

Diplomarbeit

**PHARMAKOLOGISCHE UND BIOMEDIZINISCHE STRATEGIEN
ZUR REDUKTION KORNEALER NARBENBILDUNG NACH
VERLETZUNGEN UND INFEKTIONEN**

**Eine Evidenzbetrachtung konventioneller Anwendungsmittel und
ein Ausblick auf neue Behandlungsansätze**

eingereicht von

Marcel Paura

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Otto Loewi Forschungszentrum, Lehrstuhl für Pharmakologie

unter der Anleitung von

Priv.-Doz.ⁱⁿ Mag.^a Dr.ⁱⁿ rer.nat. Petra Luschnig

Graz, am 30.01.2026

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, am 30.01.2026

Marcel Paura eh.

Danksagungen

Meine besondere Wertschätzung gilt meiner Betreuerin Frau Priv.-Doz.ⁱⁿ Mag.^a Dr.ⁱⁿ rer.nat. Petra Luschnig für ihre fachkundige Supervision und wissenschaftlichen Anregungen. Ihre Geduld und ermutigende Unterstützung waren eine wesentliche Hilfe bei der Bearbeitung dieses Themas.

Mein Dank gilt ebenso meinen Eltern, die mir das Studium ermöglicht und mich über die gesamte Studienzeit hinweg in jeder Hinsicht unterstützt haben. Ihre kontinuierliche Förderung und ihr Vertrauen haben maßgeblich zu meinem akademischen Werdegang beigetragen.

Meiner Partnerin Nadine danke ich von Herzen für ihre Geduld, ihr Verständnis und ihre warmherzige Unterstützung. Ihr Rückhalt und ihre durchgehende Zuversicht haben wesentlich dazu beigetragen, diese anspruchsvolle Studienphase erfolgreich abzuschließen.

Darüber hinaus danke ich allen Autor*innen und Expert*innen, deren wissenschaftliche Arbeiten und Erkenntnisse in diese Diplomarbeit eingeflossen sind.

Zusammenfassung

Die Regeneration von Hornhautverletzungen ist ein komplexer Prozess, der mit Narbenbildung einhergehen kann. Korneale Narben zählen weltweit zu den führenden Ursachen vermeidbarer Erblindung (1). Eine fibrotische Wundheilung kann die hochorganisierte kollagene Architektur des Hornhautstromas stören und zu einer Sehverschlechterung führen. Die Wiederherstellung der Transparenz durch eine geordnete extrazelluläre Matrix erweist sich als therapeutisch anspruchsvoll. Die große Diskrepanz zwischen der Verfügbarkeit von Hornhautspendern und dem klinischen Bedarf verstärkt das Interesse an innovativen Behandlungsansätzen (2). Diese Übersichtsarbeit befasst sich mit den zellbiologischen und molekularen Grundlagen der kornealen Narbenbildung, nimmt eine Evidenzbetrachtung konventioneller Therapeutika vor und beleuchtet alternative Perspektiven mit potenzieller Bedeutung für zukünftige Behandlungsstrategien. Zu diesem Zweck erfolgte eine strukturierte Literaturrecherche in wissenschaftlichen Datenbanken unter Berücksichtigung von Leitlinien, systematischen Reviews sowie klinischen und präklinischen Studien. Im etablierten Therapiespektrum zeigen topische Kortikosteroide, Mitomycin C und die Amnionmembrantransplantation präventive Effekte in frühen Heilungsphasen, sind jedoch in ihrer Wirksamkeit und Anwendbarkeit begrenzt. Neuartige Ansätze weisen eine große Vielfalt auf, befinden sich jedoch überwiegend noch in frühen Entwicklungs- und Evaluationsphasen. Topisches Losartan rückt vermehrt in den klinischen Fokus, wobei frühe Studien auf günstige Ergebnisse hinweisen. Über pharmakologische Ansätze hinaus werden biomedizinische Strategien, einschließlich genterapeutischer, proteinbasierter sowie zell- und matrixbasierter Therapien, intensiv erforscht, wobei sich die bisherige Evidenz überwiegend auf präklinische Modelle stützt. Die geringe Bioverfügbarkeit am Auge verbleibt ein zentraler limitierender Faktor, der insbesondere bei nicht-pharmakologischen Konzepten an Relevanz zunimmt. Zukünftige Entwicklungen erfordern daher angepasste Applikationsstrategien und Delivery-Systeme, um eine kontrollierte und zielgerichtete Wirkstoffzufuhr im kornealen Kontext zu gewährleisten.

Abstract

The regeneration of corneal injuries is a complex process that may be accompanied by scar formation. Corneal scarring represents one of the leading causes of preventable blindness worldwide (1). Fibrotic wound healing can disrupt the highly organized collagenous architecture of the corneal stroma and lead to visual impairment. Restoration of corneal transparency through the re-establishment of an ordered extracellular matrix therefore remains therapeutically challenging. The pronounced disparity between the availability of donor corneas and clinical demand has increased interest in innovative therapeutic approaches (2). This review addresses the cellular and molecular mechanisms underlying corneal scarring, provides an evidence-based evaluation of established therapeutic interventions, and discusses alternative perspectives with potential relevance for future treatment strategies. To this end, a structured literature search was conducted in scientific databases, incorporating clinical guidelines, systematic reviews, as well as clinical and preclinical studies. Within the established therapeutic spectrum, topical corticosteroids, mitomycin C, and amniotic membrane transplantation demonstrate preventive effects during early phases of wound healing but remain limited in their overall efficacy and clinical applicability. Novel approaches encompass a broad range of strategies but are predominantly still in early stages of development and evaluation. Topical losartan has gained increasing clinical attention, with early studies reporting favorable outcomes. Beyond pharmacological approaches, biomedical strategies including gene-based, protein-based, and cell- or matrix-based therapies are being actively investigated, with the current evidence largely derived from preclinical models. Limited ocular bioavailability remains a central limiting factor, particularly for non-pharmacological concepts. Future developments will therefore require optimized application strategies and delivery systems to ensure controlled and targeted drug administration within the corneal context.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	III
Zusammenfassung	IV
Abstract	V
Inhaltsverzeichnis	VI
Abkürzungen und deren Erklärungen	VIII
Abbildungsverzeichnis	X
Tabellenverzeichnis	XI
1 Einleitung	1
1.1 <i>Die Kornea – Struktur und funktionelle Bedeutung</i>	1
1.1.1 Bestandteile und Gewebsarchitektur	1
1.1.2 Innervation und Ernährung	4
1.1.3 Funktion	5
1.2 <i>Die Bedeutung von Hornhautnarben</i>	5
1.2.1 Epidemiologie	5
1.2.2 Ätiologie	6
1.2.2.1 Physikalische Traumata.....	6
1.2.2.2 Chemische Traumata	7
1.2.2.3 Hornhautinfektionen.....	8
1.2.2.4 Refraktive Augenoperationen	9
1.2.2.5 Erworbene und erblich bedingte Keratopathien.....	10
1.3 <i>Pathogenese der Narbenbildung</i>	11
1.3.1 Korneale Wundheilungsmechanismen	12
1.3.2 Zellbiologische und vaskuläre Aspekte der Narbenbildung	12
1.3.3 Bedeutung von TGF- β bei der fibrotischen Reaktion.....	15

2	Material und Methoden	18
3	Ergebnisse	19
3.1	<i>Konventionelle Anwendungsmittel</i>	19
3.1.1	Topische Kortikosteroide	19
3.1.2	Topisches Mitomycin C.....	23
3.1.3	Adjuvante Anwendungsmittel	26
3.1.3.1	Amnionmembrantransplantation.....	26
3.1.3.2	Systemisches Vitamin C	29
3.1.3.3	Anti-VEGF-Hemmer.....	30
3.2	<i>Experimentelle und neuartige Behandlungsstrategien</i>	33
3.2.1	Modulation fibrotischer Signalwege	33
3.2.1.1	Pharmakologische Alternativen	33
3.2.1.2	Gentherapie	36
3.2.1.3	Proteinbasierte Interventionen.....	37
3.2.1.4	Weitere heterogene Therapieansätze	40
3.2.2	Zellbasierte und zellfreie Therapien.....	42
3.2.2.1	Stammzellen und Keratozyten als duales Konzept	42
3.2.2.2	Extrazelluläre Vesikel	43
3.2.2.3	Die extrazelluläre Matrix als Regenerationssubstrat	44
4	Diskussion	46
5	Literaturverzeichnis	51

Abkürzungen und deren Erklärungen

EZM	Extrazelluläre Matrix
TGF- β	Transforming growth factor- β
PRK	Photorefraktive Keratektomie
NSAID	Nonsteroidal anti-inflammatory drug
dpt	Dioptrien
LE	Loteprednol-Etabonat
FML	Fluormetholon
DOG	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e.V.
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
IOD	Intraokulardruck
SCUT	Steroids for Corneal Ulcers Trial
BCVA	Best corrected visual acuity / Bestkorrigierte Sehschärfe
KS	Kortikosteroide
HGF	Hepatocyte growth factor
AAO	American Academy of Ophthalmology
μm	Mikrometer
TAZ	Transiente amplifizierende Zellen
WHO	Weltgesundheitsorganisation
LASIK	Laserassistierte In-situ-Keratomileusis
SMILE	Small incision lenticule extraction
SJS	Stevens-Johnsons-Syndrom
TEN	Toxische epidermale Nekrolyse
FECD	Fuchs-Endotheldystrophie
IL	Interleukin
MMP	Matrix-Metalloprotease
FGF	Fibroblast growth factor
α -SMA	α -Smooth muscle actin
CTGF	Connective tissue growth factor
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α

TβRI/II	TGF-β-Typ-I/II-Rezeptor
SMAD	Small mothers against decapentaplegic
BMP	Bone morphogenetic protein
MAPK	Mitogen-activated protein kinase
RhoA/ROCK	Ras homolog A/Rho-associated protein kinase
PI3K/Akt	Phosphoinositide-3-kinase/Protein kinase B
VEGF	Vascular endothelial growth factor
MMC	Mitomycin C
OR	Odds ratio
CI	Confidence interval / Konfidenzintervall
RR	Relatives Risiko
MD	Mittelwertdifferenz
AMT	Amnionmembrantransplantation
UCVA	Uncorrected visual acuity / Unkorrigierte Sehschärfe
SAT	Standardmäßige antimikrobielle Therapie
i.v.	Intravenös
vs.	Versus
AMD	Altersbedingte Makuladegeneration
kDa	Kilodalton
NBL1	Neuroblastoma suppressor of tumorigenicity 1
MG53	Mitsugumin 53
YAP	Yes-associated protein
FDA	Food and Drug Administration
CSSC	Corneal stromal stem cells / Korneale Stromastammzellen
EV	Extrazelluläre Vesikel
MSC	Mesenchymal stem cells / Mesenchymale Stammzellen
ASC	Adipose-derived stem cells / Fettgewebstammzellen

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: „Schematische Darstellung der Hornhautschichten“ basierend auf „Cornea“ von NIH Image Gallery, lizenziert unter CC BY-NC 2.0. Modifiziert von Marcel Paura. Quelle:

<https://www.flickr.com/photos/nihgov/28173573525/in/photostream/> 1

Abbildung 2: Schematische Darstellung der Hornhaut im gesunden Zustand (links) und vernarbten Zustand (rechts). Erstellt mit BioRender.com. 14

Abbildung 3: Vereinfachtes Schema der kornealen Fibrose mit proinflammatorischen Signalwegen, TGF- β -Aktivierung und Gegenspielern des SMAD-Signalweges. Erstellt mit BioRender.com. 17

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Zusammenfassung konventioneller und adjuvanter Anwendungsmittel zur Reduktion von kornealer Fibrose	32
Tabelle 2: Übersicht ausgewählter Studien mit antifibrotischer Zielsetzung	40
Tabelle 2 (Fortsetzung): Übersicht ausgewählter Studien mit antifibrotischer Zielsetzung	41

1 Einleitung

1.1 Die Kornea – Struktur und funktionelle Bedeutung

Die Kornea ist ein konvexes, transparentes, asphärisches und avaskuläres Gewebe, das in die weniger stark gekrümmte Sklera eingefügt ist und mit ihr zusammen die äußere Tunica fibrosa um den Augapfel bildet (3). Am Hornhautrand haftet die auf der Sklera liegende Bindehaut an und kennzeichnet den Übergang vom Hornhaut- zum Bindehautepithel (3). Die Kornea misst etwa 11–12 mm in horizontaler und 9–11 mm in vertikaler Länge mit einem durchschnittlichen Hornhautdurchmesser von 11,7 mm bei Erwachsenen (3). Messungen ergaben eine genormte Hornhautdicke zwischen 551–565 µm im Zentrum und 612–640 µm in der Peripherie (4), wobei eine tendenzielle Abnahme der Hornhautdicke mit zunehmendem Alter beschrieben wird (4). Die unterschiedliche Gewebedicke zwischen Zentrum und Peripherie lässt sich auf eine umfangreichere Kollagenorganisation in der Peripherie zurückführen (5,6).

1.1.1 Bestandteile und Gewebsarchitektur

Die Kornea verfügt über zelluläre und nichtzelluläre Komponenten. Die zellulären Hauptkomponenten umfassen Epithelzellen, Keratozyten und Endothelzellen (3). Zu den nichtzellulären Komponenten gehören Kollagene, Proteoglykane und Glykosaminoglykane (3). Morphohistologisch lässt sich das Hornhautgewebe in fünf Schichten unterteilen: (i) Epithel, (ii) Bowman-Membran, (iii) Stroma, (iv) Descemet-Membran und (v) Endothel (Abbildung 1).

