor, gefolgt von der Blepharitis bis 25 % und einer allergischen Konjunktivitis in 20 %, die oft erst nach 12 Wochen Therapie auftritt.

» Die Hauptnebenwirkung ist die konjunktivale Hyperämie

In Kombination mit Timolol 0,5 % liegt die konjunktivale Hyperämie bei 65 % und mit Latanoprost bei 56 %.

Bei den systemischen Nebenwirkungen zeigen sich bis auf allergische Reaktionen keine großen Auffälligkeiten. Als wichtiger Hinweis wurde nach 3 Monaten Therapie ein signifikanter Abfall des diastolischen Blutdruckes beobachtet [102], was im Falle von vorbestehenden niedrigen diastolischen Blutdruckwerten wenig wünschenswert ist.

Netarsudil (Übersicht in [100, 103–105])

Augendrucksenkung

Netarsudil 0,02 % ist ein mit Benzalkoniumchlorid 0,015 % konservierter Rho-Kinase-Hemmer mit einem pH-Wert von ungefähr 5. Über korneale Esterasen wird es in die aktive Form Netarsudil-M1 konvertiert. Netarsudil ist seit Dezember 2017 in den USA zugelassen nur für erwachsene Patienten mit einem Offenwinkelglaukom und bei Patienten mit einer okulären Hypertension, für Kinder gibt es keine Zulassung. Es wird 1-mal am Abend appliziert. Die drucksenkende Wirkung erfolgt nach 2 h und hält für 24 h an [106]. In der Monotherapie ist Netarsudil bei Augendruckwerten zwischen 22 und 36 mm Hg mit 5,7 mm Hg

Drucksenkung um 1 mmHg weniger effektiv als Latanoprost, bei Druckwerten ≤ 26 mmHg gleich effektiv wie Latanoprost. Im Vergleich zu Timolol 0,5 % 2-mal/Tag zeigte Netarsudil 0,02 % 1-mal/Tag nach 1 Jahr Therapie keine bessere Augendrucksenkung.

Nebenwirkungen

Auch bei Netarsudil ist die konjunktivale Hyperämie mit ca. 53–60,5 % die häufigste Nebenwirkung, gefolgt von subkonjunktivalen Hämorrhagien mit 19,5 % und einer Cornea verticillata mit 25,5 % [107]. Für die Cornea verticillata, die als eine Phospholipidose in kornealen Epithelzellen angesehen wird [108], wird eine Kontrastminderung diskutiert, die bei vorbestehenden glaukombedingten visuellen Störungen [109] im Alltag zu zusätzlichen Sehbeeinträchtigungen führen kann.

Systemische Nebenwirkungen konnten in den bisherigen klinischen Studien nicht nachgewiesen werden.

Kontraindikationen wurden bisher nicht beschrieben. Für die Anwendung während der Schwangerschaft und in der Stillzeit liegen keine Daten vor.

Fixe Kombination aus Netarsudil und Latanoprost (Übersicht in [100, 105, 110, 111])

Augendrucksenkung

Diese fixe Kombination aus Netarsudil 0,02 % und Latanoprost 0,005 % steht in den USA seit 2019 für Patienten mit einem Offenwinkelglaukom und einer okulären Hypertension zur Verfügung. Der pH-Wert liegt bei etwa 5. Sie wird 1-mal am Abend getropft und ist mit dem Konservierungsmittel Benzalkoniumchlorid 0,02 % konserviert. Die Drucksenkung beginnt nach 3–4 h, erreicht das Maximum nach 8–12 h und wirkt bis zu 24 h.

Sie hat eine stärkere Augendrucksenkung nach 12 Wochen Anwendung als die jeweiligen Einzelkomponenten mit zusätzlich 2,6 mm Hg gegenüber Netarsudil und 1,5 mm Hg gegenüber Latanoprost. Eine 40 %ige Augendrucksenkung im mittleren Tagesdruck liegt bei der Netarsudil/Latanoprost-Kombination (NLK) bei 30,9 % im Vergleich zu Netarsudil alleine mit 5,9 % und Latano-

Hier steht eine Anzeige.



prost mit 8,5%. Zusätzlich kann mit der NLK in deutlich mehr Fällen ein sehr niedriger Augendruck erreicht werden: Einen Zieldruckbereich unter 15 mm Hg erreichten in der NLK-Gruppe 32,3%, während dieser in der Netarsudil-Gruppe nur in 10,8% und in der Latanoprost-Gruppe in 11,8% erreicht wurde.

Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen sind eine konjunktivale Hyperämie mit 59%, gefolgt von Schmerzen beim Eintropfen mit 20%, eine Cornea verticillata in 15,4% und konjunktivale Hämorrhagien in 10,8%. Hinzu kommen die Latanoprost-typischen Nebenwirkungen wie Wimpernwachstum, permanente Irispigmentierung und Pigmentierung der Lider.

Lokale und systemische Kontraindikationen werden nicht angegeben.

Interaktion von systemischen Therapien mit der Rho-Kinase

Statine

Statine sind die am häufigsten eingesetzten Cholesterinsenker. Pharmakologisch gesehen sind Statine Arzneistoffe aus der Substanzklasse der HMG-CoA-Reduktase(3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase)-Inhibitoren. Das bedeutet, dass sie eine kompetitive Hemmung der HMG-CoA-Reduktase bewirken, wodurch die Bildung von L-Mevalonat verhindert wird, ein essenzieller Bestandsstoff der Cholesterinsynthese. Bedeutsam sind v. a. die pleiotropen Wirkungen der Statine. Sie sind unabhängig vom Hauptwirkungsmechanismus, auch zum Teil über eine Hemmung des Transkriptionsfaktors NF- κ B endothelprotektiv, immunmodulierend und entzündungshemmend [112]. Auf der anderen Seite wird durch die Unterbrechung der Cholesterinsynthese auch die Produktion kleiner G-Proteine unterbrochen, wie z. B. auch die der Rho-Kinase [113]. Experimentell konnte unter Statinanwendung im Trabekelwerk die Rho-Kinase signifikant verringert werden, was zur Veränderung der Zellform und Umorganisation im Zytoskelett führte. Hierbei kam es

in Organkulturen zu einer um 110% verbesserten Abflussleistung im Trabekelwerk [114]. Zudem wurde gezeigt, dass die durch den Wachstumsfaktor TGF- β ausgelösten Reaktionen durch Statine deutlich reduziert wurden [115]. Auf der anderen Seite hatten Statine einen positiven Einfluss auf die retinale Perfusion, indem sie den retinalen Blutfluss verbesserten [116].