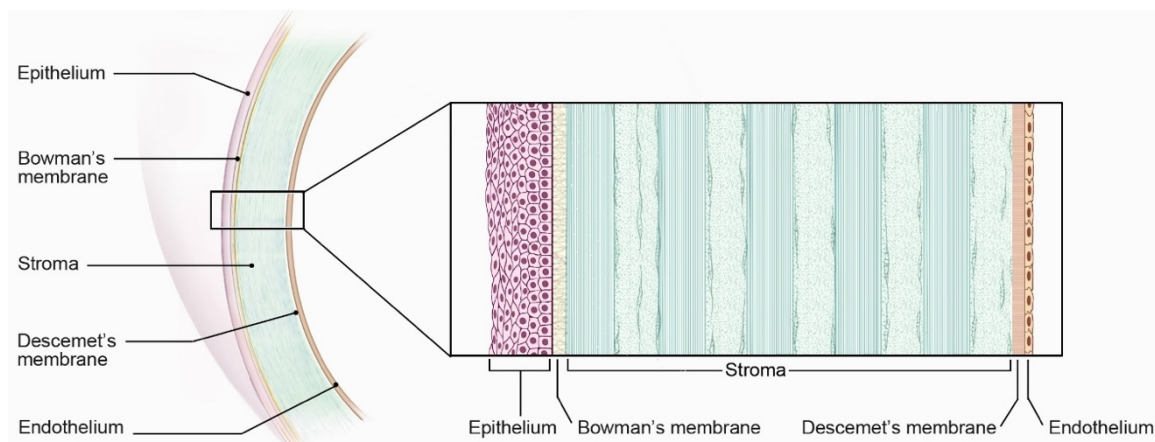


Abbildung 1: „Schematische Darstellung der Hornhautschichten“ basierend auf „Cornea“ von NIH Image Gallery, lizenziert unter CC BY-NC 2.0. Modifiziert von Marcel Paura. Quelle: <https://www.flickr.com/photos/nihgov/28173573525/in/photostream/>

Mit einer Dicke von etwa 50 µm stellt das **Hornhautepithel** die oberflächlichste Ebene dar (3). Es wird von mehrschichtig, unverhorntem Plattenepithel gebildet und umfasst vier bis sieben Zellagen, die durch Tight Junctions eng miteinander verbunden sind (3,7). Diese Zellverbindungen ermöglichen eine abdichtende Barrierefunktion, die als erste Schutzlinie gegen das Eindringen von Flüssigkeit, Toxinen und Mikroorganismen dient (7). An der Oberfläche erfolgt Kontakt mit der Muzinschicht des Tränenfilms, wodurch kleinere Unregelmäßigkeiten in der Epithelschicht ausgeglichen und ein glattes, optisch klares System ermöglicht wird (3). Zudem stellt der Tränenfilm den primären Schutz vor mikrobieller Invasion und Noxen für die Hornhautoberfläche dar (3). Hornhautepithelzellen weisen eine Lebensdauer von 7–10 Tagen auf (8). Die säulenförmigen Basalzellen bilden die unterste zelluläre Schicht des Hornhautepithels und sind über ein hemidesmosomales System an die darunter liegende Basalmembran geknüpft, die ihrerseits aus Kollagen und Laminin Typ IV besteht (7,9). Im limbalen Basalepithel der Kornea sind Epithelstammzellen lokalisiert, die als wichtige Quelle für neues Hornhautepithel dienen (10). Bei der Wanderung der Stammzellen zur zentralen Kornea differenzieren sie zu Basalzellen und transienten amplifizierenden Zellen (TAZ), einem Zelltyp, der zu mehrfacher, aber begrenzter Zellteilung fähig ist (10). Stammzellen, Basalzellen und TAZ sind die einzigen Zellen des Hornhautepithels, welche zur Zellteilung befähigt sind (10). Bei Schädigung können Epitheldefekte innerhalb von Stunden durch Zellverschiebung und Zellteilung geschlossen werden, sofern die Limbusstammzellen intakt bleiben (7,9). Erreicht eine Hornhautschädigung oder ein Trauma die Basalmembran, kann der Reparaturprozess des Hornhautepithels bis zu 6 Wochen dauern (7). Bei Zerstörung oder Funktionsuntüchtigkeit der Stammzellen im kornealen Limbus kann keine reguläre Epithelzellregeneration mehr erfolgen (11).

Unterhalb der Basalmembran des Hornhautepithels befindet sich die 12–15 µm dicke **Bowman-Membran**, welche die Hornhaut bei der Formhaltung unterstützt (3,7). Strukturell handelt es sich um das azelluläre Kondensat des vorderen Hornhautstromas, bestehend aus Typ I und Typ V Kollagen sowie Proteoglykanen (3). Aufgrund der fehlenden Regenerationsfähigkeit besteht bei Disruption der Bowman-Membran ein erhöhtes Risiko für eine narbige Heilung (7).

An die Bowman-Membran knüpft das **Hornhautstroma** an. Es macht 80–85 % der gesamten Hornhautdicke aus und bildet damit den größten Teil ihres strukturellen Gerüsts (3). Das Stroma ist durch seine Transparenz charakterisiert, welche durch die präzise Organisation der Stromafasern und extrazellulären Matrix (EZM) ermöglicht wird (12). Die Anordnung der kollagenen Stromafasern erfolgt in parallelen Bündeln, den Fibrillen (13). Diese Kollagenfibrillen sind schmal und in Lamellen verpackt, wobei das gesamte Stroma etwa 200 Lamellen umfasst (13). Diese spezifische Netzwerkorganisation reduziert die Streuung des vorderen Lichts und trägt zur mechanischen Festigkeit der Hornhaut bei (12,14). Die Lamellen im vorderen und mittleren Hornhautstroma sind stärker miteinander verwoben als die Lamellen im hinteren Hornhautstroma (15). Durch diese Variation in der Organisation kann das hintere Stroma leicht anschwellen, im Gegensatz zum stärker verflochtenen, vorderen Stroma (16). Stromale Kollagenfibrillen bestehen aus heterodimeren Komplexen aus Typ I und Typ V Kollagen, eingebettet in eine proteoglykanreiche, hydratisierte Matrix (12). Die Hauptzellen im Hornhautstroma sind die Keratozyten (17). Ihre Funktion liegt in der Aufrechterhaltung des EZM-Milieus und der Synthese von Kollagenmolekülen sowie Proteoglykanen (17). Die Keratozytenpopulation nimmt etwa 3–5 % des Stromavolumens in Anspruch (18), wobei die Zelldichte im vorderen Stroma am höchsten ist (19). Das Vorhandensein kristalliner Proteine im Zytoplasma der Keratozyten führt zu einer Annäherung ihres Brechungsindex an den des umgebenden Stromas, wodurch sie wesentlich zur Hornhauttransparenz beitragen (20). Keratozyten befinden sich regulär in einem Ruhezustand, können aber nach kornealer Schädigung aktiviert werden und transformieren dabei zu proliferativen Fibroblasten, die über eine vermehrte Produktion von Matrixbestandteilen eine Reparaturfunktion einnehmen (18).

Posterior an das Hornhautstroma schließt sich die azelluläre **Descemet-Membran** an, deren Schichtdicke bis zu 10 µm beträgt (7). Sie besteht aus Kollagen Typ IV und Laminin (3). Im funktionellen Verbund mit dem Hornhautendothel spielt diese Schicht eine strukturelle Rolle bei der Aufrechterhaltung der relativen Dehydrierung der Hornhaut (7). Spalt- und Rissbildungen der Descemet-Membran können Hornhautödeme und damit verbundene Sehstörungen begünstigen (7).

Unterhalb der Descemet-Membran liegt das monoschichtige **Hornhautendothel** mit einer Dicke von etwa 5 μm , welches die Hornhaut zur Vorderkammer abgrenzt (7). Mittels Hemidesmosomen an der Oberfläche des Hornhautendothels wird die Adhäsion an die Descemet-Membran vermittelt (7). Benachbarte Endothelzellen sind entlang ihrer lateralen Grenzen über Gap- und Tight Junctions verbunden (7). Wenn die darüber liegende Descemet-Membran geschädigt oder zerstört wird, kann sie bei Funktionstüchtigkeit der Endothelzellen neu gebildet werden, wohingegen die Endothelzellen selbst wegen fehlender mitotischer Aktivität nicht regenerationsfähig sind (7). Defekte im Hornhautendothel werden mittels Zellvergrößerung und Zellmigration repariert (7). Des Weiteren erfüllt das Hornhautendothel auch eine Funktion bei der Aufrechterhaltung der Transparenz, indem es mittels membrangebundener Na^+/K^+ -ATPasen einen Ionenfluss aus dem Stroma zum Kammerwasser erzeugt (7). Dadurch kann Flüssigkeit aus dem Hornhautstroma dem osmotischen Gradienten folgen, wodurch ein relativ konstanter stromaler Wassergehalt von etwa 78 % ermöglicht wird (21). Die Zelldichte des Hornhautendothels korreliert eng mit dessen Pumpfunktion. Bei Hornhäuten mit einer Endothelzellzahl von weniger als 400–500 Zellen/ mm^2 wurden eine insuffiziente Flüssigkeitsregulation und konsekutive stromale Ödembildungen beobachtet (22). Die Dichte der Endothelzellen ist altersabhängig. Sie beträgt bei der Geburt ca. 3500 Zellen/ mm^2 und nimmt durchschnittlich um etwa 0,6 % pro Jahr ab (23,24).

1.1.2 Innervation und Ernährung

Als eine der am stärksten innervierten Strukturen des menschlichen Körpers weist die Kornea einen sehr hohen Empfindlichkeitsgrad auf. Die sensorische Versorgung wird über den nasoziliären Ast des Nervus ophthalmicus gewährleistet (25). Verletzungen der Hornhautoberfläche haben eine Freilegung sensibler Nervenendigungen und damit starke Schmerzen zur Folge (26). Zusätzlich deuten Untersuchungen an Tiermodellen daraufhin, dass auch eine autonome Versorgung durch sympathische und parasympathische Nervenfasern vorliegt, die sich an der Regulation der kornealen Wundheilung und Reepithelisierung beteiligen (27–29).

Die Nährstoffversorgung erfolgt aus drei Quellen: (i) Diffusion aus winzigen Gefäßen am äußersten Rand der Hornhaut, (ii) dem Kammerwasser und (iii) dem Tränenfilm (3). Das Hornhautgewebe selbst ist bradytroph. Die fehlenden Blutgefäße bedingen

einen trägen Stoffwechsel und eine langsame Heilungsfähigkeit, ermöglichen dafür aber eine immunologische Privilegierung mit geringerem Risiko für Abstoßungsreaktionen (30,31).

1.1.3 Funktion

Die Kornea ist Teil der Augenoberfläche und der vorderen Augenhülle. Neben der damit verbundenen barrierebedingten Schutzfunktion für den inneren Augeninhalt stellt sie aufgrund ihrer Transparenz das optische Fenster für den Lichteinfall und dessen Transmission dar. Mit einem erheblichen Anteil an der Gesamtbrechkraft des Auges von etwa 40–44 Dioptrien (dpt) sorgt die Hornhaut durch ihre Oberflächenkrümmung und konvexe Form für eine Fokussierung sowie Bündelung des eintretenden Lichts (7,12).

1.2 Die Bedeutung von Hornhautnarben

1.2.1 Epidemiologie

2019 veröffentlichte die Weltgesundheitsorganisation (WHO) einen globalen Bericht über das Sehvermögen. Demnach wurden Hornhautnarben als vierthäufigste Ursache für Erblindung weltweit ermittelt und betreffen schätzungsweise 4,9 Millionen Menschen (1). Es ist anzunehmen, dass die prävalenzbezogene Dunkelziffer von visuell beeinträchtigenden Hornhautnarben deutlich höher ist, da längst nicht jede Hornhautnarbe zu kornealer Blindheit führt und statistisch erfasst werden kann. Tran *et al.* (32) konnten in einer Meta-Analyse aus dem Jahre 2020 feststellen, dass Hornhautvernarbungen die wichtigste Ursache für reversible Erblindung bei Kindern in Asien einnehmen (32). Abseits des erheblichen Einflusses auf die Lebensqualität durch vermindertes oder gar fehlendes Sehvermögen entstehen auch Folgen auf die wirtschaftliche Produktivität, da korneale Blindheit im Gegensatz zu anderen Ursachen von Blindheit, wie Katarakt oder Glaukom, tendenziell jüngere Menschen betrifft (1). Die Prävalenz von Hornhautblindheit weist geografische und ethnische Unterschiede auf, wobei insbesondere einkommensschwache und ländliche Regionen überproportional vertreten sind (1). Pharmazeutische Therapien sind begrenzt und zielen üblicherweise auf eine progressionshemmende Wirkung ab, daher stellt die Hornhauttransplantation häufig die wichtigste Option zur vollständigen visuellen Rehabilitation dar (33–35). Die Verfügbarkeit von Spenderhornhäuten ist jedoch ein wesentlich limitierender Faktor

(2). In einer globalen Erhebung wurde die Diskrepanz zwischen Spenderangebot und Nachfrage auf etwa 1:70 geschätzt (2). Zudem haben nach dieser Analyse rund 53 % der Weltbevölkerung keinen Zugang zu Hornhauttransplantationen, wobei 80 % der Betroffenen in Ländern mit niedrigem bis mittlerem Einkommen leben (2).

1.2.2 Ätiologie

Die Kornea kann durch ein weitreichendes Spektrum an Erkrankungen oder Verletzungen betroffen sein, die im Rahmen von Wundheilungsreaktionen eine Hornhautnarbe hinterlassen. Basierend auf Prävalenz und Einfluss auf die Hornhautschichten werden die am häufigsten dokumentierten Ursachen erörtert.

1.2.2.1 Physikalische Traumata

Frühere Studien berichteten, dass weltweit etwa 0,5 Millionen Menschen infolge eines Augentraumas erblindet sind und jährlich nahezu zwei Millionen Menschen Hornhautverletzungen erleiden (36–38). Diese Zahlen werden auch in späteren Übersichtsarbeiten aufgegriffen (30,39). Physikalisch bedingte Augenverletzungen umfassen insbesondere ultraviolette Strahlung, Schläge, Kratzer, Druckwellen und Fragmente durch Explosionen (40). Häufig sind Unfälle am Arbeitsplatz, Verkehrsunfälle, Haushaltsunfälle sowie Vorkommnisse bei landwirtschaftlicher und sportlicher Tätigkeit dafür verantwortlich (41). Mögliche Auswirkungen reichen von oberflächlichen Hornhautabschürfungen bis hin zu schweren Risswunden und Perforationen (41). Komplexe Hornhautrisse können die lamelläre Kollagenstruktur zerstören und damit den Wundverschluss deutlich erschweren (42). Eine Hornhautperforation beschreibt einen gänzlichen Schichtdurchbruch und wird vor allem durch Fremdkörper, mikrobielle Keratitis und Immunstörungen hervorgerufen (43). Neben dem traumabedingten Verlust von anatomischer Hornhautintegrität führt die Störung der Barrierefunktion mit potenziellem Eindringen von Fremdkörpern zu einem erhöhten Risiko für intraokulare Infektionen (44). Der Wundverschluss sowie die strukturgerechte Reparatur sind von entscheidender Bedeutung, um das Infektionsrisiko zu senken und die klare, glatte Hornhautoberfläche zu erhalten (44). Abhängig von der Art und Intensität des Traumas ist eine vollständige Regeneration unter Erhalt der Hornhauttransparenz jedoch nicht immer möglich (38). Resultierende Hornhautnarben können insbesondere bei zentraler Lage das Sehvermögen durch diffuse Lichtstreuung und

partielle Lichtblockade beeinträchtigen. Weitere mögliche Konsequenzen umfassen auch induzierte Krümmungsveränderungen und unregelmäßigen Astigmatismus. Diese optischen Effekte wurden in mehreren Untersuchungen festgestellt, sowohl nach traumatisch bedingten Hornhautnarben als auch nach infektiösen Keratitiden (45–47).

1.2.2.2 Chemische Traumata

Chemische Verletzungen werden hauptsächlich durch saure oder alkalische Substanzen verursacht (44). Eine Verätzung der Hornhaut gilt im Regelfall als ophthalmologischer Notfall aufgrund des potenziellen Erblindungsrisikos, selbst bei adäquater Behandlung (48). Verätzungen durch Säuren sind tendenziell weniger schädlich als durch Laugen, die ein tieferes Eindringen in die Hornhaut ermöglichen (49). Als Grund dafür werden unterschiedliche Wirkmechanismen beschrieben. Säureverletzungen führen zu einer Koagulationsnekrose, bei der Gewebeoberflächenproteine zersetzt werden, um den sauren pH-Wert zu neutralisieren. Das dabei entstehende Koagulum verhindert ein weiteres Eindringen der schädlichen Säure. Bei Laugenverätzungen hingegen kommt es zu einer Kolliquationsnekrose. Die Hydroxylgruppen von Laugen saponifizieren die in den oberflächlichen Zellmembranen eingeschlossene Fettsäuren, was zur Apoptose führt und das Gewebe für enzymatische Degradation anfällig macht. Die Ausbreitung des Schadstoffs kann in diesem Sinne effizienter in darunterliegende Gewebeschichten erfolgen (50). Ein Großteil der gemeldeten Säureverätzungen umfasst die Beteiligung von Schwefelsäure aus Autobatterien und Bleichmitteln, ebenso wie Salzsäure aus Schwimmbädern (51,52). Zu den wesentlichen Verursachern von alkalischen Verätzungen zählen Ammoniumhydroxid (Düngermittelherstellung), Natriumhydroxid (weit verbreitet in Reinigungsmitteln) und Calciumhydroxid (in Kalkputz und Zement enthalten) (53).