» Bedeutsam sind v. a. die pleiotropen Wirkungen der Statine

Somit agieren die Statine wie Rho-Kinase-Hemmer. Da in 30% bei POWG-Patienten eine Fettstoffwechselstörung vorliegt [117] und Statine die am häufigsten verordneten Cholesterinsynthesehemmer sind, liegt die Vermutung nahe, dass sie eine kompetitive Therapie zu den lokalen Rho-Kinase-Hemmern darstellen. Zumindest in zukünftigen Studien sollte diesem Zusammenhang mehr Beachtung geschenkt werden, zumal die relative geringe Drucksenkung der Rho-Kinase-Hemmer zumindest bei einem nicht unerheblichen Anteil der POWG-Patienten damit erklärt werden könnte.

Schlussfolgerung

Mit den beiden Rho-Kinase-Hemmern Ripasudil und Netarsudil stehen 2 neue Substanzen zur Verfügung, die durch die Hemmung der Rho-Kinase neue biochemische Türen öffnen. Dadurch wird der Fokus bei der Bewertung dieser neuen Substanzklasse nicht nur auf deren augeninnendrucksenkendes Potenzial reduziert, sondern es werden bereits zu Beginn der Neueinführung zahlreiche pleiotrope Effekte beschrieben. Diese sind zwar auch schon für die anderen Antiglaukomatosa bekannt [8], sie werden aber im Allgemeinen nur wenig thematisiert. Da v. a. das POWG eine neurodegenerative Erkrankung darstellt, werden diese zusätzlichen Wirkungen im therapeutischen Gesamtkonzept aber immer wichtiger. Insofern sind die durchblutungsfördernden, neuroprotektiven und antiinflammatorischen Wirkungen

der Rho-Kinase-Hemmer sinnvoll und erforderlich für eine moderne Glaukomtherapie. Allerdings sind sie bisher nur in Zellkulturen oder in Tierversuchen nachgewiesen worden, sodass deren Übertragbarkeit auf den Menschen erst noch gezeigt werden muss. Zum Beispiel könnte mit der gleichzeitigen Hemmung des Norepinephrintransporters bei Netarsudil durch die Verminderung des episkleralen Venendruckes eine günstige Wirkung auf den nächtlichen Augeninnendruck erreicht werden. Diese theoretische Überlegung sollte in weiteren Studien klinisch an POWG-Patienten abgeklärt werden. Zudem bleibt abzuwarten, wie sehr sie unter klinischen Bedingungen neuroprotektiv/neuroregenerativ wirken.

Das augendrucksenkende Potenzial der Rho-Kinase-Hemmer Ripasudil und Netarsudil ist als Einzelsubstanz nicht besser als das von Latanoprost und Timolol 0,5%. Am interessantesten ist die gleichzeitige Gabe von Netarsudil und Latanoprost als Kombinationspräparat. Es ist den einzelnen Substanzen in der drucksenkenden Wirkung überlegen und erreicht in ca. 30% einen Zieldruck unter 15 mm Hg nach 3 Monaten Anwendung. Allerdings müssen Studien mit 1 bis 2 Jahren Untersuchungszeit zeigen, ob diese Drucksenkung stabil gehalten werden kann.

» Am interessantesten ist die gleichzeitige Gabe von Netarsudil und Latanoprost als Kombinationspräparat

Das Hauptproblem der Rho-Kinase-Hemmer ist ihr ausgeprägtes Nebenwirkungsspektrum. Wenn auch in den klinischen Studien betont wird, dass die konjunktivale Hyperämie nur zeitlich begrenzt auftritt und nicht sehr stark ausgeprägt ist, ist sie doch eine der Hauptursachen für Therapieabbrüche und nimmt in der ROCKET-2-Studie sogar während der Studie zu [107]. Zudem ist den Einzelstoffen wie auch der Kombination gemeinsam, dass sie alle nicht unkonserviert zur Verfügung stehen. Bei dem heute verfügbaren Wissen

über die erheblichen negativen Folgen von Benzalkoniumchlorid auf der Augenoberfläche und das Auslösen einer Meibom-Drüsen-Dysfunktion ist dies bei der Neueinführung von neuen antiglaukomatösen Augentropfen ungünstig und entspricht nicht dem Zeitgeist einer modernen Glaukomtherapie. Inwieweit dann die positiven Wirkungen auf die Wundheilung unter diesen klinischen Bedingungen gelingen, müssen zukünftige Studien an Patienten zeigen.

Zudem sind die Wechselwirkungen mit den verschiedenen anderen antiglaukomatösen Wirkstoffgruppen außer den Betablockern und dem Latanoprost als Vertreter der Prostaglandinanaloga noch weitgehend unbekannt. Auch die möglichen Wechselwirkungen mit Systemtherapien sind noch wenig untersucht, und die Interaktion mit den Statinen bedarf einer weiteren Abklärung.