In schwerwiegenden Fällen von chemischen Verletzungen wird über Hornhauttrübungen bis hin zu dauerhaftem Sehverlust berichtet (49). Dabei sind verschiedene pathophysiologische Prozesse, einschließlich des Verlustes von Keratozyten und limbalen Stammzellen, mit einer verminderten Regenerationsfähigkeit und narbigen Remodellierung assoziiert (49). Insbesondere ein Zusammenbruch der Limbusschranke, welche den Übergang zwischen Hornhaut und Bindehaut bildet, wird mit einer Migration des Bindehautepithels und

einer fibrovaskulären Pannus-Ausbildung in Verbindung gebracht (49). In der Folge können sowohl die Rehabilitation als auch die visuelle Prognose negativ beeinflusst werden (49). Zu den häufig beobachteten Begleitkomplikationen zählen persistierende Epitheldefekte, Neovaskularisationen, Störungen des Augeninnendrucks, Linsenveränderungen und okuläre Trockenheit, die den Heilungsprozess erschweren (49).

1.2.2.3 Hornhautinfektionen

Infektiöse Hornhautverletzungen zeichnen sich durch eine Proliferation pathogener Mikroorganismen innerhalb der Hornhaut aus, die das klinische Erscheinungsbild der Keratitis induzieren. Sie zählen sowohl in Industrieländern als auch in Entwicklungsländern zu den führenden Ursachen kornealer Morbidität und vermeidbarer Blindheit (54). Abhängig von der geographischen Lage und dem Studiendesign variiert die Inzidenz erheblich. Ältere populationsbasierte Studien schätzen sie auf 2,5–799 Fälle pro 100.000 Einwohner/Jahr (55,56), jedoch werden diese Daten auch in neueren Übersichtsarbeiten als epidemiologischer Referenzrahmen genutzt (54,57). Überproportional hohe Inzidenzen wurden vor allem in Regionen mit schlechteren Hygienestandards, niedrigem Bildungsniveau, weit verbreiteter Agrarindustrie und mangelhaftem Zugang zu Gesundheitseinrichtungen festgestellt (56,58). Auslöser umfassen diverse Bakterien, Viren, Pilz- und Protozoenerreger. Eine ausführliche Zusammenfassung der Literatur (bis Juni 2018) zu den ursächlichen Mikroorganismen von infektiöser Keratitis wurde von Ung *et al.* (57) verfasst. Polymikrobielle Infektionen sind je nach Setting unterschiedlich häufig. In Kohorten aus Europa und Australien werden sie mit einer Spannweite von 2–15 % angegeben (59–62). Je nach Schwere der Infektion können Hornhautgeschwüre, Trübungen, Narbenbildungen bis hin zur kornealen Blindheit auftreten (46,63,64). Aufgrund der strikten Barriere- und Immunregulation der Augenoberfläche sind Hornhautinfektionen ohne prädisponierende Faktoren seltener zu erwarten (54,65). Zu den häufigsten Risikofaktoren zählen Kontaktlinsentragen, okuläre Traumata, Erkrankungen der Augenoberfläche (z. B. Trockenes Auge, neurotrophe Keratopathie, Rosazea), vorangegangene Hornhautoperationen und systemische Erkrankungen wie Diabetes mellitus oder immunsuppressive Zustände (54).

1.2.2.4 Refraktive Augenoperationen

Refraktive Hornhautchirurgie dient zur nachhaltigen Behebung von Fehlsichtigkeiten mittels Laserkorrekturen. Die beiden am längsten angewandten Verfahren sind die photorefraktive Keratektomie (PRK) und die laserassistierte In-situ-Keratomileusis (LASIK) (66). Die PRK bezeichnet ein Oberflächenablationsverfahren mit Entfernung des Hornhautepithels und anschließendem Einsatz eines Excimer-Lasers, um das zentrale Hornhautstroma bei myopen Korrekturen oder das periphere Hornhautstroma bei hyperopen Korrekturen abzutragen (67). Bei der LASIK handelt es sich um ein lamelläres Verfahren, bei dem ein Hornhautlappen mittels Mikrokeratom oder Femtosekundenlaser erzeugt wird, um das Stromabett freizulegen. Das Stromabett wird dann ebenfalls unter Verwendung eines Excimer-Lasers neu geformt (68). In den letzten Jahren hat sich auch die Small Incision Lenticule Extraction (SMILE) als weiteres Verfahren etabliert. Bei dieser Technik erzeugt ein Femtosekundenlaser einen intrastromalen Hornhautlenticel, der über eine kleine Hornhautinzision im peripheren Bereich extrahiert wird (69). Allen Verfahren ist gemein, dass sie die Dicke und Krümmung der Hornhaut umgestalten, um dadurch refraktive Veränderungen zu ermöglichen. Die Nachfrage nach Augenlaserkorrekturen scheint im Allgemeinen zuzunehmen (70). Nach Angaben des Refractive Surgery Council wurden 2021 allein in den USA fast eine Million refraktive Eingriffe registriert (70). Eine bekannte Komplikation dieser Eingriffe ist die postoperative Stromatrübung, die insbesondere nach PRK persistent verlaufen kann (71–73). Nach PRK mit moderner Lasertechnik wird die Inzidenz von postoperativer Trübung auf 1,3 % geschätzt (73). Mohan *et al.* (74) identifizierten eine übermäßige Proliferation, Migration und Differenzierung von stromalen Keratozyten zu Myofibroblasten sowie einen fehlerhaften EZM-Umbau als wichtige Faktoren, die zur Narbenbildung beitragen (74). Darüber hinaus wurden klinische Risikofaktoren für postoperative Trübungen nach PRK festgestellt. Hierzu zählen ein hoher Brechungsfehler, eine hohe Ablationstiefe und Exposition gegenüber ultraviolettem Licht (75,76).

1.2.2.5 Erworbene und erblich bedingte Keratopathien

Hornhauterkrankungen mit erworbener oder erblich bedingter Genese können ebenfalls Stroma-anomalien erzeugen, die mit Narbenbildung und einer Beeinträchtigung des Sehvermögens assoziiert sind (77). Prävalente Daten zur Korrelation zwischen dem Auftreten von Hornhautnarben und spezifischen Keratopathien sind schwierig zu ermitteln. Die nachfolgend erörterten Erkrankungen wurden auf Grundlage der klinischen Relevanz und einer dokumentierten Assoziation mit der Entstehung von Hornhautnarben ausgewählt.

Keratokonus bezeichnet eine ektatische Hornhauterkrankung, die durch eine progressive Ausdünnung und Protrusion der Kornea gekennzeichnet ist (78). Der Entstehungsmechanismus ist nicht vollständig verstanden (79). Diverse Studien legen den Schluss nahe, dass die Ätiologie multifaktoriell bedingt ist und multiple genetische Komponenten zusammen mit anderen Faktoren, wie Augenallergien, Entzündungen und bestimmten okulären Syndromen, die Entwicklung von Keratokonus-Merkmalen beeinflussen (79–81). Eine systematische Zusammenstellung epidemiologischer Studien durch Santodomingo-Rubido *et al.* (79) zeigte eine außerordentliche Spannweite der berichteten Prävalenzdaten (0,2–4.790/100.000 Einwohner) (79). Die Erkrankung tritt im Regelfall beidseitig auf, teilweise aber mit unterschiedlichem Schweregrad (82). Die stromale Integrität der Hornhaut wird charakteristisch durch die Bildung einer konischen Spitze verändert, in deren Folge unregelmäßiger Astigmatismus und eine Verschlechterung des Sehvermögens eintreten (79,83). Die Bildung von zentralen Hornhautnarben gilt ebenfalls als typisches Zeichen und wurde insbesondere im Zusammenhang folgender prädiktiver Faktoren beobachtet: Junges Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, zentrale Hornhaut-Fluoreszeinaufnahme, ausgeprägter und vorbestehender Astigmatismus sowie Kontaktlinsentragen (84).

Das **Stevens-Johnsons-Syndrom (SJS)** und die **toxische epidermale Nekrolyse (TEN)** umfassen eine Bandbreite lebensbedrohlicher Haut- und Schleimhautreaktionen als Folge einer T-Zell-vermittelten Hypersensitivität (85). Klinisch kennzeichnend sind Blasenbildungen und umfangreiche Hautablösungen, die mit einem hohen Risiko für Morbidität und Mortalität verbunden sind (85). SJS/TEN gelten insgesamt als seltene Erkrankungen (86,87). Shanbhag *et al.* (88) gehen von einer Augenbeteiligung in 40–84 % der Fälle aus. Die Folgen der

okulären Beteiligung beinhalten vor allem Hornhauterosionen, trockene Augen, reduzierte Sehschärfe, Hornhautnarben und Erblindung (89). SJS/TEN wird insbesondere mit der Exposition gegenüber bestimmten systemischen Medikamenten und Krankheitserregern in Verbindung gebracht, darunter Allopurinol, Antikonvulsiva und NSAIDs sowie Mycoplasma pneumoniae und Herpes-simplex-Viren (90).

Hornhautdystrophien bezeichnen genetisch vererbte Hornhauterkrankungen, die die Hornhautentwicklung und Zellfunktion in einer oder mehreren Schichten beeinträchtigen (91). Insgesamt werden 22 Formen unterschieden, abhängig vom klinischen Phänotyp und zeitlichem Stadium (91). Neben Sehstörungen und Augenschmerzen zählen korneale Transparenzminderungen zu den charakteristischen Symptomen (91). Die häufigste bilaterale Hornhautdystrophie ist die Fuchs-Endotheldystrophie (FECD). Diese machte 2016 in etwa ein Drittel aller Hornhauttransplantationen in den USA notwendig (92). Basierend auf den Ergebnissen der Kumejima-Studie (93) sind Personen über 40 Jahre am anfälligsten für die Krankheit (93). Frauen sind dabei 2,5–3-fach häufiger betroffen als Männer (94). Es wird angenommen, dass FECD ungefähr vier Prozent der amerikanischen Gesamtbevölkerung über 40 Jahre betrifft (95). Kennzeichnend für FECD ist der korneale Endothelzellverlust mit kompensatorischen Veränderungen in Morphologie und Größe zur Aufrechterhaltung der Homöostase (92). Im weiteren klinischen Verlauf kommt es unter anderem zur Bildung von Hornhautödemen, epithelialer Blasenbildung, rezidivierender neurotropher Keratitis, Ulzerationen und Vernarbungen (96).

1.3 Pathogenese der Narbenbildung

Entscheidend für die Hornhauttransparenz ist die gleichmäßige Organisation der lamellär angeordneten Kollagenfibrillen im Stroma sowie deren Interaktion mit Keratansulfat-Proteoglykanen und der EZM (44). Eine Störung dieser Architektur durch pathologische Zustände ist mit einer Verringerung der optischen Klarheit verbunden (12). Eine besondere Rolle spielen dabei die epitheliale Basalmembran sowie die beiden azellulären Trennschichten des Hornhautstromas (Bowman-Membran und Descemet-Membran), welche als natürliche Barriere für das Eindringen von entzündlichen Signalen fungieren (97). Kleinere, oberflächliche Epithelverletzungen können in der Regel durch Zellmigration und Zellproliferation

komplikationsfrei repariert werden, sofern die limbalen Stammzellen intakt bleiben (44). Kommt es jedoch im Rahmen schwerwiegender Pathologien zu einer Dysfunktion der kornealen Trennschichten und des Stromas, leitet der daraus resultierende Anstieg profibrotischer Faktoren und proinflammatorischer Zytokine komplexe Wundheilungsmechanismen ein, die zu vorübergehenden oder dauerhaften Umbauprozessen der Stromaarchitektur führen (98,99).

1.3.1 Korneale Wundheilungsmechanismen

Dringt eine Hornhautverletzung über die Epithelschicht hinaus ins Stroma vor, umfasst die initiale Heilungsantwort mehrere eng gekoppelte Prozesse. Dazu zählen eine schnelle epitheliale Wundheilung zur Wiederherstellung der Barriere (99), eine akute stromale Granulozyteninfiltration (100) und eine Aktivierung von Keratozyten mit Apoptose in unmittelbarer Wundnähe sowie die Differenzierung der überlebenden Zellen zu proliferierenden Fibroblasten (101). Ein wichtiger Bestandteil der Epithelreaktion stellt der Anstieg von Interleukin-1 (IL-1) dar. Dieses wird aus geschädigten Epithelzellen freigesetzt und kann durch Defekte in der Basalschicht und Bowman-Membran leichter ins Stroma gelangen, wo es mitogen für Fibroblasten wirkt (102). Zusätzlich werden Fibroblasten zur Synthese von Kollagenasen, Matrix-Metalloproteasen (MMPs), Wachstumsfaktoren und Zytokinen angeregt (103). Gleichzeitig induziert IL-1 auch die Expression von Chemokinen durch Fibroblasten wie IL-8, das als starker Chemoattraktor für die Einwanderung neutrophiler Granulozyten dient (104). Der Anstieg verschiedener MMPs, darunter MMP-2 und MMP-9, sowie eine vermehrte Integrin-Expression durch Keratozyten und Fibroblasten führen kumulativ zur Aktivierung von Transforming growth factor- β (TGF- β) aus seiner latenten Form (105,106). Zusätzlich sezernieren infiltrierende Granulozyten ebenfalls TGF- β (107), wodurch dieser maßgeblich die Regulation des Wundheilungsprozesses der Hornhaut übernimmt.

1.3.2 Zellbiologische und vaskuläre Aspekte der Narbenbildung

Keratozyten kontrollieren die Stroma-Homöostase durch Regulation von Kollagenen sowie Proteoglykanen und sind unter physiologischen Bedingungen teilungsinaktiv mit begrenzter Apoptose (19). Im Rahmen einer traumatisch oder infektiös bedingten Entzündungsreaktion können Keratozyten einen

fibroblastischen Phänotyp annehmen (aktivierter Keratozyt). Diese Differenzierung von Keratozyten zu Fibroblasten wird durch ein Wechselspiel aus Zytokinen und Wachstumsfaktoren vermittelt, darunter IL-1, Platelet-derived growth factor (PDGF), Fibroblast growth factor (FGF), Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) und in besonderem Maße TGF- β (108–110). Verglichen mit Keratozyten sezernieren Fibroblasten höhere Mengen an EZM-Komponenten, wodurch eine Gewebsrekonstruktion ermöglicht wird (111,112). Dies ist Teil des natürlichen Heilungsprozesses. Abhängig von der Schwere der kornealen Schädigung wird ein Teil der Fibroblasten zu pathologischen Myofibroblasten umgewandelt (109). Letztere lassen sich als vergrößerte, spindelförmige Zellen beschreiben, die vermehrt α -Smooth muscle actin (α -SMA) sowie überschüssige, desorganisierte EZM-Komponenten produzieren, einschließlich Kollagen, Fibronectin und Connective tissue growth factor (CTGF) (110). Die Einbeziehung von α -SMA in die Hornhaut-EZM erzeugt eine kontraktile Kraft, die die orthogonale Anordnung der Kollagenfibrillen stört (113). Die verstärkte Gewebskontraktion führt zusammen mit der ungeordneten Ablagerung von EZM-Komponenten zu einer Reduktion der Hornhauttransparenz und stellt damit die Grundlage der Narbenbildung dar (74,113).