Insofern sind noch viele Fragen offen, die in Zukunft geklärt werden müssen. Dennoch sind die Rho-Kinase-Hemmer eine interessante Neueinführung für die Glaukomtherapie, da jede neue drucksenkende Therapie eine zusätzliche Chance darstellt, das individuell festgelegte Zieldruckniveau bei einem Glaukompatienten mit einer lokalen Therapie zu erreichen.

Fazit für die Praxis

- Die Rho-Kinase-Hemmer Ripasudil und Netarsudil haben eine augeninnendrucksenkende Wirksamkeit im Bereich des Betablockers Timolol und des Prostaglandinanalogs Latanoprost.
- In der fixen Kombination Netarsudil/Latanoprost ist die Augeninnendrucksenkung stärker als die der Einzelkomponenten und erreicht in 32 % einen Zieldruck von 14 mm Hg.
- Die konjunktivale Hyperämie mit 53–65 % ist die häufigste lokale Nebenwirkung.
- Systemische Nebenwirkungen sind sehr selten, und Kontraindikationen liegen bisher nicht vor.
- Viele der mit den Rho-Kinase-Hemmern assoziierten pleiotropen Effekte sind bisher nur experimentell gefun-

den worden und bedürfen in Zukunft ihrer klinischen Bestätigung.

- Es besteht mit den Rho-Kinase-Hemmern ein evtl. kompetitiver Effekt mit der Rho-Kinase-Hemmung durch die Statine, die am häufigsten verordneten Cholesterinsynthesehemmer. Zukünftige Studien sollten diesem Zusammenhang mehr Beachtung schenken.

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. C. Erb
Augenklinik am Wittenbergplatz
Kleiststr. 23–26, 10787 Berlin,
Deutschland
erb.glaukom@gmail.com

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. C. Erb erhält Vortragshonorare sowie Reisekostenerstattungen von den Firmen Allergan, Aerie, Bausch & Lomb, Bayer, Glaukos, Novartis, OmniVision, Thea, Santen, Haag-Streit, VISUfarma, Zeiss. K. Konieczka gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Wey S, Amanullah S, Spaeth GL et al (2019) Is primary open-angle glaucoma an ocular manifestation of systemic disease? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 257:665–673
2. Gupta N, Ang LC, Noël de Tilly L et al (2006) Human glaucoma and neural degeneration in intracranial optic nerve, lateral geniculate nucleus, and visual cortex. *Br J Ophthalmol* 90:674–678
3. Michelson G, Wärntges S, Engelhorn T et al (2012) Integrität/Demyelinisierung der Radiatio optica, Morphologie der Papille und Kontrastsensitivität bei Glaukompatienten. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 229:143–148
4. Nuzzi R, Dallorto L, Rolle T (2018) Changes of visual pathway and brain connectivity in glaucoma: a systematic review. *Front Neurosci* 12:363. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00363>
5. Maier PC et al (2005) Treatment of ocular hypertension and open angle glaucoma: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 331(7509):134
6. Flammer J, Orgül S, Costa VP, Orzalesi N, Kriegstein GK, Serra LM, Renard JP, Stefánsson E (2002) The impact of ocular blood flow in glaucoma. *Prog Retin Eye Res* 21(4):359–393. [https://doi.org/10.1016/s1350-9462\(02\)00008-3](https://doi.org/10.1016/s1350-9462(02)00008-3) (PMID: 12150988)
7. Leske MC, Heijl A, Hyman L, Bengtsson B, Dong L, Yang Z, Yang (2007) Predictors of long-term progression in the early manifest glaucoma trial.

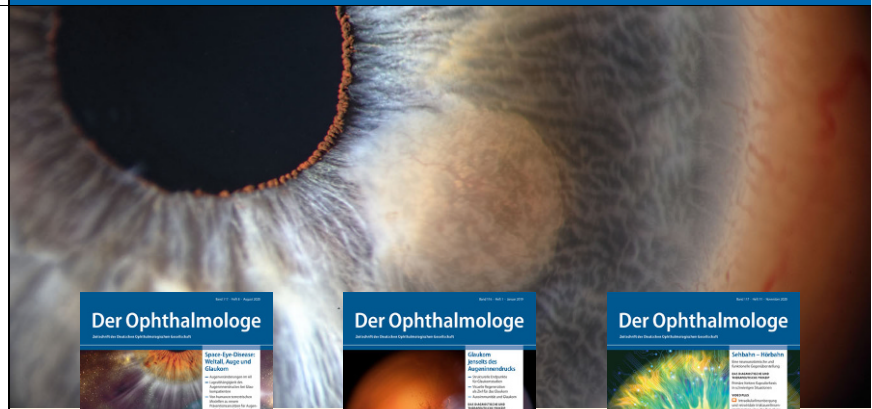
8. Erb C (2013) Pleiotrope Effekte in der lokalen medikamentösen Glaukomtherapie. *Klin Monbl Augenheilkd* 230(2):141–145. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1328164> (PMID: 23430678)
9. CRSTEurope (2018) Rho-kinase inhibitor accepted for regulatory review in Europe. *Cataract and Refractive Surgery Today*, Bd. 11/12, S 12
10. Coca-Prados M, Escibano J (2007) New perspectives in aqueous humor secretion and in glaucoma: the ciliary body as a multifunctional neuroendocrine gland. *Prog Retin Eye Res* 26(3):239–262. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2007.01.002>
11. Carreon T, van der Merwe E, Fellman RL, Johnstone M, Bhattacharya SK (2017) Aqueous outflow—A continuum from trabecular meshwork to episcleral veins. *Prog Retin Eye Res* 57:108–133
12. Costagliola C, dell’Omo R, Agnifili L, Bartollino S, Fea AM, Uva MG, Zeppa L, Mastropasqua L (2020) How many aqueous humor outflow pathways are there? *Surv Ophthalmol* 65(2):144–170. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2019.10.002> (PMID: 31622628)
13. Jünemann A, Hohberger B, Rech J et al (2018) Agonistic autoantibodies to the β 2-Adrenergic receptor involved in the pathogenesis of open-angle glaucoma. *Front Immunol* 9:145. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00145>
14. Hohberger B, Kunze R, Wallukat G et al (2019) Autoantibodies activating the β 2-adrenergic receptor characterize patients with primary and secondary glaucoma. *Front Immunol* 10:2112. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02112>
15. Larsson L, Rettig ES, Brubaker RF (1995) Aqueous flow in open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 113:283–286
16. Tripathi RC, Li J, Chan WF et al (1994) Aqueous humor in glaucomatous eyes contains an increased level of TGF- β 2. *Exp Eye Res* 59:723–727
17. Gugleta K (2018) Significance of endothelin-1 in glaucoma—A short overview. *Klin Monbl Augenheilkd* 235(2):140–145
18. Fuchshofer R, Birke M, Welge-Lüssen U et al (2005) Transforming growth factor- β 2 modulated extracellular matrix component expression in cultured human optic nerve head astrocytes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 46:568–578
19. Gottanka J, Chan D, Eichhorn M et al (2004) Effects of TGF- β 2 in perfused human eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 45:153–158
20. Fuchshofer R (2011) Pathogenic role of transforming growth factor- β 2 in glaucomatous damage to the optic nerve head. *Exp Eye Res* 93:165–169
21. O’Reilly S, Pollock N, Currie L et al (2011) Inducers of cross-linked actin networks in trabecular meshwork cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52:7316–7324
22. Yao K, Tan J, Gu WZ et al (2007) Reactive oxygen species mediates the apoptosis induced by transforming growth factor beta(2) in human lens epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 354:278–283
23. Zhong Y, Leung CK, Pang CP (2007) Glial cells and glaucomatous neuropathy. *Chin Med J* 120:326–335
24. Hammond TR, Marsh SE, Stevens B (2019) Immune signaling in neurodegeneration. *Immunity* 50:955–974
25. D’Orléans-Juste P, Akide Ndunge OB, Desbiens L, Tanowitz HB, Desruisseaux MS (2019) Endothelins in inflammatory neurological diseases. *Pharmacol Ther* 194:145–160