Davon abzugrenzen ist die vorübergehende Hornhauttrübung (klinisch als Haze bezeichnet), die bei moderaten Wundverhältnissen auftritt (113). Die Wiederherstellung der Transparenz erfolgt über den Abbau von überschüssiger EZM und wird im Wesentlichen proteolytischen Enzymen der MMP-Familie zugeschrieben, die vornehmlich von Fibroblasten gebildet werden (114). Exzessive EZM-Überproduktion und Gewebskontraktion durch persistente Myofibroblasten wurden dagegen als entscheidende Gründe für ein Fortbestehen von Hornhauttrübungen identifiziert (115). In vivo konnte gezeigt werden, dass, neben anhaltender TGF- β -Stimulation (113), die Schädigung der epithelialen Basalmembran ein maßgeblicher Einflussfaktor für die Bildung von Myofibroblasten ist (115). Der Zusammenhang wird auf den erhöhten Zustrom von PDGF und TGF- β aus der Epithelzone durch die geschwächte Barrierefunktion mit folglich erhöhter, stromaler Akkumulation zurückgeführt (115). Die exakten Transformationsbedingungen von Fibroblasten zu Myofibroblasten, wie etwa Schwellenwerte von TGF- β und Basalmembranintegrität sind weiterhin nicht vollständig geklärt, anhaltende TGF- β -Stimulation bleibt jedoch derzeit die

verlässlichste experimentelle Evidenz (116). Eine häufige Komplikation schwerwiegender Hornhautpathologien stellt die korneale Neovaskularisation dar (117). Direkte und indirekte Konsequenzen ergeben sich in Form von Hornhautödemen, prolongierter Inflammation, persistenter Trübung und Sehverschlechterung (117,118). Integraler Bestandteil dieses Phänomens ist die Freisetzung proangiogener Mediatoren wie Vascular endothelial growth factor (VEGF), FGF-2, MMPs, IL-1, IL-6 und PDGF durch geschädigte und apoptotische Zellen der Kornea (118,119). Die Avaskularität der Hornhaut wird im gesunden Zustand durch ein Gleichgewicht proangiogener und antiangiogener Stimuli aufrechterhalten (118). Der Überschuss an proangiogenen Faktoren, insbesondere von VEGF, führt ausgehend von limbalen Gefäßendothelzellen zur Migration neuer Blutgefäße, die bis ins tiefe Stroma vordringen können (118). Neugebildete Gefäße weisen eine erhöhte Permeabilität auf, sodass der Einstrom von Plasmaproteinen, Flüssigkeit, Lipiden und Immunzellen erleichtert wird (118). Eine übermäßige Stromahydratation wird nicht mehr durch die Pumpfunktion der kornealen Endothelschicht kompensiert und kann in ödematösen Veränderungen münden (7). Gleichzeitig ermöglicht die erhöhte Immunzellinfiltration eine autoinduktive Inflammationsschleife mit gesteigerter TGF- β -Signalgebung, was die Stabilisierung der Narbenstruktur fördert (120).

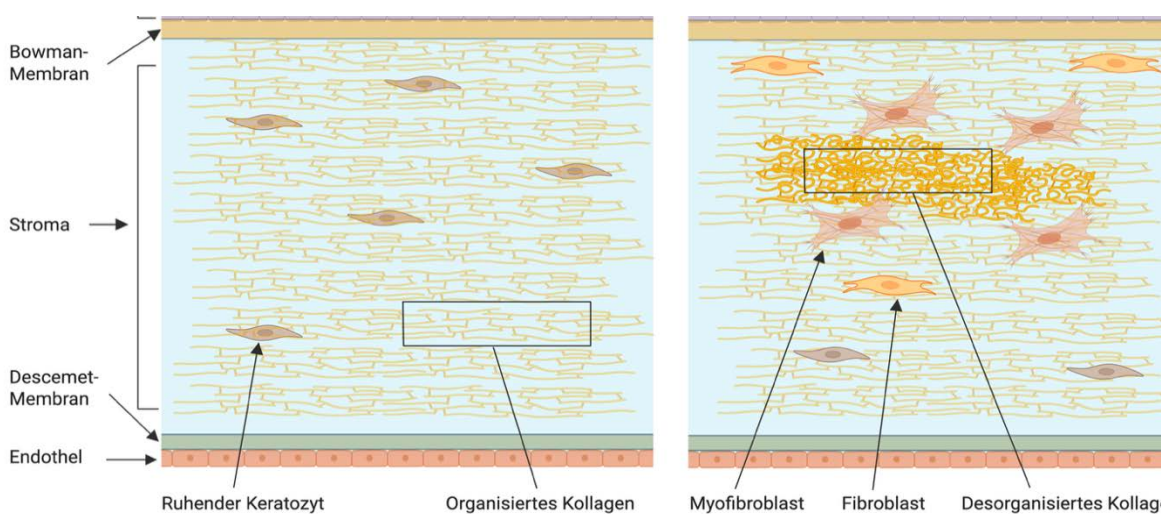


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Hornhaut im gesunden Zustand (links) und vernarbten Zustand (rechts). Erstellt mit BioRender.com.

1.3.3 Bedeutung von TGF- β bei der fibrotischen Reaktion

Im Kontext der kornealen Wundheilung lässt sich TGF- β als multifunktionaler Wachstumsfaktor beschreiben, der als Schlüsselregulator für Hornhautfibrose fungiert. Dieser wird von nahezu allen kernhaltigen Zellen sezerniert (98) und liegt primär in latenter Form vor (121). Es existieren mehrere Isoformen von TGF- β (β 1, β 2 und β 3), wobei sich insbesondere TGF- β 1 in präklinischen Studien als dominierender Einflussfaktor der fibrotischen Narbenbildung erwiesen hat (122,123). TGF- β 1 und - β 2 kommen sowohl im Hornhautepithel als auch im Stroma vor und wurden beide als Bestandteile der Tränenflüssigkeit identifiziert (124). Spuren von TGF- β 3 konnten bisher nur in Tierversuchen bei pathologisch veränderten Hornhäuten nachgewiesen werden, jedoch mit unklarem Gewebestandort (125,126).

Aktiviertes TGF- β bindet zunächst an spezifische, membrangebundene TGF- β -Typ-I/II-Rezeptoren (T β RI/II) stromaler Zellen und initiiert nach wechselseitiger Phosphorylierung die kanonische SMAD-Signalkaskade (Small mothers against decapentaplegic – eine Proteinfamilie von Transkriptionsfaktoren) (127,128). T β RI/II konnte sowohl bei Keratozyten als auch bei Fibroblasten und Myofibroblasten nachgewiesen werden, wobei letztere beiden eine höhere funktionelle Rezeptorverfügbarkeit aufweisen (129,130). Aktiviertes SMAD2/3 lagert sich mit SMAD4 im Zytoplasma zu einem Trimerkomplex zusammen, welcher in den Zellkern transloziert und die Transkription profibrotischer Gene fördert (128,131). Typische Genprodukte umfassen α -SMA, CTGF, Kollagen, Fibronectin, Proteoglykane und MMPs (132). Funktionelle Resultate sind eine verstärkte Produktion von EZM-Bauteilen mit konsekutiver Quervernetzung, Ausbildung kontraktile Stressfasern sowie Erzeugung des myofibroblastischen Phänotyps (74,113). Demgegenüber steht die antifibrotische Komponente innerhalb des SMAD-Netzwerks. Angetrieben über Bone morphogenetic proteins (BMPs) erfolgt die Phosphorylierung und Aktivierung von SMAD1/5/8, welche ebenfalls an SMAD4 binden und nach Translokation im Zellkern die Expression antifibrotischer Gene fördern (131). Insbesondere BMP7 erwies sich als potenter Inhibitor der TGF- β -induzierten Fibrose (133). Ein weiterer negativer Regulator ist SMAD7, das direkt an T β RI bindet und die Phosphorylierung von SMAD2/3 blockiert (134,135). Erhöhte Stromatransparenz und reduzierte Myofibroblastendichte durch

Überexpression von SMAD7 konnten in einem Tiermodell nach photorefraktiver Hornhautschädigung bestätigt werden (134). Zusammenfassend wirkt der SMAD1/5/8-Weg zusammen mit SMAD7 als endogener Gegenspieler zum profibrotischen SMAD2/3-Weg.

Neben der kanonischen Signalachse werden durch TGF- β auch SMAD-unabhängige (nicht-kanonische) Wege in der Kornea beeinflusst, die über verstärkte profibrotische Genexpression die EZM-Verdichtung und Myofibroblastenbildung fördern (136,137). Zu den wichtigsten gehören der Mitogen-activated protein kinase (MAPK)-Signalweg und der Ras homolog A/Rho-associated protein kinase (RhoA/ROCK)-Signalweg, für die in der Hornhaut eine klare Evidenz vorliegt (136,137). Hinweise deuten auch auf eine Mitbeteiligung des Phosphoinositide-3-kinase/Protein kinase B (PI3K/Akt)-Signalwegs bei der kornealen Myofibroblastenbildung hin, jedoch ohne kausalen Nachweis, dass TGF- β dort als Upstream-Aktivator agiert (138,139).

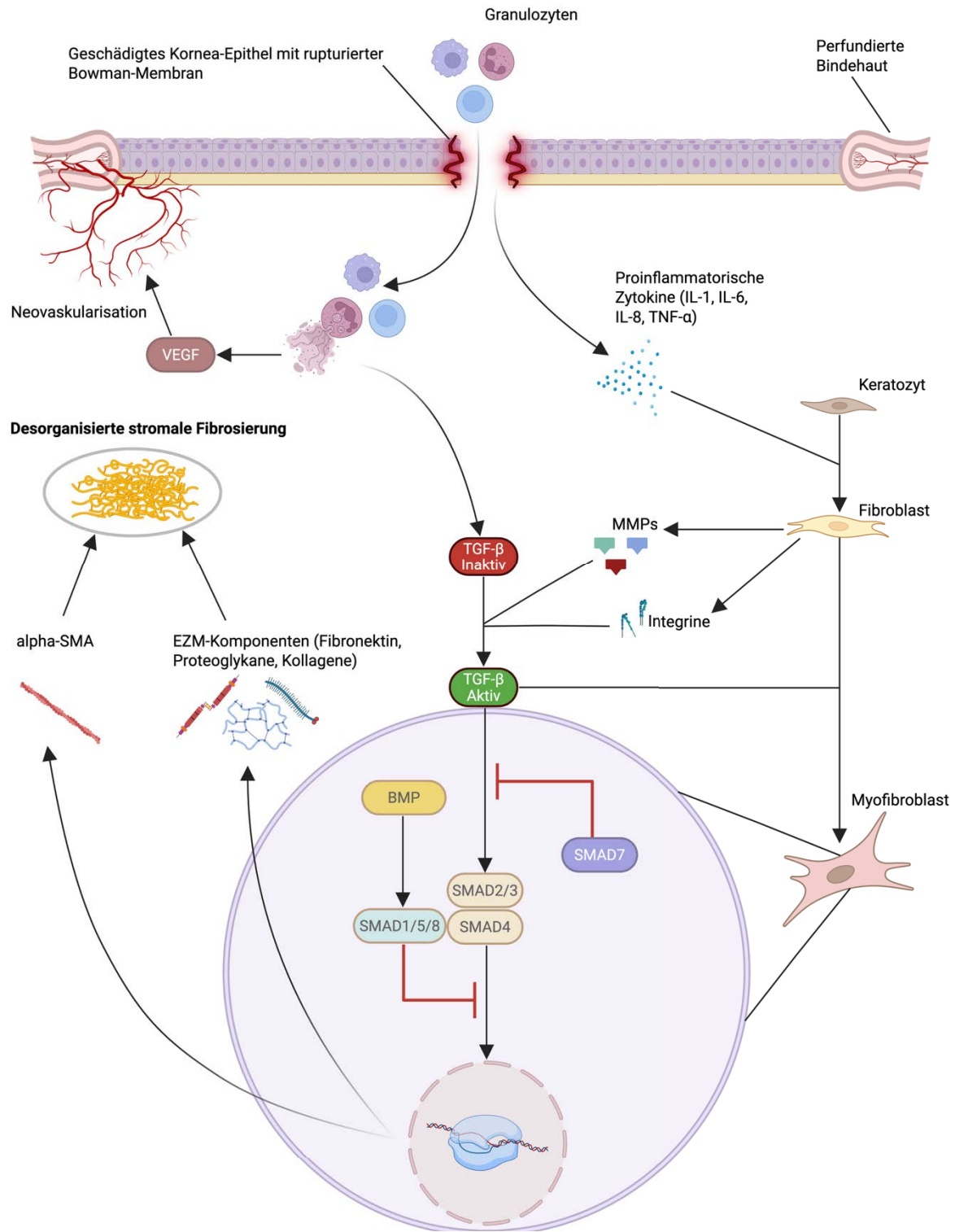


Abbildung 3: Vereinfachtes Schema der kornealen Fibrose mit proinflammatorischen Signalwegen, TGF- β -Aktivierung und Gegenspielern des SMAD-Signalweges. Erstellt mit BioRender.com.

2 Material und Methoden

Zur Erstellung dieser Diplomarbeit wurde eine umfassende Literaturrecherche deutsch- und englischsprachiger wissenschaftlicher Arbeiten durchgeführt. Ziel war eine kritische Bewertung etablierter therapeutischer Strategien sowie die strukturierte Darstellung und Einordnung des aktuellen Forschungsstands zu neuartigen Behandlungsansätzen, die auf die Reduktion kornealer Narbenbildung nach Verletzungen und Infektionen abzielen.

Die Auswahl geeigneter Artikel erfolgte in anerkannten medizinisch-wissenschaftlichen Onlinedatenbanken, darunter PubMed, ScienceDirect, Cochrane Library und Google Scholar. Berücksichtigt wurden sowohl präklinische experimentelle Studien als auch klinische Untersuchungen, systematische Übersichtsarbeiten und relevante Fallserien. Ergänzend wurden Leitlinien sowie die Referenzlisten zentraler Publikationen herangezogen, um weitere thematisch einschlägige Studien zu identifizieren. Um die jeweiligen Sachverhalte korrekt darzustellen, wurden auch ältere Schlüsselpublikationen in die Arbeit einbezogen, sofern diese weiterhin als relevant gelten und grundlegende Erkenntnisse zur kornealen Wundheilung, Fibroseentwicklung oder Stromaregeneration liefern.

Die Literaturrecherche wurde im Zeitraum von November 2023 bis November 2025 durchgeführt und umfasste sowohl kontrollierte Schlagwörter (Medical Subject Headings, MeSH) als auch freie Suchbegriffe. Dabei wurden MeSH-Begriffe wie „Cornea“, „Cicatrix“, „Fibrosis“, „Corneal Injuries“ und „Wound Healing“ in unterschiedlichen Kombinationen eingesetzt und mit therapiebezogenen Subheadings wie etwa „drug therapy“, „prevention and control“, „administration“ und „topical“ verknüpft. Ergänzend wurden Kombinationen folgender freier Suchbegriffe verwendet, um aktuelle und noch nicht indexierte Publikationen zu erfassen: „corneal scarring“, „corneal fibrosis“, „corneal wound healing“, „myofibroblasts“, „anti-scarring agents“, „ocular surface injury“, „stromal fibrosis“, „haze“, „scarless“, „healing“, „treatment“, „therapy“, „steroids“, „mitomycin“, „amniotic membrane therapy“, „VEGF“, „Losartan“, „gene therapy“, „stem cells“, „regenerative“, „biologicals“, „NBL1“, „decorin“. Die Auswahl der Literatur erfolgte anhand der Relevanz für die Fragestellung, der methodischen Qualität der Studien sowie der Nachvollziehbarkeit und Konsistenz der berichteten Ergebnisse.

3 Ergebnisse

3.1 Konventionelle Anwendungsmittel

3.1.1 Topische Kortikosteroide

Der antifibrotische Nutzen topischer Kortikosteroide (KS) beruht primär auf der Dämpfung der frühen inflammatorischen Kaskade, einschließlich der Freisetzung entzündlicher Zytokine durch genomische und nicht-genomische Effekte (104,140,141). Die dadurch getriebene Abschwächung der TGF- β -Signalgebung reduziert die Myofibroblasten-Differenzierung und überschießende EZM-Ablagerungen (110,113).

Kortikosteroide bei nicht-infektiösen Hornhautverletzungen

Postoperatives Entzündungsmanagement nach diversen augenchirurgischen Eingriffen gilt als anerkannte Indikation für die topische KS-Anwendung (142–144). Ein Großteil der Forschung konzentriert sich dabei auf den Einsatz nach refraktiv-chirurgischen Eingriffen, um die Bildung von Hornhauttrübung zu vermindern und das visuelle Outcome zu verbessern.

Vetrugno *et al.* (145) untersuchten in einer randomisierten, doppelblinden Studie den Effekt einer frühzeitigen topischen KS-Therapie nach PRK im Vergleich zu einer NSAID-basierter Behandlung. Während sich das pharmakologische Therapieschema zwischen den Gruppen nur in den ersten Tagen bis zum Abschluss der Reepithelisierung unterschied, zeigte sich in der Steroidgruppe eine signifikant geringere Hornhauttrübung über den gesamten Beobachtungszeitraum von bis zu 12 Monaten (145). Zudem erwies sich das visuelle Outcome in der Steroidgruppe als günstiger, wohingegen sich die Reepithelisierungszeit zwischen den Gruppen nicht unterschied (145).

Spätere klinische Analysen befassten sich mit der Wirksamkeit unterschiedlicher KS-Formulierungen nach refraktiven Eingriffen (144,146). In einer prospektiv randomisierten Studie berichteten Mifflin und Kolleg*innen (146) keine signifikanten Unterschiede zwischen verschiedenen Steroidregimen hinsichtlich der Inzidenz von Hornhauttrübung, okulärer Hypertonie und unkorrigierter Sehschärfe nach PRK. Diese Ergebnisse werden durch eine Meta-Analyse von Zhang *et al.* (144) bestätigt.

Insgesamt deuten die Befunde darauf hin, dass eine flexible Anwendung verschiedener KS bei ähnlicher Wirksamkeit im Rahmen einer individuellen Therapie möglich ist. Über refraktive Verfahren hinaus werden topische KS auch in anderen postoperativen Settings zur Kontrolle entzündlicher Reaktionen eingesetzt (147–150).

Topische KS finden auch Anwendung als Bestandteil der Akuttherapie bei Hornhautverätzungen (151). Quantitative Daten zur antifibrotischen Effektivität von KS in diesem Einsatzbereich sind nach aktuellem Stand der Recherche nicht verfügbar. Die S1-Leitlinie der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft e.V. (DOG) sieht, basierend auf den Arbeiten der Arbeitsgruppen von Donshik (152) und Dohlman (153), eine Grad-A-Empfehlung für kortisonhaltige Augentropfen nach Hornhautverletzungen durch Säuren oder Laugen vor, um die Entzündungsreaktion einzudämmen und gleichzeitig eine rasche Heilung mit möglichst geringer Narbenbildung zu ermöglichen (151).

Kortikosteroide bei infektiösen Hornhautverletzungen

Bei infektiösen Keratitiden wurde der Einsatz topischer KS in mehreren klinischen Studien untersucht, wobei potenzielle antifibrotische Effekte einer möglichen Beeinträchtigung der Infekt-Kontrolle gegenüberstehen (154). Die strukturellen Schädigungen der Hornhaut hängen sowohl mit den direkten Einwirkungen durch Mikroorganismen als auch mit den indirekten Auswirkungen durch entzündliche Immunreaktionen zusammen (155). Antimikrobielle Substanzen wirken auf infektiöse Pathogene, haben aber typischerweise keinen Einfluss auf die fortlaufende Entzündungskaskade. Das fundamentale Prinzip bei der Nutzung von KS liegt in der Suppression inflammatorischer Prozesse. Es wird angenommen, dass die Kombination von antimikrobiellen Pharmazeutika und KS eine Möglichkeit bietet, beide Prozesse simultan zu hemmen (156).

Eine Cochrane-Meta-Analyse von 2014 (157) bewertete den Einsatz topischer Kortikosteroide als Zusatztherapie zur antibiotischen Behandlung bei bakterieller Keratitis auf Grundlage von vier randomisierten kontrollierten Studien (RCT) mit insgesamt 612 Augen. In allen eingeschlossenen Studien wurde ein topisches Kortikosteroid zusätzlich zu einer antimikrobiellen Standardtherapie mit einer alleinigen antibiotischen Behandlung verglichen (158–161). Zu den am häufigsten

erfassten primären Endpunkten zählten die Sehschärfe, Ulkusgröße und Zeit bis zur Reepithelisierung mit Nachbeobachtungszeiträumen von bis zu 12 Monaten (157). Die größte eingeschlossene Studie, die *Steroids for Corneal Ulcers Trial* (SCUT) (160) mit 500 Teilnehmer*innen, sowie eine vorangegangene Pilotstudie (161) untersuchten zusätzlich als sekundäre Endpunkte Infiltrat- und Narbengröße mittels Spaltlampenuntersuchung bis zu 12 Monate. In der Gesamtauswertung zeigten sich zwischen Steroid- und Kontrollgruppe keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Sehschärfe oder Ulkusgröße (158). SCUT verwies auf ein gesteigertes Risiko für eine Erhöhung des Intraokular drucks (IOD) in der Steroidgruppe (160), während die drei kleineren Studien diesen Befund nicht bestätigten (158,159,161). Srinivasan *et al.* (161) gaben bekannt, dass die Zeit bis zur Reepithelisierung in der Steroidgruppe um 53 % länger war als in der Kontrollgruppe. Hinsichtlich der Narbenparameter ergaben sich inkonsistente Befunde. Srinivasan *et al.* (161) berichteten in der Pilotstudie unter Steroidtherapie eine verlangsamte Reepithelisierung, jedoch geringere Infiltrat- bzw. Narbengrößen im kurz- und mittelfristigen Verlauf (161), während SCUT keine signifikanten Unterschiede in Reepithelisierungszeit oder Narbengröße nach 3 und 12 Monaten zeigte (160).

Aufgrund kleiner Stichproben, unvollständiger Nachbeobachtungsdaten und methodischer Limitationen kamen die Autor*innen der Cochrane-Analyse zu dem Schluss, dass keine ausreichende Evidenz für einen generellen Nutzen topischer Kortikosteroide als Zusatztherapie bei bakterieller Keratitis vorliegt (157). Subgruppenanalysen auf Basis der SCUT-Daten zeigten jedoch eine differenzierte Wirkung (162,163). Bei Keratitiden durch *Nocardia*-Arten war die Anwendung von Kortikosteroiden mit größeren Infiltrat- bzw. Narbengrößen assoziiert, während sich bei Nicht-*Nocardia*-Geschwüren kein signifikanter Unterschied ergab (162,163). Demgegenüber profitierten bestimmte Patient*innensubgruppen mit Nicht-*Nocardia*-Keratitis von einem besseren visuellen Outcome nach drei Monaten, insbesondere bei früher adjuvanter Steroidgabe, zentral gelegenen Infiltraten oder schlechter Ausgangssehschärfe (163).

Dauer und Zeitpunkt der Anwendung

Eine pauschale Empfehlung für die Anwendungsdauer topischer KS zum isolierten Zweck der Hornhautnarbenreduktion lässt sich aufgrund der Heterogenität der Ursachen, Begleitumstände, individueller Nebenwirkungen, Risikoprofile und variabler Krankheitsverläufe nicht ableiten und sollte unter Betrachtung des gesamten klinischen Kontextes erfolgen. Im postoperativen Entzündungsmanagement nach refraktiv-chirurgischen Eingriffen verwendeten Mifflin *et al.* (146), Vetrugno *et al.* (145) und die inkludierten RCTs von Zhang *et al.* (144) unterschiedliche KS-Präparate, Dosierungsschemata, Regimedauern und operative Verfahren, aus denen sich kein eindeutiger Trend ergibt. Auch die Leitlinie der American Academy of Ophthalmology (AAO) zum bevorzugten Behandlungsprotokoll für refraktive Chirurgie (164) empfiehlt eine unspezifische Behandlungsdauer von wenigen Tagen bis zu mehreren Wochen, abhängig vom operativen Verfahren und der klinischen Situation. Weitgehende Übereinstimmung findet sich beim favorisierten Zeitpunkt der Anwendung, typischerweise sofort nach dem Eingriff, um eine möglichst effektive Modulation der Entzündungsreaktion zu erreichen (144–146,165).

Im Einsatzgebiet nach Hornhautverätzungen verweist die S1-Leitlinie der DOG (151) auf die Verwendung von phosphat- und konservierungsmittelfreien Steroid-Tropfen in der ersten Woche nach der Verletzung mit einer Anwendungsfrequenz von viermal täglich bis zu stündlich (151). Die Dosierung soll dabei an die Schwere der Verletzung angepasst sein (151). Nach einer Woche intensiver Nutzung ist das ausschleichende Absetzen der Steroide indiziert, da die Balance zwischen Kollagensynthese und Kollagenabbau ungünstig zu Seiten des Kollagenabbaus kippen kann (52).

Für einen Nutzen topischer KS als adjuvante Therapie bei mikrobiellen Hornhautinfektionen findet sich wenig bis keine Evidenz (157,162,163). Nur die Subgruppenanalysen zur SCUT (162,163) deuten auf einen möglichen Nutzen topischer KS bei mikrobiellen Befall durch Nicht-*Nocardia*-Arten hin, primär bei der dreimonatigen Sehschärfe und insbesondere bei Fällen mit schwerwiegenden Geschwüren (162,163). Srinivasan *et al.* verwendeten sowohl für die Pilotstudie (161) als auch die SCUT (160) Prednisolonphosphat mit einer zeitlichen

Verzögerung von mindestens 48 Stunden, in denen die Patient*innen topisches Moxifloxacin erhielten, und einer dreiwöchigen Therapiedauer mit sukzessiver Dosisreduktion. Auf Basis des in den Studien verwendeten Therapieschemas bleibt offen, ob eine frühere Einleitung oder längere Dauer der topischen KS-Gabe zu einer stärkeren Entzündungsmodulation und damit zu ausgeprägteren Effekten hätte führen können.

3.1.2 Topisches Mitomycin C

Mitomycin C (MMC) ist ein Antibiotikum mit alkylierender Wirkung, das die Zellproliferation durch Blockade der DNA-Synthese hemmt (166). Neben der Anwendungsmöglichkeit bei onkologischen Krankheitsbildern ist die Nutzung von MMC inzwischen auch in der Ophthalmologie verbreitet. Primär wird es zur Rezidivprophylaxe nach Pterygium-Exzision, bei oberflächlichen Augentumoren und nach refraktiv-chirurgischen Eingriffen angewandt (166). Der grundlegende Mechanismus zur Minimierung kornealer Narbenbildung basiert auf antiproliferativen Effekten und insbesondere der Unterdrückung der Myofibroblastenbildung (167,168). In vitro konnte gezeigt werden, dass MMC die TGF- β -induzierte Differenzierung von Keratozyten zu Myofibroblasten hemmt, ohne die Zellviabilität wesentlich zu beeinträchtigen (168).

Anwendung in der Refraktiv-Chirurgie

Die Arbeitsgruppe von Chang (169) untersuchte in einer Meta-Analyse den trübungspräventiven Effekt von intraoperativ appliziertem MMC bei Patient*innen nach PRK. In die Analyse wurden 17 Studien einbezogen, in denen die Inzidenz postoperativer Hornhauttrübungen als primärer Endpunkt bewertet wurde (169). In fast allen Studien wurde MMC als 0,02 %-Lösung umgehend nach der Laserablation verabreicht mit einer Anwendungsdauer von 5 bis 120 Sekunden (169). Die Ergebnisse zeigten eine signifikante Reduktion der Haze-Inzidenz in der MMC-Gruppe im Vergleich zu Kontrollen (OR=0,18; 95 % CI [0,08 bis 0,39]), wobei dieser Effekt sowohl für früh als auch für spät auftretende Trübungen nachweisbar war (169). Für sekundäre Endpunkte wie refraktive Präzision, Sehschärfe und Endothelzelldicke ergaben sich insgesamt keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen, wenngleich einzelne Studien erhöhte Endothelzellverluste

unter MMC berichteten (169). Die Autor*innen weisen auf eine methodische Heterogenität hinsichtlich Applikationsdauer, Konzentration und Studiendesign hin, wodurch das Evidenzniveau eingeschränkt bleibt (169).

Ergänzend untersuchten Querdane und Kolleg*innen (170) in einer Meta-Analyse ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien zur Anwendung von Mitomycin C nach PRK bei myopen Patient*innen. Im Vergleich zu Chang *et al.* (169) zeichnet sich diese Analyse durch strengere Einschlusskriterien und einen längeren Beobachtungszeitraum von bis zu fünf Jahren aus (170). Primärer Endpunkt war die Inzidenz postoperativer Hornhauttrübungen, die über alle Nachbeobachtungszeiträume hinweg in der MMC-Gruppe signifikant reduziert war (RR=0,29; 95 % CI [0,19 bis 0,45]; $p < 0,00001$) (170). Für sekundäre Endpunkte wie postoperative Sehschärfe, sphärisches Äquivalent und Endothelzellverluste ergaben sich insgesamt keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen, wobei im Langzeitverlauf ein geringer Vorteil der MMC-Gruppe hinsichtlich der Sehschärfe berichtet wurde (170). Einzelne Studien wiesen bei tieferen Ablationsprofilen und längerer Applikationsdauer auf erhöhte Endothelzellverluste hin (171).

Die Evidenzlage zu MMC in der Refraktiv-Chirurgie fokussiert sich weitestgehend auf die PRK. Die beiden Meta-Analysen von Chang *et al.* (169) und Querdane *et al.* (170) zeigen konsistent eine signifikant geringere Inzidenz postoperativer Hornhauttrübung ohne gesicherte Nachteile bei refraktivem Outcome oder der Endothelzellzahl durch MMC-Anwendung (169,170). Für refraktive Verfahren abseits der PRK sowie andere okulochirurgische Eingriffe existieren derzeit keine frei zugänglichen Studien, die eine korneale Haze-Reduktion durch MMC als primären Endpunkt untersuchen. Eine ältere Studie mit Fokus auf dem visuellen Outcome verglich die Anwendung von MMC nach PRK und LASIK an 88 myopen Augen über einen Beobachtungszeitraum von einem Jahr (171). Dabei erwies sich die PRK als leicht überlegen hinsichtlich postoperativer Sehschärfe, Aberrationen und Kontrastempfindlichkeit (171). Die Ergebnisse bei MMC-Anwendung nach PRK (169,170) lassen sich daher nicht ohne Weiteres auf andere refraktive Verfahren übertragen.