26. Li S, Zhang A, Cao W, Sun X (2016) Elevated plasma endothelin-1 levels in normal tension glaucoma and primary open-angle glaucoma: a meta-analysis. *J Ophthalmol* 2016:2678017
27. Amin E, Dubey BN, Zhang SC, Gremer L, Dvorsky R, Moll JM, Taha MS, Nagel-Steger L, Piekorz RP, Somlyo AV, Ahmadian MR (2013) Rho-kinase: regulation, (dys)function, and inhibition. *Biol Chem* 394(11):1399–1410
28. Rikitake Y, Liao JK (2005) Rho GTPases, statins, and nitric oxide. *Circ Res* 97(12):1232–1235
29. Zhou Q, Liao JK (2009) Rho kinase: an important mediator of atherosclerosis and vascular disease. *Curr Pharm Des* 15(27):3108–3115
30. Møller LLV, Klip A, Sylow L (2019) Rho GTPases-emerging regulators of glucose homeostasis and metabolic health. *Cells* 8(5):E434. <https://doi.org/10.3390/cells8050434>
31. Furukawa N, Ongusaha P, Jahng WJ, Araki K, Choi CS, Kim HJ, Lee YH, Kaibuchi K, Kahn BB, Masuzaki H et al (2005) Role of Rho-kinase in regulation of insulin action and glucose homeostasis. *Cell Metab* 2:119–129
32. Amin F, Ahmed A, Feroz A, Khaki PSS, Khan MS, Tabrez S, Zaidi SK, Abdulaal WH, Shamsi A, Khan W, Bano B (2019) An update on the association of protein kinases with cardiovascular diseases. *Curr Pharm Des* 25(2):174–183
33. Loirand G, Pacaud P (2014) Involvement of Rho GTPases and their regulators in the pathogenesis of hypertension. *Small GTPases* 5(4):1–10
34. Lai AY, McLaurin J (2018) Rho-associated protein kinases as therapeutic targets for both vascular and parenchymal pathologies in Alzheimer's disease. *J Neurochem* 144(5):659–668
35. Labandeira-García JL, Rodríguez-Perez AI, Villar-Cheda B, Borrajo A, Dominguez-Mejide A, Guerra MJ (2015) Rho kinase and dopaminergic degeneration: a promising therapeutic target for Parkinson's disease. *Neuroscientist* 21:616–629
36. Nakazawa T (2016) Ocular blood flow and influencing factors for glaucoma. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 5(1):38–44
37. Gauthier AC, Liu J (2016) Neurodegeneration and neuroprotection in glaucoma. *Yale J Biol Med* 89(1):73–79 (eCollection 2016)
38. Benoist d'Azy C, Pereira B, Chiambaretta F, Dutheil F (2016) Oxidative and anti-oxidative stress markers in chronic glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 11(12):e166915. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166915> (eCollection 2016)
39. Khawaja AP, Cooke Bailey JN, Kang JH et al (2016) Assessing the association of mitochondrial genetic variation with primary open-angle glaucoma using gene-set analyses. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 57:5046–5052
40. Abu-Amero KK, Kondkar AA, Chalam KV (2016) Mitochondrial aberrations and ophthalmic diseases. *J Transl Sci* 3:1–11
41. Knock GA, Ward JP (2011) Redox regulation of protein kinases as a modulator of vascular function. *Antioxid Redox Signal* 15(6):1531–1547
42. Torrejon KY, Papke EL, Halman JR, Bergkvist M, Danias J, Sharfstein ST, Xie Y (2016) TGFβ2-induced outflow alterations in a bioengineered trabecular meshwork are offset by a rho-associated kinase inhibitor. *Sci Rep* 7(6):38319. <https://doi.org/10.1038/srep38319>
43. Houde M, Desbiens L, D'Orléans-Juste P (2016) Endothelin-1: biosynthesis, signaling and vasoreactivity. *Adv Pharmacol* 77:143–175. <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2016.05.002>
44. Wiederholt M, Thieme H, Stumpf F (2000) The regulation of trabecular meshwork and ciliary muscle contractility. *Prog Retin Eye Res* 19:271–295
45. Tamm ER, Braunger BM, Fuchshofer R (2015) Intraocular pressure and the mechanisms involved in resistance of the aqueous humor flow in the trabecular meshwork outflow pathways. *Prog Mol Biol Transl Sci* 134:301–314
46. Fuchshofer R, Tamm ER (2012) The role of TGF-β in the pathogenesis of primary open-angle glaucoma. *Cell Tissue Res* 347:279–290
47. Sacca SC, Pascotto A, Camicione P, Capris P, Zocetti A (2005) Oxidative DNA damage in the human trabecular meshwork: clinical correlation in patients with primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 123(4):458–463
48. Rao PV, Deng PF, Kumar J, Epstein DL (2001) Modulation of aqueous humor outflow facility by the Rho kinase-specific inhibitor Y-27632. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 42(5):1029–1037
49. Pattabiraman PP, Rao PV (2010) Mechanistic basis of Rho GTPase-induced extracellular matrix synthesis in trabecular meshwork cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 298(3):C749–63
50. Babizhayev MA, Brodskaya MW (1989) Fibronectin detection in drainage outflow system of human eyes in ageing and progression of open-angle glaucoma. *Mech Ageing Dev* 47:145–157
51. Lutjen-Drecoll E, Futa R, Rohen JW (1981) Ultrastructural studies on tangential sections of the trabecular meshwork in normal and glaucomatous eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 21:563–573
52. Rao PV, Pattabiraman PP, Kocpzyński C (2017) Role of the rho GTPase/rho kinase signaling pathway in pathogenesis and treatment of glaucoma: bench to bedside research. *Exp Eye Res* 158:23–32
53. Thieme H, Nuskovski M, Nass JU, Pleyer U, Strauss O, Wiederholt M (2000) Mediation of calcium-independent contraction in trabecular meshwork through protein kinase C and rho-A. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41(13):4240–4246 (PMID: 11095621)
54. Pattabiraman PP, Maddala R, Rao PV (2014) Regulation of plasticity and fibrogenic activity of trabecular meshwork cells by Rho GTPase signaling. *J Cell Physiol* 229:927–942
55. Fujimoto T, Inoue T, Ohira S, Awai-Kasaoka N, Kameda T, Inoue-Mochita M, Tanihara H (2017) Inhibition of rho kinase induces antioxidative molecules and suppresses reactive oxidative species in trabecular meshwork cells. *J Ophthalmol* 2017:7598140. <https://doi.org/10.1155/2017/7598140> (PMID: 28804648; PMID: PMC5540245)
56. Rao PV, Deng PF, Kumar J, Epstein DL (2001) Modulation of aqueous humor outflow facility by the Rho kinase-specific inhibitor Y-27632. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 42(5):1029–1037
57. Kaneko Y, Ohta M, Inoue T, Mizuno K, Isobe T, Tanabe S, Tanihara H (2016) Effects of K-115 (Ripasudil), a novel ROCK inhibitor, on trabecular meshwork and Schlemm's canal endothelial cells. *Sci Rep* 6:19640
58. Kiel JW, Kocpzyński CC (2015) Effect of AR-13324 on episcleral venous pressure in Dutch belted rabbits. *J Ocul Pharmacol Ther* 31(3):146–151. <https://doi.org/10.1089/jop.2014.0146>
59. Kazemi A, McLaren JW, Kocpzyński CC, Heah TG, Novack GD, Sit AJ (2018) The effects of Netarsudil ophthalmic solution on aqueous humor dynamics in a randomized study in humans. *J Ocul Pharmacol Ther* 34(5):380–386. <https://doi.org/10.1089/jop.2017.0138>
60. Sturdivant JM, Royalty SM, Lin CW et al (2016) Discovery of the ROCK inhibitor netarsudil for the treatment of open-angle glaucoma. *Bioorg Med Chem Lett* 26(10):2475–2480. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2016.03.104>
61. Wang RF, Williamson JE, Kocpzyński C, Serle JB (2015) Effect of 0.04% AR-13324, a ROCK, and norepinephrine transporter inhibitor, on aqueous humor dynamics in normotensive monkey eyes. *J Glaucoma* 24(1):51–54. <https://doi.org/10.1097/IJG.0b013e3182952213>
62. Li G, Mukherjee D, Navarro I et al (2016) Visualization of conventional outflow tissue responses to netarsudil in living mouse eyes. *Eur J Pharmacol* 787:20–31. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2016.04.002>
63. Chen S, Waxman S, Wang C, Atta S, Loewen R, Loewen NA (2020) Dose-dependent effects of netarsudil, a rho-kinase inhibitor, on the distal outflow tract. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 258(6):1211–1216. <https://doi.org/10.1007/s00417-020-04691-y> (PMID: 32372330; PMID: PMC7237522)
64. Gauthier AC, Liu J (2016) Neurodegeneration and neuroprotection in glaucoma. *Yale J Biol Med* 89(1):73–79
65. Mélik Parsadaniantz S, Réaux-le Goazigo A, Sapienza A, Habas C, Baudouin C (2020) Glaucoma: a degenerative optic neuropathy related to neuroinflammation? *Cells* 9(3):535. <https://doi.org/10.3390/cells9030535>
66. Koch JC, Tatenhorst L, Roser AE, Saal KA, Tönges L, Lingor P (2018) ROCK inhibition in models of neurodegeneration and its potential for clinical translation. *Pharmacol Ther* 189:1–21. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.03.008>
67. Kitaoka Y, Kitaoka Y, Kumai T et al (2004) Involvement of RhoA and possible neuroprotective effect of fasudil, a Rho kinase inhibitor, in NMDA-induced neurotoxicity in the rat retina. *Brain Res* 1018(1):111–118
68. Goldhagen B, Proia AD, Epstein DL, Rao PV (2012) Elevated levels of rhoA in the optic nerve head of human eyes with glaucoma. *J Glaucoma* 21(8):530–538. <https://doi.org/10.1097/IJG.0b013e318241b83c>
69. Yamamoto K, Maruyama K, Himori N et al (2014) The novel Rho kinase (ROCK) inhibitor K-115: a new candidate drug for neuroprotective treatment in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 55(11):7126–7136. <https://doi.org/10.1167/iov.13-13842>
70. Shaw PX, Sang A, Wang Y et al (2017) Topical administration of a Rock/Net inhibitor promotes retinal ganglion cell survival and axon regeneration after optic nerve injury. *Exp Eye Res* 158:33–42. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2016.07.006>
71. Fujita Y, Yamashita T (2014) Axon growth inhibition by RhoA/ROCK in the central nervous system. *Front Neurosci* 8:338. <https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00338>
72. Ellezam B, Dobreuil C, Winton M et al (2002) Inactivation of intracellular Rho to stimulate axon growth and regeneration. *Prog Brain Res* 137:371–380. [https://doi.org/10.1016/s0096-6123\(02\)37028-6](https://doi.org/10.1016/s0096-6123(02)37028-6)
73. Shaw PX, Sang A, Wang Y et al (2017) Topical administration of a rock/net inhibitor promotes retinal ganglion cell survival and axon regeneration after optic nerve injury. *Exp Eye Res* 158:33–42. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2016.07.006>
74. Ichikawa M, Yoshida J, Saito K, Sagawa H, Tokita Y, Watanabe M (2008) Differential effects of two ROCK inhibitors, fasudil and Y-27632, on optic nerve