Für Indikationen außerhalb eines kontrollierten operativen Settings, die eine relevante Ätiologie kornealer Narben darstellen, wie infektiöse Keratitiden oder unsterile Hornhautverletzungen, findet sich derzeit keine Evidenz zum Einsatz von MMC.

Dosis-Zeit-Fenster bei der MMC-Anwendung

Bei der PRK ist der standardmäßige Applikationszeitpunkt intraoperativ und typischerweise direkt nach der Stromaablation (169,170). So kann der Wirkstoff direkt auf das epithelfreie Stromabett aufgetragen werden. Dies begünstigt einerseits die Pharmakokinetik aufgrund erleichterter Wirkstoffverteilung im Stroma, andererseits wird der zelltoxische Effekt auf die Epithelzone begrenzt, was eine rasche Reepithelisierung ermöglicht (172).

Nahezu alle eingeschlossenen Studien von den Arbeitsgruppen um Chang (169) und Querdane (170) verwendeten eine MMC 0,02 %-Lösung mit konsistenten Ergebnissen hinsichtlich der Haze-Reduktion. Die Übersichtsarbeit von Crespo *et al.* (166) verweist auf eine vergleichende Untersuchung, in der eine MMC 0,02 %-Lösung und eine MMC 0,002 %-Lösung bei unterschiedlicher Myopie-Ausprägung und Ablationstiefe evaluiert wurden. Demnach zeigte die höher konzentrierte Lösung eine leicht verbesserte Wirksamkeit bei der Prävention von postoperativem Haze nach PRK bei Myopie ≥ 6 dpt und Ablationstiefen ≥ 75 μm , während sich bei Fällen mit geringerer Myopie und Ablationstiefe beide Konzentrationen als vergleichbar wirksam erwiesen (166). Diese Ergebnisse suggerieren, dass der Nutzen einer höheren Konzentration insbesondere bei tiefen Ablationen überwiegen könnte, wohingegen bei moderater Myopie eine niedrigere Konzentration ein besseres Sicherheitsprofil bei vergleichbarer Wirksamkeit darstellen könnte. Vereinzelt werden in der Literatur Konzentrationen oberhalb von 0,02 % diskutiert, jedoch ohne konkrete Evidenzbasis, dass dadurch eine zusätzliche Wirksamkeit bei vertretbarem Sicherheitsprofil erzielt werden kann (173).

Die Anwendungsdauer von MMC variiert in der Literatur erheblich (166,169,170,173). Die Meta-Analysen von Chang *et al.* (169) und Querdane *et al.* (170) berichteten von Anwendungsdauern zwischen 5 und 120 Sekunden, wobei der Großteil der eingeschlossenen Studien Einwirkzeiten von 10–30 Sekunden

verwendete (169,170). Einige Autor*innen empfahlen ein standardisiertes Regime von 15–30 Sekunden mit Tendenz zu höheren Anwendungsdauern bei höherer Ablationstiefe, allerdings verhinderte die Heterogenität der Studien eine verlässliche Subgruppenanalyse (169,170). Querdane *et al.* (170) berichteten, dass der protektive Effekt von MMC in den meisten eingeschlossenen RCTs unabhängig von der genauen Expositionszeit beobachtet wurde. Auch ältere retrospektive Daten zeigten keine signifikanten Unterschiede im Ausmaß der postoperativen Hornhauttrübung nach PRK zwischen Anwendungsdauern von 12, 60 und 120 Sekunden bei Verwendung einer MMC-Konzentration von 0,02 % (174). Längere Einwirkzeiten von 60–120 Sekunden führten hingegen nicht konsistent zu einer zusätzlichen Wirksteigerung, wurden aber vereinzelt mit erhöhtem Endothelzellverlust in Verbindung gebracht (169,170,173). Dieses Phänomen deckt sich mit präklinischen Daten, die eine dosis- und zeitabhängige Zunahme der Zelltoxizität beschreiben (167). Auch deuten diese vorliegenden Befunde auf einen gewissen Sättigungseffekt bezüglich der Wirksamkeit von MMC bei der Haze-Prävention hin.

Auf Basis der aktuellen Datenlage lässt sich keine optimale Anwendungsdauer ableiten. Die klinischen Daten geben Grund zur Annahme, dass Einwirkzeiten von etwa 10–30 Sekunden bei einer MMC-Konzentration von 0,02 % einen sinnvollen Kompromiss zwischen Wirksamkeit und Zelltoxizität darstellen (169,170). Auch die optimale Konzentration ist nicht abschließend festgelegt. 0,02 % MMC-Lösung wurde am häufigsten klinisch untersucht, niedrigere Konzentrationen scheinen allerdings bei geringerer Ablationstiefe ähnlich wirksam (166). Weitere prospektive Studien sind erforderlich, um einheitliche Richtlinien für das Dosis-Zeit-Fenster festzulegen.

3.1.3 Adjuvante Anwendungsmittel

3.1.3.1 Amnionmembrantransplantation

Die Amnionmembran bezeichnet die innerste Schicht der humanen Plazenta und setzt sich aus dem Amnionepithel, der darunterliegenden Basalmembran und einer EZM als Stromaschicht zusammen (175). Nach der Entbindung kann sie aus der Plazenta einer Spenderin als Transplantatmaterial gewonnen werden (175). Im

Rahmen ophthalmologischer Anwendungen wird sie meist kryokonserviert und kann dann als Inlay-Applikation (Transplantat), Onlay-Applikation (Patch) oder kombinatorisch auf die Augenoberfläche angebracht werden (175). Die Wahl der Technik orientiert sich am Einsatzzweck, entweder als integratives Transplantat zu Rekonstruktionszwecken bei stark geschädigter Augenoberfläche (Inlay) oder als wundheilungsunterstützende Auflage (Onlay) (175). Die biologische Wirkung beruht auf antiangiogenen, antiinflammatorischen, antimikrobiellen und antifibrotischen Eigenschaften, vermittelt durch enthaltene Wachstumsfaktoren und Mediatoren wie IL-10 sowie MMPs (175,176). Besonders relevant ist die direkte Beeinflussung des TGF- β -Signalweges und der Myofibroblasten-Differenzierung. Einen der ersten präklinischen Belege hierfür lieferten Woo und Kolleg*innen (177), die berichteten, dass die Patch-Amnionmembrantransplantation (AMT) bei Kaninchenaugen nach PRK die Myofibroblasten-Differenzierung signifikant einschränkte und damit Stromatrübung und Fibrose reduzierte.

AMT bei infektiöser Keratitis

Die Meta-Analyse von Ting *et al.* (178) untersuchte den Effekt einer adjuvanten Amnionmembrantransplantation zusätzlich zur standardmäßigen antimikrobiellen Therapie bei infektiöser Keratitis. Über 28 Studien hinweg zeigte sich ein konsistenter klinischer Vorteil der AMT gegenüber der alleinigen medikamentösen Therapie, insbesondere hinsichtlich einer verkürzten Heilungsdauer sowie einer verbesserten unkorrigierten Sehschärfe nach einem Monat, ohne dass ein erhöhtes Risiko für unerwünschte Ereignisse berichtet wurde (178). Eine inkludierte RCT (179), die speziell Läsionsmorphologie und Narbenparameter als Endpunkte untersuchte, berichtete zusätzlich von signifikant kleineren Narbenflächen um rund 23 % (MD=-5,17 mm²; 95 % CI [-7,53 bis -2,80]; p<0,001), weniger Neovaskularisationsausprägung und durchwegs besserer bestkorrigierter Sehschärfe (BCVA) nach 1, 3 und 6 Monaten (jeweils p<0,001) in der AMT-Gruppe (179). Eine andere Fallserie (180) an retrospektiv kontrollierten Augen mit Pseudomonas-Keratitis fand dagegen keinen signifikanten Unterschied in der Größe der Hornhauttrübung, dafür jedoch eine geringere mittlere Dichte der Hornhauttrübung (rund -16 %, p=0,04) und bessere BCVA in der AMT-Gruppe (180). Basierend auf gepoolten Schätzwerten zeigte sich der heilungsbeschleunigende Effekt der AMT bei Pilzkeratitis ausgeprägter als bei

bakterieller Keratitis (178). Für Keratitiden mit viraler Genese lagen keine RCTs vor, größere Fallserien berichten allerdings von hohen vollständigen Heilungsraten (94 %) (178). Die Daten (178–180) zeigen ein relativ konsistentes Bild zugunsten eines besseren klinischen Outcomes bei adjuvanter AMT. Die Wirksamkeit scheint abhängig von der mikrobiologischen Ätiologie (178). Ting *et al.* (178) weisen jedoch auf ein begrenztes Evidenzniveau hin, bedingt durch kleine Stichproben, heterogene Endpunkte sowie fehlende Standardisierung von Erkrankungsschwere und AMT-Anwendungstechnik.

AMT bei akuten Augenverätzungen

Eine Cochrane-Meta-Analyse aus dem Jahr 2022 (181) untersuchte den adjuvanten Einsatz der Amnionmembrantransplantation bei akuten Augenverätzungen auf Basis von 2 RCTs (181). Die Analyse erfolgte getrennt nach Schweregrad der Verletzung. Bei moderaten Verätzungen (Roper-Hall II–III) zeigten sich tendenziell leichte, aber unsichere Vorteile in der AMT-Gruppe bei niedriger bis sehr niedriger Evidenzqualität für die mittlere Sehschärfe, Risiko einer fehlenden Reepithelisierung bis Tag 21, Neovaskularisation und Zeit bis zur Reepithelisierung (181). Bei schweren Verätzungen (Roper-Hall IV) ergab sich kein signifikanter Nutzen der AMT-Behandlung (181). Die Autor*innen betonten methodische Limitationen, darunter kleine Stichproben, fehlende Verblindung und Unsicherheiten in der Schweregradklassifikation (181). Eine direkte Quantifizierung der kornealen Narbenbildung erfolgte nicht, jedoch gelten Neovaskularisation und Sehschärfe als potenziell korrelierende Parameter für fibrotische Veränderungen (46,182).

Dauer und Zeitpunkt der Anwendung

Ein einheitlich optimaler Zeitpunkt für den Anwendungsbeginn lässt sich aus den Daten (178–181) nicht pauschal ableiten. In den meisten Studien zur Behandlung infektiöser Keratitiden erfolgte die Applikation früh im Krankheitsverlauf, sobald die standardmäßige antimikrobielle Therapie (SAT) gestartet und eine weitgehende Kontrolle über das Entzündungsgeschehen erreicht wurde (178–180). Tabatabaei *et al.* (179) führten die AMT 2–5 Tage nach Beginn der SAT durch und berichteten von vorteilhaften Ergebnissen hinsichtlich Sehschärfe, Narbenbildung und Neovaskularisation. Kheirkhah und Kolleg*innen (180) applizierten die AMT 2–3

Tage nach der SAT und beobachteten eine geringere Dichte der Hornhauttrübung sowie eine bessere Sehschärfe. Für die übrigen in der Meta-Analyse von Ting *et al.* (178) eingeschlossenen Studien wurde der Zeitpunkt der AMT nicht näher spezifiziert. Angaben zur Anwendungsdauer sind variabel oder unvollständig (178–180). Meist wurde die Amnionmembran temporär belassen bis zum Abschluss der Reepithelisierung oder bis diese spontan resorbiert wurde (178–180). Eine standardisierte Empfehlung zur Tragedauer liegt derzeit nicht vor und scheint stark von der individuellen Heilungsdynamik abzuhängen (178–180). Basierend auf einer kleinen Stichprobe von 2 RCTs (179,180) deuten die Daten daraufhin, dass eine grundsätzlich frühe AMT nach SAT-Einleitung bei infektiöser Keratitis vorteilhafte Ergebnisse liefern kann. Clare *et al.* (181) berichteten in der Cochrane-Meta-Analyse zum adjuvanten Einsatz der AMT bei akuten Augenverätzungen, dass in den eingeschlossenen Studien die AMT am Tag 0–7 erfolgte und die Membran nach etwa 3 Wochen entfernt wurde, sobald die Epithelheilung stabil war. Die Heilungserfassung war jedoch nicht täglich, was eine präzise Auswertung limitiert (181). Bei moderatem Schweregrad von akuten Augenverätzungen scheint laut der Arbeitsgruppe von Clare (181) eine frühe AMT potenziell vorteilhaft, jedoch sind die Ergebnisse aufgrund methodischer Einschränkungen unsicher und zeigen grundsätzlich weniger Wirksamkeit hinsichtlich des funktionellen Outcomes als bei infektiöser Keratitis, insbesondere bei höherem Schweregrad (178–181).

3.1.3.2 Systemisches Vitamin C

Die Ergebnisse experimenteller Studien legen den Schluss nahe, dass Ascorbinsäure mehrere Prozesse der kornealen Wundheilung beeinflusst (183–185). In vitro konnte gezeigt werden, dass Vitamin C die Synthese einer parallel ausgerichteten EZM fördert und dadurch prinzipiell eine transparente Stroma-Regeneration begünstigen könnte (184). Zusätzlich wird der antioxidative Effekt von Ascorbinsäure als Grundmechanismus dafür in Betracht gezogen, dass die korneale Neovaskularisation in einem Tiermodell unter dessen Einfluss reduziert wurde (183). Darüber hinaus wurde in einer präklinischen Arbeit eine beschleunigte Reepithelisierung durch gesteigerte Proliferation und Stoffwechselaktivität epithelialer Progenitorzellen beschrieben (185).

Klinische Evidenzlage

In einer retrospektiven klinischen Studie mit infektiöser Keratitis wurde der Einfluss einer systemischen Vitamin-C-Supplementierung auf korneale Trübungen untersucht (186). Untersucht wurde die Größe des Epitheldefekts und das Ausmaß kornealer Trübungen (als Flächenanteil) mit einem Beobachtungszeitraum von 3 Monaten (186). Sowohl die orale als auch intravenöse Applikation führten im Vergleich zur Kontrollgruppe zu einer geringen, aber signifikanten Reduktion der Hornhauttrübung, wobei der Effekt bei intravenöser Gabe ausgeprägter war (186). Zusätzlich zeigte sich unter Vitamin-C-Supplementierung eine stärkere Abnahme des Epitheldefekts (186). Laut Subgruppenanalyse war der Rückgang bei intravenöser Vitamin-C-Gabe ausgeprägter bei initialem Vorliegen eines Hypopions und bei Patient*innen < 60 Jahre (186).

Im refraktiv-chirurgischen Setting ergab sich hingegen kein relevanter Nutzen. Eine RCT nach PRK sowie eine weitere RCT nach LASEK zeigten keinen signifikanten Einfluss einer systemischen Vitamin-C-Gabe auf postoperative Hornhauttrübungen oder die Reepithelisierung (187,188). Insgesamt ist die verfügbare Evidenz limitiert und inkonsistent, sodass sich derzeit kein allgemein belastbarer therapeutischer Nutzen ableiten lässt. Die Daten deuten darauf hin, dass Vitamin C bei infektiöser Keratitis einen unterstützenden Effekt haben könnte, während im refraktiv-chirurgischen Kontext kein antifibrotischer Nutzen nachgewiesen wurde (186–188). Es bleibt fraglich, ob der beobachtete Nutzen bei infektiöser Keratitis auf einer direkten antifibrotischen Wirkung beruht oder vielmehr indirekt durch immunmodulatorische Effekte vermittelt wird, die eine effektivere Infektkontrolle ermöglichen.

3.1.3.3 Anti-VEGF-Hemmer

VEGF wird als einer der wichtigsten Mediatoren der kornealen Neovaskularisation angesehen (189). Im Rahmen pathogenetischer Prozesse wird er überwiegend von geschädigten kornealen Epithelzellen sowie infiltrierenden Immunzellen freigesetzt, in deren Folge sich limbusnahe Gefäße Richtung Stroma ausbreiten können (118). Dadurch induzierte Persistenz oder Intensivierung der Entzündung, Lipidablagerungen und Ödembildungen stehen allgemein mit einem schlechteren

klinischen Outcome in Verbindung und begünstigen Gegebenheiten für die Stabilisierung von fibrotischem Remodeling (117,118). Anti-VEGF-Therapien sind in der Ophthalmologie etabliert, insbesondere als wirksame Optionen bei feuchter altersbedingter Makuladegeneration (AMD) und diabetischem Makulaödem (190). Die Wirkung basiert auf einer Hemmung der Endothelzellmigration und Regression neu gebildeter Gefäße, was mit einer Dämpfung der proinflammatorischen Achse einhergeht (189).

Klinische Evidenzlage

Die Anwendung von Anti-VEGF-Mitteln zur Reduktion kornealer Neovaskularisation wurde in mehreren klinischen Studien untersucht. Eine Meta-Analyse von Lai *et al.* (191) zeigte über verschiedene Applikationswege hinweg eine signifikante Reduktion der kornealen Neovaskularisation (Standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD)=-1,17; 95 % CI [-1,58 bis -0,75]) und tendenziell eine leichte Verbesserung der Sehschärfe, wobei der gepoolte Effekt in den meisten Auswertungen gering ausfiel (191). Bevacizumab war dabei das am häufigsten untersuchte Präparat und wies die robusteste Datenlage auf (191). In einer RCT zeigte sich Bevacizumab im Vergleich zu Ranibizumab bezüglich der Reduktion von kornealer Neovaskularisationsfläche als leicht überlegen (191).

Die Evidenz ist durch erhebliche methodische Heterogenität, kleine Stichproben und begrenzte Vergleichsdaten zwischen den einzelnen Anti-VEGF-Wirkstoffen eingeschränkt (191). Klinische Daten zur direkten Beeinflussung stromaler Fibrose liegen bislang nicht vor. Die beobachteten Effekte betreffen primär die Gefäßregression und sekundär funktionelle Endpunkte, sodass Anti-VEGF-Therapien derzeit vor allem als ergänzende Strategie im Management vaskularisierter Hornhautpathologien einzuordnen sind, da diese als relevante Verstärker chronischer Entzündung und narbiger Remodellierung gelten (118,189,191).

Tabelle 1: Zusammenfassung konventioneller und adjuvanter Anwendungsmittel zur Reduktion von kornealer Fibrose

Strategie	Wirkmechanismus	Evidenzlage	Einsatzkriterien	Kurzfasit
Topische Kortikosteroide	Antiinflammatorischer Effekt durch genomische und nicht-genomische Effekte, verminderte TGF- β Expression	Signifikante Reduktion von Haze und Entzündungsreaktion nach refraktiver Chirurgie, vergleichbare Wirksamkeit verschiedener KS-Formulierungen; bei bakterieller Keratitis uneinheitliche oder keine Vorteile	Postoperative Entzündungsmodulation, Beginn sofort nach OP; frühe Phase bei chemischen Verätzungen 4x täglich bis stündlich; eingeschränkt bei infektiöser Keratitis, Beginn erst nach SAT-Einleitung	Etabliert in postoperativer Phase; Nutzen bei infektiöser Keratitis uneinheitlich, Abhängigkeit von Erregerspektrum und Timing
Topisches MMC	Antiproliferativer Effekt, Reduktion der Myofibroblastenbildung	Signifikante Reduktion postoperativer Hornhauttrübung, keine Evidenz für Einsatz abseits refraktiver Eingriffe	Nach PRK, Beginn intraoperativ nach Laserablation, Wirksamkeit für 0,02 % und kurze Expositionszeiten am besten untersucht	Wirksamkeit im PRK-Setting gut belegt, Einsatz wegen potenzieller Toxizität und Wirkungsprofil stark begrenzt
AMT	Effekte durch membranassoziierte Wachstumsfaktoren und Mediatoren, direkte Modulation des TGF- β -Signalwegs und der Myofibroblasten-Differenzierung	Geringere Narbenausprägung und konsistent bessere klinische Ergebnisse bei infektiöser Keratitis; bei chemischen Verätzungen leichte Vorteile nur bei moderaten Verbrennungen, insgesamt begrenzte Evidenzqualität	Adjuvant bei infektiöser Keratitis, akuten Epitheldefekten und chemischen Verätzungen; typischerweise früh im Verlauf eingesetzt und bis zur Reepithelisierung belassen	Klinischer Vorteil bei infektiöser Keratitis gut belegt, fraglich leichter Vorteil bei moderaten chemischen Verätzungen
Systemisches Vitamin C	Geordnete EZM-Synthese, antioxidative Effekte, beschleunigte Reepithelisierung	Nur kleine, heterogene Studien; geringfügige Abnahme von Hornhauttrübung bei infektiöser Keratitis, kein signifikanter Einfluss im refraktiv-chirurgischen Setting	Adjuvant bei infektiöser Keratitis	Potenziell unterstützend bei infektiöser Keratitis, aber insgesamt limitierte Evidenz; kein Nutzen in der Refraktiv-Chirurgie
Anti-VEGF	Hemmung kornealer Gefäßneubildung, Reduktion inflammatorisch getriggelter stromaler Veränderungen	Regression kornealer Neovaskularisation und tendenziell besseres visuelles Outcome, keine Daten zum Einfluss auf stromale Fibrose	Korneale Neovaskularisation unterschiedlicher Genese, ergänzend zur Standardtherapie	Gute Wirksamkeit gegen korneale Gefäßinvasion, kein Nachweis für Reduktion von stromaler Fibrose, möglicherweise sinnvoll als Zusatztherapie

3.2 Experimentelle und neuartige Behandlungsstrategien

3.2.1 Modulation fibrotischer Signalwege

Korneale Fibrose ist das Resultat einer fehlgesteuerten Wundheilung mit persistierenden Myofibroblasten und pathologischem EZM-Remodeling, bedingt durch eine anhaltende Überaktivität profibrotischer Signalweg-Achsen (18). Die Behandlung bleibt eine therapeutische Herausforderung, insbesondere wenn sich stromale Narben bereits stabilisiert haben, da manifeste Fibrosen schwer reversibel sind (18). Entsprechend besteht ein Interesse an neuen Therapieansätzen, die über die klassischen Behandlungsoptionen hinausgehen und gezielt in regulatorische Prozesse der Fibrose eingreifen. Die folgenden Abschnitte geben einen Überblick zu Strategien, für die aktuell die umfassendsten und überzeugendsten Daten vorliegen und eine mögliche zukünftige Erweiterung der antifibrotischen Therapie darstellen.

3.2.1.1 Pharmakologische Alternativen

Losartan ist ein Angiotensin-II-Typ1-Rezeptorblocker und als etabliertes Pharmazeutikum in der Hypertonietherapie bekannt. Außerhalb der Ophthalmologie wurden die Auswirkungen von Losartan auf die Myofibroblastenbiologie und Gewebefibrose bereits vor längerer Zeit erforscht (192,193). Dabei konnte festgestellt werden, dass systemisch appliziertes Losartan nicht-kanonische TGF- β -Signaltransduktionen abschwächt und damit MAPK-vermittelte Umbauprozesse dämpft (192,193). In den letzten Jahren erfolgte eine Reihe von präklinischen Untersuchungen an Tiermodellen, um den Einfluss von topischem Losartan auf die korneale Fibrose zu evaluieren (194–198).

In einem Descemetorhexis-Modell an Kaninchenaugen von Sampaio *et al.* (194) konnte topisches Losartan die posteriore stromale Fibrose und Kollagen-IV-Expression signifikant reduzieren, wohingegen orales Losartan keinen messbaren Effekt aufwies und die oral-topisch kombinierte Anwendung keine Überlegenheit gegenüber topischer Monoanwendung zeigte (194). Darüber hinaus wurden zwei weitere präklinische Untersuchungen an Kaninchen durchgeführt (195,196). In einem Experiment wurden chemische Verletzungen an der Kornea induziert und die

topische Losartan-Anwendung in Kombination mit Prednisolon evaluiert (195). Hierbei zeigte sich der größte Effekt bei gemeinsamer Anwendung von Losartan mit Prednisolon, welche teils hochsignifikante Reduktionen von Myofibroblasten und der Opazitätsintensität aufwies (195). Losartan allein war sowohl dem Kontroll-Vehikel als auch der Prednisolon-Monotherapie hinsichtlich einer signifikanten Senkung der Trübungsintensität überlegen (195). In der anderen Studie von Sampaio *et al.* (196) wurde der Einfluss von topischem Losartan bei laserinduzierter Oberflächenirregularität untersucht. Dabei konnte eine signifikante Senkung der Myofibroblastenzahl festgestellt werden, die zentrale Trübung blieb allerdings unverändert (196). Ein ähnliches Ergebnis wurde im Inzisionsmodell an Kaninchenaugen von Martinez *et al.* (197) beobachtet. Topisches Losartan reduzierte die Anzahl der Myofibroblasten ohne Beeinträchtigung des Wundschlusses deutlich ($p=0,03$), beeinflusste aber die innerhalb eines Monats gemessene Trübung nicht signifikant (197). Das Folgeexperiment von Martinez und Kolleg*innen (198) befasste sich mit der Wirkung von Losartan bei etablierter Hornhautfibrose nach alkalischer Verätzung. Beginnend nach einem Monat regulärer Heilungszeit führte Losartan zu einer signifikanten Abnahme von Myofibroblasten und einem leichten, nicht signifikanten Trend zur Opazitätsabnahme (198).

Klinische Daten existieren bislang nur auf Basis von Einzelfallberichten und kleineren Fallserien (199–203), die unterschiedliche Ätiologien kornealer Narben abdecken. Dutra *et al.* (202) berichteten über günstige Ergebnisse bei drei Patient*innen mit steroidresistenter Narbenbildung nach viraler Keratitis, die sechsmal täglich über einen Zeitraum von 4-9 Monaten topisches Losartan 0,8 mg/mL erhielten. Dabei zeigte sich eine Abnahme der Stromatrübung und Visusverbesserung in allen Fällen (202). Zwei weitere Fallberichte zu kornealen Trübungen nach Pseudomonas Keratitis (203) und viraler nummulärer Keratitis (201) berichten von ähnlichen Erfolgen mit deutlicher Reduktion der Stromatrübung und beachtlicher Sehverbesserung, während okuläre oder systemische Nebenwirkungen nicht festgestellt wurden (201,203). In einer kürzlich publizierten prospektiven Fallserie von Domene-Hickman *et al.* (200) wurden 19 Augen mit etablierter Hornhautfibrose ≥ 1 Monat nach kompletter Reepithelisierung und Abheilung der zugrunde liegenden Pathologie über 3 Monate hinweg sechsmal

täglich mit 1 mg/mL topischem Losartan behandelt. Dabei zeigte sich eine klare Visusverbesserung (Gesamtverlauf $p=0,007$), wobei fast 47 % der behandelten Augen ≥ 2 Sehzeilen, 26 % 1 Sehzeile und 21 % keine Sehzeile gewann (200). Ein Auge mit instabiler Tränenfilmoberfläche verlor ≥ 2 Sehzeilen, ohne dass ein sicherer Zusammenhang zur Therapie hergestellt werden konnte (200). Die Hornhauttrübung nahm moderat bis deutlich ab, besonders in der zentralen 6-10 mm-Zone ($p=0,0184$) (200). Da Korneaform und Aberrationen unverändert blieben, wurden die Verbesserungen plausibel auf eine Zunahme der Stromatransparenz zurückgeführt (200). Ein Auge wies eine milde konjunktivale Hyperämie auf, weitere sicherheitsrelevante Ereignisse konnten nicht beobachtet werden (200).

Verteporfin ist ein Benzoporphyrinderivat, das nachweislich Fibrosen in verschiedenen Organen hemmt (204,205). Die Wirkweise basiert auf einer Inhibition des transkriptionellen Koaktivators Yes-associated protein (YAP), das als wichtiger Signaltreiber profibrotischer Signalwege gilt (206,207). In der Ophthalmologie ist eine liposomale Formulierung von Verteporfin (Visudyne) bereits von der Food and Drug Administration (FDA) für die photodynamische Therapie zur Zerstörung abnormaler Blutgefäße bei Makuladegeneration zugelassen (208). Chen *et al.* (209) untersuchten kürzlich eine Formulierung aus hybridisiertem Verteporfin und dem von der FDA zugelassenen viskoelastischen Gel ProVisc® in einem Rattenmodell mit partieller Keratektomie und anschließend einmaliger subkonjunkivaler Injektion des Verteporfin-Gels (15 μ L, 1 mg/mL Verteporfin) (209). Dabei zeigte sich in der Hauptinterventionsgruppe eine hochsignifikante Trübungsreduktion gegenüber allen Kontrollgruppen, geringere Entzündungswerte und Neovaskularisation, während die Epithelheilung nicht verzögert wurde (209). Pharmakokinetisch erhöhte das Verteporfin-Gel gegenüber Verteporfin-Suspension die okuläre Residenz des Wirkstoffes signifikant mit einer kontinuierlichen Freisetzung über 3 Tage (209). Verteporfin als Suspension ohne ProVisc® wies in vivo keinen Vorteil gegenüber der Negativkontrolle auf (209). Der in-vitro-Arm der Studie konnte keine relevante Zytotoxizität bei geringen Konzentrationen bis 1 mg/mL feststellen (Viabilität ~ 97 % im Langzeit-Assay) (209). Es ist zu berücksichtigen, dass mehrere Autor*innen der Studie als Erfinder*innen einer Patentanmeldung zur Anwendung von Verteporfin bei okulären Verletzungen genannt sind (209).

3.2.1.2 Gentherapie

Der grundlegende Mechanismus gentherapeutischer Strategien besteht in einer Beeinflussung der intrazellulären Expression spezifischer Gene (210). Für die Hornhaut ist dieser Ansatz relevant, da sie aufgrund der guten Zugänglichkeit eine streng lokale Therapie ermöglicht und systemische Expositionen weitgehend entfallen (33). Im Kontext der kornealen Narbenbildung adressieren die bislang untersuchten Ansätze vor allem die Überexpression antifibrotischer Regulatoren und inhibitorischer SMAD-Proteine (134,211,212). Die hierzu verfügbare Evidenz basiert jedoch zum aktuellen Zeitpunkt ausschließlich auf frühen präklinischen Tiermodellen.

Id-Proteine (Inhibitors of differentiation) sind Transkriptionsregulatoren, die zelluläre Differenzierungsprogramme modifizieren oder unterbinden können (213). In einem in-vitro-Modell konnte nachgewiesen werden, dass eine Überexpression von **Id3** die TGF- β -induzierte Umwandlung von Keratozyten in Myofibroblasten signifikant reduziert (213). Aufbauend auf diesem Ergebnis folgte 2022 ein translationales in-vivo-Experiment durch die Arbeitsgruppe von Gupta (212), in dem an Kaninchenaugen Hornhautnarben durch alkalische Verätzungen induziert wurden und nach 24 Stunden eine vektorvermittelte Zufuhr der Id3-cDNA (komplementäre DNA) mittels topischer Instillation nach epitheliale Debridement stattfand (212). Als Vektor fungierte Adeno-assoziiertes Virus Serotyp 5 (AAV5), ein nicht-hüllentragendes Virus, das von viralen Genen befreit und stattdessen mit therapeutischer Genfracht (Id3-cDNA) beladen wurde.