- regeneration in adult cats. *Brain Res* 1201:23–33. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2008.01.063>
75. Townes-Anderson E, Wang J, Halász É et al (2017) Fasudil, a clinically used ROCK inhibitor, stabilizes Rod photoreceptor synapses after retinal detachment. *Transl Vis Sci Technol* 6(3):22. <https://doi.org/10.1167/tvst.6.3.22>
 76. Grieshaber MC, Mozaffarieh M, Flammer J (2007) What is the link between vascular dysregulation and glaucoma? *Surv Ophthalmol* 52(Suppl 2):S144–S154. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2007.08.010>
 77. Strassheim D, Gerasimovskaya E, Irwin D, Dempsey EC, Stenmark K, Karoor V (2019) RhoGTPase in vascular disease. *Cells* 8(6):551. <https://doi.org/10.3390/cells8060551>
 78. Hein TW, Rosa RH Jr, Yuan Z, Roberts E, Kuo L (2010) Divergent roles of nitric oxide and rho kinase in vasomotor regulation of human retinal arterioles. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 51(3):1583–1590. <https://doi.org/10.1167/iovs.09-4391> (PMID: 19850828; PMCID: PMC2868420)
 79. Tokushige H, Waki M, Takayama Y, Tanihara H (2011) Effects of Y-39983, a selective Rho-associated protein kinase inhibitor, on blood flow in optic nerve head in rabbits and axonal regeneration of retinal ganglion cells in rats. *Curr Eye Res* 36(10):964–970. <https://doi.org/10.3109/02713683.2011.599106>
 80. Wada Y, Higashide T, Nagata A, Sugiyama K (2019) Effects of ripasudil, a rho kinase inhibitor, on blood flow in the optic nerve head of normal rats. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 257(2):303–311
 81. Ohta Y, Takaseki S, Yoshitomi T (2017) Effects of ripasudil hydrochloride hydrate (K-115), a rho-kinase inhibitor, on ocular blood flow and ciliary artery smooth muscle contraction in rabbits. *Jpn J Ophthalmol* 61(5):423–432. <https://doi.org/10.1007/s10384-017-0524-y>
 82. Potts LB, Ren Y, Lu G et al (2012) Constriction of retinal arterioles to endothelin-1: requisite role of rho kinase independent of protein kinase C and L-type calcium channels. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 53(6):2904–2912. <https://doi.org/10.1167/iovs.12-9542>
 83. Chihara E, Dimitrova G, Chihara T (2018) Increase in the OCT angiographic peripapillary vessel density by ROCK inhibitor ripasudil instillation: a comparison with brimonidine. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 256(7):1257–1264. <https://doi.org/10.1007/s00417-018-3945-5> (PMID: 29520478; PMCID: PMC6006239)
 84. Hopkins AA, Murphy R, Irnaten M, Wallace DM, Quill B, O'Brien C (2020) The role of lamina cribrosa tissue stiffness and fibrosis as fundamental biomechanical drivers of pathological glaucomatous cupping. *Am J Physiol Cell Physiol*. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00054.2020>
 85. Downs JC, Girkin CA (2017) Lamina cribrosa in glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* 28(2):113–119. <https://doi.org/10.1097/ICU.0000000000000354>
 86. Pitha I, Oglesby E, Chow A, Kimball E, Pease ME, Schaub J, Quigley H (2018) Rho-kinase inhibition reduces myofibroblast differentiation and proliferation of scleral fibroblasts induced by transforming growth factor β and experimental glaucoma. *Transl Vis Sci Technol* 7(6):6. <https://doi.org/10.1167/tvst.7.6.6> (PMID: 30479877; PMCID: PMC6238981)
 87. Erb C, Gast U, Schremmer D (2008) German register for glaucoma patients with dry eye. I. Basic outcome with respect to dry eye. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 246(11):1593–1601. <https://doi.org/10.1007/s00417-008-0881-9> (PMID: 18648841)
 88. Baudouin C, Pisella PJ, Fillacier K, Goldschild M, Becquet F, De Saint Jean M, Béchetoille A (1999) Ocular surface inflammatory changes induced by topical antiglaucoma drugs: human and animal studies. *Ophthalmology* 106(3):556–563. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(99\)90116-1](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(99)90116-1) (PMID: 10080214)
 89. Lan W, Petznick A, Heryati S, Rifada M, Tong L (2012) Nuclear factor- κ B: central regulator in ocular surface inflammation and diseases. *Ocul Surf* 10(3):137–148. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2012.04.001> (PMID: 22814642)
 90. Baudouin C, Labbé A, Liang H, Pauly A, Brignole-Baudouin F (2010) Preservatives in eyedrops: the good, the bad and the ugly. *Prog Retin Eye Res* 29(4):312–334. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2010.03.001> (PMID: 20302969)
 91. Tiedemann D, Mouhammad ZA, Utheim TP, Dartt DA, Heegaard S, Petrovski G, Kolko M (2019) Conjunctival goblet cells, the overlooked cells in glaucoma treatment. *J Glaucoma* 28(4):325–333. <https://doi.org/10.1097/JG.0000000000001168> (PMID: 30585937)
 92. Trelford CB, Denstedt JT, Armstrong JJ, Hutnik CML (2020) The pro-fibrotic behavior of human tenon's capsule fibroblasts in medically treated glaucoma patients. *Clin Ophthalmol* 14:1391–1402. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S245915> (PMID: 32546947; PMCID: PMC7250314)
 93. Cordeiro MF (2003) Role of transforming growth factor beta in conjunctival scarring. *Clin Sci (Lond)* 104(2):181–187. <https://doi.org/10.1042/CS20020150> (Erratum in: *Clin Sci (Lond)* 2003; 105(6):723. PMID: 12546640)
 94. Kaštelan S, Tomić M, Metež Soldo K, Salopek-Rabatić J (2013) How ocular surface disease impacts the glaucoma treatment outcome. *Biomed Res Int* 2013:696328. <https://doi.org/10.1155/2013/696328> (PMID: 24224176; PMCID: PMC3809958)
 95. Yamanaka O, Kitano-Izutani A, Tomoyose K, Reinach PS (2015) Pathobiology of wound healing after glaucoma filtration surgery. *BMC Ophthalmol* 15(Suppl 1):157. <https://doi.org/10.1186/s12886-015-0134-8> (PMID: 26818010; PMCID: PMC4895697)
 96. Yamada H, Yoneda M, Inaguma S, Goshio M, Murasawa Y, Isogai Z, Zako M (2017) A rho-associated kinase inhibitor protects permeability in a cell culture model of ocular disease, and reduces aqueous flare in anterior uveitis. *J Ocul Pharmacol Ther* 33(3):176–185. <https://doi.org/10.1089/jop.2016.0085> (PMID: 28157424)
 97. Futakuchi A, Inoue T, Fujimoto T, Inoue-Mochita M, Kawai M, Tanihara H (2016) The effects of ripasudil (K-115), a rho kinase inhibitor, on activation of human conjunctival fibroblasts. *Exp Eye Res* 149:107–115. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2016.07.001> (PMID: 27394186)
 98. Ibrahim DG, Ko JA, Iwata W, Okumichi H, Kiuchi Y (2019) An in vitro study of scarring formation mediated by human tenon fibroblasts: effect of Y-27632, a rho kinase inhibitor. *Cell Biochem Funct* 37(2):113–124. <https://doi.org/10.1002/cbf.3382> (PMID: 30773659; PMCID: PMC6646872)
 99. Van de Velde S, Van Bergen T, Vandewalle E, Kindt N, Castermans K, Moons L, Stalmans I (2015) Rho kinase inhibitor AMA0526 improves surgical outcome in a rabbit model of glaucoma filtration surgery. *Prog Brain Res* 220:283–297. <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2015.04.014> (PMID: 26497796)
 100. Tanna AP, Johnson M (2018) Rho kinase inhibitors as a novel treatment for glaucoma and ocular hypertension. *Ophthalmology* 125(11):1741–1756. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2018.04.040> (PMID: 30007591; PMCID: PMC6188806)
 101. Kusuha S, Nakamura M (2020) Ripasudil hydrochloride hydrate in the treatment of glaucoma: safety, efficacy, and patient selection. *Clin Ophthalmol* 14(6):1229–1236. <https://doi.org/10.2147/OPHT.S216907> (PMID: 32440089; PMCID: PMC7212985)
 102. Inoue K, Ishida K, Tomita G (2018) Effectiveness and safety of switching from prostaglandin analog monotherapy to prostaglandin/timolol fixed combination therapy or adding ripasudil. *Jpn J Ophthalmol* 62(4):508–516. <https://doi.org/10.1007/s10384-018-0599-0> (PMID: 29797109)
 103. Dasso L, Al-Khaled T, Sonty S, Aref AA (2018) Profile of netarsudil ophthalmic solution and its potential in the treatment of open-angle glaucoma: evidence to date. *Clin Ophthalmol* 12:1939–1944. <https://doi.org/10.2147/OPHT.S154001> (PMID: 30323550; PMCID: PMC6177382)
 104. Produktinformation zu Rhopressa. <https://rhopressa.com/hcp/assets/pdf/RHOPRESSA-Prescribing-Information.pdf>. Zugriffen: 27. Sept. 2020
 105. Mehran NA, Sinha S, Razeghinejad R (2020) New glaucoma medications: latanoprostene bunod, netarsudil, and fixed combination netarsudil-latanoprost. *Eye (Lond)* 34(1):72–88. <https://doi.org/10.1038/s41433-019-0671-0> (PMID: 31695162; PMCID: PMC7002400)
 106. Sturdivant JM, Royalty SM, Lin CW, Moore LA, Yingling JD, Laethem CL, Sherman B, Heintzelman GR, Kopczyński CC, deLong MA (2016) Discovery of the ROCK inhibitor netarsudil for the treatment of open-angle glaucoma. *Bioorg Med Chem Lett* 26(10):2475–2480. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2016.03.104> (PMID: 27072905)
 107. Kahook MY, Serle JB, Mah FS, Kim T, Raizman MB, Heah T, Ramirez-Davis N, Kopczyński CC, Usner DW, Novack GD, ROCKET-2 Study Group (2019) Long-term safety and ocular hypotensive efficacy evaluation of netarsudil ophthalmic solution: rho kinase elevated IOP treatment trial (ROCKET-2). *Am J Ophthalmol* 200:130–137. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2019.01.003> (PMID: 30653957)
 108. Hollander DA, Aldave AJ (2004) Drug-induced corneal complications. *Curr Opin Ophthalmol* 15(6):541–548. <https://doi.org/10.1097/01.icu.0000143688.45232.15> (PMID: 15523201)
 109. Erb C (2015) Funktionelle Störungen im zeitlichen Verlauf der Glaukomerkrankung. *Ophthalmologie* 112:402–409
 110. Produktinformation zu Rocklatan. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/208259s000lbl.pdf. Zugriffen: 20. Okt. 2020
 111. Asrani S, Bacharach J, Holland E, McKee H, Sheng H, Lewis RA, Kopczyński CC, Heah T (2020) Fixed-dose combination of netarsudil and latanoprost in ocular hypertension and open-angle glaucoma: pooled efficacy/safety analysis of phase 3 MERCURY-1 and -2. *Adv Ther* 37(4):1620–1631. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01277-2> (PMID: 32166538; PMCID: PMC7140751)
 112. Shahbaz SK, Sadeghi M, Koushki K et al (2019) Regulatory T cells: possible mediators for the anti-inflammatory action of statins. *Pharmacol Res* 149:104469. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104469>
 113. Cai A, Zhou Y, Li L (2015) Rho-GTPase and atherosclerosis: pleiotropic effects of statins. *J Am Heart Assoc* 4(7):e2113. <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002113> (PMID: 26124206; PMCID: PMC4608090)

In eigener Sache

114. Song J, Deng PF, Stinnett SS, Epstein DL, Rao PV (2005) Effects of cholesterol-lowering statins on the aqueous humor outflow pathway. Invest Ophthalmol Vis Sci 46(7):2424–2432. <https://doi.org/10.1167/iovs.04-0776> (PMID: 15980231)
115. Villarreal G Jr., Chatterjee A, Oh SS et al (2014) Pharmacological regulation of SPARC by lovastatin in human trabecular meshwork cells. Invest Ophthalmol Vis Sci 55:1657–1665
116. Nagaoka T, Takahashi A, Sato E et al (2006) Effect of systemic administration of imvastatin on retinal circulation. Arch Ophthalmol 124:665–670
117. Lin HC et al (2010) Comparison of comorbid conditions between open-angle glaucoma patients and a control cohort: a casecontrol study. Ophthalmology 117:2088–2095



Leitthemenübersicht von *Der Ophthalmologie*

***Der Ophthalmologie* bietet Ihnen jeden Monat umfassende und aktuelle Beiträge zu interessanten Themenschwerpunkten aus allen Bereichen der Augenheilkunde.**

Rückblick – 2020

- 01/20** Originalien
- 02/20** Periokuläres Basalzellkarzinom
- 03/20** Maximalinvasive Vorderabschnittschirurgie im Kindesalter
- 04/20** Qualitätssicherung bei der IVOM
- 05/20** Der Femtosekundenlaser in der Kataraktchirurgie
- 06/20** Personalisierte Medizin in der Behandlung von Augentumoren
- 07/20** SARS-CoV-2-Infektion und Auge
- 08/20** Space-Eye-Disease: Weltall, Auge und Glaukom
- 09/20** Retinologische Notfälle
- 10/20** Künstliche Intelligenz
- 11/20** Sehbahn - Hörbahn. Eine neuroanatomische und funktionelle Gegenüberstellung
- 12/20** Mikrochirurgische Operationstechniken aus ophthalmopathologischer Sicht

Vorschau – 2021

- 01/21** Die Proliferative Vitreo-retinopathie
- 02/21** Neuronale Ceroid-Lipofuszinosen
- 03/21** Die postoperative Endophthalmitis
- 04/21** OCT-Biomarker bei traktiven Makulopathien
- 05/21** Neue Glaukommedikamente
- 06/21** Hochrisikokeratoplastik
- 07/21** Originalien
- 08/21** Pseudotumor orbitae
- 09/21** Neue digitale Möglichkeiten für die Augenheilkunde
- 10/21** Interdisziplinäre Versorgung von Orbitalen Tumoren
- 11/21** Notfalldiagnose Zentralarterienverschluss
- 12/21** Smartphone basierte Fundusfotografie

(Änderungen vorbehalten)

SpringerMedizin.de bietet Ihnen Zugang zu allen elektronisch verfügbaren Ausgaben Ihrer Zeitschrift – unabhängig davon, seit wann Sie die Zeitschrift abonniert haben.

Alle Inhalte der Zeitschrift finden Sie unter www.springermedizin.de/der-ophthalmologie