Die Arbeit von Gupta *et al.* (212) zeigte eine zeitabhängige Wirksamkeit von AAV5-Id3 bei der Haze-Reduktion (Fantes-Score an Tag 28 = 0,7 bei AAV5-Id3 vs. 2,6 bei AAV5-Leer-Vektor; $p < 0,001$), begleitet von einer höhergradigen Normalisierung der Stromastruktur und reduzierten Fibrosemarkern (212). Ergänzende in-vivo-Langzeitdaten aus einem separaten 6-Monats-Sicherheitsprofil offenbarten eine gute okuläre Verträglichkeit, ohne Hinweise auf verlängerte Reepithelisierungszeit oder klinisch relevante Toxizität (214).

SMAD7 fungiert als endogener Inhibitor des TGF- β -vermittelten profibrotischen SMAD2/3-Signalwegs durch Blockade des TGF- β -Rezeptorkomplexes (135). Gupta *et al.* (134) analysierten die Wirksamkeit eines AAV5-vermittelten SMAD7-Gentransfers in einem hochmyopen PRK-Kaninchenmodell. Die Applikation erfolgte durch topische Instillation direkt nach PRK-Epitheldebridement (134). Im Vergleich zum AAV5-Leer-Vektor zeigte AAV5-SMAD7 nach einem vierwöchigen Evaluationszeitraum eine hochsignifikante Abnahme von kornealem Haze (Fantes-Score an Tag 28 = 1,4 bei AAV5-SMAD7 vs. 2,6 bei AAV5-Leer-Vektor; $p < 0,01$) und Fibrosemarkern (134). Gleichzeitig wies die Anwendung von AAV5-SMAD7 keine Hinweise auf kompromittierte Sicherheit auf, wobei sich die untersuchten Endpunkte auf intraokulären Druck, Apoptoserate und Entzündungszellinfiltration bezogen (134).

In der Vergangenheit konnte gezeigt werden, dass sowohl **BMP7** als auch Hepatocyte growth factor (**HGF**) als antifibrotische Gegenspieler des TGF- β -Signalweges wirken, indem BMP7 die SMAD1/5/8-Achse aktiviert und HGF rezeptorvermittelt die Myofibroblasten-Differenzierung und proinflammatorische Signale abschwächt (133,215). Auf dieser Grundlage untersuchte Gupta *et al.* (211) in einem Alkali-Verätzungsmodell an Kaninchenaugen einen kombinierten Gentherapieansatz. 24 Stunden nach der Verletzung wurde plasmidkodiertes BMP7 und HGF mittels kationischer Polyethylenimin-Goldnanopartikel ins Stroma eingebracht (211). Die Ergebnisse zeigten einen ausgeprägten antifibrotischen Effekt. Die Fantes-Scores bei BMP7/HGF behandelten Hornhäuten waren an Tag 21 bis um das Fünffache niedriger als in unbehandelten Kontrollen ($p < 0,001$) (211). Zusätzlich fanden sich signifikant niedrigere fibrotische Marker, selektive Apoptose von Myofibroblasten und vermehrter Erhalt von stromalen Keratozyten in der Behandlungsgruppe (211). Zusätzliche Sicherheitsdaten in einem späteren in-vivo-Modell über 7 Monate berichteten über keine relevanten funktionellen oder histologischen Auffälligkeiten (216).

3.2.1.3 Proteinbasierte Interventionen

Im Gegensatz zu gentherapeutischen Interventionen, die eine veränderte endogene Expression spezifischer Genprodukte induzieren, zielen proteinbasierte Ansätze auf eine externe Zufuhr rekombinanter Proteine ab (217). Die Wirkdauer ist in der Regel

zeitlich begrenzt, erfordert dafür aber wiederholte Applikationen und geeignete Trägersysteme (217). Nachfolgend werden neuartige proteinbasierte Strategien erörtert, die sich in jüngsten präklinischen Modellen als antifibrotisch und stromaprotektiv erwiesen haben.

Decorin ist ein Leucin-reiches Proteoglykan mit einem Molekulargewicht von etwa 42 Kilodalton (kDa), das an alle TGF- β -Isoformen bindet und sich an der Regulation der Kollagenfibrillogenese beteiligt (218). Ein älteres in-vitro-Modell an humanen Korneafibroblasten zeigte, dass Decorin als endogener TGF- β -Inhibitor wirkt, die Myofibroblastenbildung hemmt und EZM-Ablagerungen reduziert (219). Zusätzlich wurde mittels in-vivo-Validierung ein signifikanter antiangiogenetischer Effekt nachgewiesen, indem Decorin im Rahmen einer AAV5-basierten Gentherapie appliziert wurde (220). Die antifibrotischen und antiangiogenetischen Effekte von Decorin konnten darüber hinaus auch in präklinischen Modellen zum hinteren Augenabschnitt festgestellt werden (221,222).

Hill und Kolleg*innen (223) untersuchten in einem Mausmodell mit induzierter Pseudomonas-Keratitis einen translationalen Ansatz durch Gellan-basiertes Hydrogel als Trägermittel zur linearen Abgabe von rekombinantem Decorin auf der Augenoberfläche. Gegenüber den Kontrollformulierungen bewirkte das Decorin-Gel über den Beobachtungszeitraum eine deutlich geringere Hornhauttrübung (bildbasiert, ohne numerische Kennzahlen), förderte die Reepithelisierung und reduzierte Fibrosemarker signifikant (223). Decorinhaltiges Gellan-Hydrogel für die korneale Applikation wurde auch von Chouhan *et al.* (224) hinsichtlich der Eigenschaften als Drug-Delivery-System untersucht. In vitro konnte über einen Beobachtungszeitraum von 12 Tagen keine Zelltoxizität festgestellt werden, während das Decorin-Gel ex vivo an keratektomierten Rattenhornhäuten die Reepithelisierung deutlich förderte ($p < 0,05$) (224). Eine decorinhaltige Salzlösung zeigte dagegen keine gesteigerte Reepithelisierungswirkung (224).

NBL1 (Neuroblastoma suppressor of tumorigenicity 1) ist ein Protein der DAN-Familie mit einem Molekulargewicht von etwa 38 kDa im stabilen Dimerzustand (225). Es wurde festgestellt, dass NBL1 BMP-Signale antagonisiert, insbesondere BMP2 und BMP4 (226). Basierend auf früheren Single-Cell-RNA-Sequenzierungsdaten wurde zudem gezeigt, dass während der narbenfreien

Heilung einer auf das Epithel begrenzten Hornhautwunde stromale Keratozyten aktiviert werden und dabei erhöhte Mengen von NBL1 exprimieren (227). Die daraus folgende Hypothese, dass NBL1 aktiv an der Regulation der kornealen Wundheilung beteiligt sein könnte, wurde schließlich 2023 in einem kombinierten präklinischen Modell mit einem in-vivo-Mausmodell sowie einem ex-vivo-Modell mit humaner Kornea von Tsai *et al.* (228) überprüft. Im Mausmodell erfolgte nach mechanischer Hornhautverletzung die NBL1-Gabe als subkonjunktivale Injektion alle 3 Tage für 2 Wochen (228). Im Vergleich zur Kontrolllösung zeigte NBL1 eine signifikant beschleunigte Reepithelisierung, eine Reduktion der hyperreflektiven Narbenareale ($p < 0,05$) sowie niedrigere Trübungsgrade ($p < 0,05$) (228). Zudem war die Anzahl stromaler Myofibroblasten und Fibronectin-positiver Areale deutlich vermindert, während inflammatorische Zellinfiltrate zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede zeigten (228). Im ex-vivo-Humanmodell zeigte NBL1 ebenfalls eine signifikante Hemmung der TGF- β -induzierten Myofibroblastenbildung, begleitet von einer Reduktion der EZM-Remodellierung (228). Immunhistochemische Analysen belegten sowohl eine Inhibition des kanonischen SMAD1/5/8-Signalwegs als auch des nicht-kanonischen p38-Signalwegs (228). Die paradoxe Hemmung der antifibrotischen SMAD1/5/8-Achse scheint jedoch durch eine dominante Inhibition des p38-Signalwegs funktionell überlagert zu sein, da sich der Nettoeffekt insgesamt als antifibrotisch erwiesen hat (228).

MG53 (Mitsugumin 53) ist ein etwa 53 kDa großes Protein der TRIM-Familie, das physiologisch in Tränenfilm, Epithelschicht und Kammerwasser vorkommt (229,230). Abseits der Ophthalmologie konnte in früheren experimentellen Arbeiten nachgewiesen werden, dass MG53 eine essenzielle Funktion bei der Zellmembranreparatur einnimmt (231,232). Chandler *et al.* (229) untersuchten auch die Rolle von MG53 bei der Erhaltung der Hornhautintegrität nach alkalischer Epithel- und Stromaschädigung. Dazu wurde eine präklinische Untersuchung durchgeführt, die ein kombiniertes Knockout- und Interventionsmodell an Mäusen und Ratten einsetzte (229). In MG53-defizienten Mäusen resultierten Hornhautläsionen in einer verzögerten Reepithelisierung, stärkeren stromalen Veränderungen, gesteigerter Neovaskularisation und nahezu fünffach erhöhter α -SMA-Expression gegenüber Wildtyp-Tieren (229). Die topische Applikation einer

rekombinanten MG53-Salzlösung zweimal täglich über 7 Tage im Rattenmodell bewirkte hingegen eine signifikant schnellere Reepithelisierung und reduzierte ab Tag 6 sowohl die stromale Trübung als auch die Neovaskularisation signifikant (229). Mechanistisch zeigte sich eine Hemmung des kanonischen SMAD2-Signalwegs, während SMAD5 unverändert blieb (229). Auffällig war, dass MG53 die Migration von kornealen Fibroblasten förderte, ohne deren Differenzierung zu Myofibroblasten zu stimulieren (229). Die Studie berichtete über keine toxischen Befunde in den verwendeten Modellen und betont die endogene Präsenz von MG53 als Hinweis auf geringe Immunreaktionsgefahr (229). Zu berücksichtigen ist, dass die Autorengruppe einen deklarierten Interessenkonflikt aufweist in Form von Unternehmensbeteiligungen bei der kommerziellen Entwicklung von MG53 (229). Trotz überzeugender Methodik und Ergebnisse, sollte die Evidenzlage daher mit Vorsicht eingeordnet werden. Eine unabhängige Replikationsstudie erscheint sinnvoll.

3.2.1.4 Weitere heterogene Therapieansätze

Neben pharmakologischen, gentherapeutischen und proteinbasierten Strategien wurden in den vergangenen Jahren weitere experimentelle Ansätze zur Modulation der kornealen Fibrose untersucht. Diese Konzepte werden nachfolgend aufgrund der thematischen Breite tabellarisch dargestellt. Aufgrund heterogener Modelle, unterschiedlicher Endpunkte und fragmentierter Evidenz erfolgt keine vertiefte Einzeldeskription, sondern eine zusammenfassende Übersicht.

Tabelle 2: Übersicht ausgewählter Studien mit antifibrotischer Zielsetzung

Strategie	Wirkmechanismus	Validierungsmodell	Hauptbefunde	Limitationen
Zielgerichtete USP10-sdRNA, Boumil <i>et al.</i> (233)	USP10-Knockdown → weniger Deubiquitinierung von $\beta 1/\beta 5$ -Integrinuntereinheiten, weniger α -Integrin an der Zelloberfläche → geringere TGF- β -Aktivierung	In vivo an Kaninchen, zentrale 6mm-Trepanation mit Epithelentfernung, einmalig topische Applikation der USP10-sdRNA	Schnellere Epithelheilung, OCT basierte Pixeldichte der Narben ~41 % ↓, Kollagen III ~72 % ↓, α -SMA ~84 % ↓	sdRNA-Technologie ist frühexperimentell, keine pharmakokinetischen Daten oder Sicherheitsprofil für okulären Einsatz vorhanden, translationale Perspektive derzeit unklar

Tabelle 2 (Fortsetzung): Übersicht ausgewählter Studien mit antifibrotischer Zielsetzung

Strategie	Wirkmechanismus	Validierungsmodell	Hauptbefunde	Limitationen
Antifibrotische Antikörper, Syed <i>et al.</i> (234)	Bindet telopeptidale Kollagendomänen → hemmt die Fibrillenbildung und Proteoglykaneinlagerung	In vivo an Kaninchen, nicht penetrierende Hornhautinzision mit intrastromaler Antikörpergabe an Tag 1 und Tag 7	Nicht signifikanter Trend zur Trübungsreduktion mit geringerem Kollagen- und Proteoglykangehalt, Entzündungswerte und Neovaskularisation ↑	Mechanistisch plausibler Ansatz, aber kein signifikanter Opazitätsvorteil und potenziell nachteilige Sicherheitsaspekte
Chitosan, Zahir-Jouzani <i>et al.</i> (235)	Down-Regulation von TGF-β1 und PDGF, antiangiogener Effekt durch VEGF-Senkung	In vitro an humanen Hornhautfibroblasten, in vivo an Maus-Alkaliverätzungsmodell, topische Applikation von Chitosan als Lösung oder thioliertem Chitosan als Nanopartikel 3×/Tag bis zu 21 Tage	Myofibroblasten und EZM-Ablagerungen ↓, Neovaskularisation ↓, korneale Transparenz nach 21 Tagen subjektiv auf Normalniveau	Keine objektive Trübungsquantifizierung, molekulare Pfadklärung zur TGF-β1-Reduktion ungeklärt, Chitosan gilt als hochgradig heterogenes Biopolymer – pharmazeutische Reproduzierbarkeit schwer sicherzustellen (236)
33DFTG, Chen <i>et al.</i> (237)	Galectin-3-Inhibition → Abschwächung von VEGF- und TGF-β-Signalachsen	In-vivo-Dualmodell an Maus, alkalische Verätzung / Silbernitrat-Kauterisierung, subkonjunktivale 33DFTG-Injektion an jedem 2. Tag über 13 Tage / topische Tropfengabe 2×/Tag für 7 Tage	Signifikante Reduktion der Neovaskularisation, α-SMA ~55 % ↓, reduzierte Opazitätsscores in behandelten Hornhäuten, Entzündungszellinfiltration ↓	Off-Target-Effekte durch ähnliche Affinität zu Galectin-1, keine Folgestudien oder Translationsfokus in der Ophthalmologie
ITF2357, Lim <i>et al.</i> (238)	Epigenetische Wirkweise: Id3-Transaktivierung und Regulation der TGF-β/BMP7-Signalwege über Histon-Deacetylase-Hemmung (HDAC)	In vitro an humanen kornealen Fibroblasten, in vivo an Kaninchen nach PRK, 0,02 % ITF2357 topisch 1×/Tag für 4 Tage oder einmalige Gabe von 0,02 % MMC	α-SMA, Kollagen I/IV und Fibronectin ↓; signifikante Haze-Reduktion vs. Negativkontrolle, aber Gleichwertigkeit zu MMC; stärker stratifiziertes Epithel vs. MMC	antifibrotische Wirksamkeit im PRK-Setting gegenüber MMC nicht überlegen, HDAC-Inhibitoren haben Sicherheitsrisiken (239)
JQ1, Qu <i>et al.</i> (240)	Epigenetische Wirkweise: Inhibition von Bromodomänhaltigem Protein 4 → profibrotische Genexpression ↓	In vitro an humanen kornealen Fibroblasten, in vivo an Maus, mechanisches Trauma an Epithel und vorderem Stroma mittels Rasierklinge, subkonjunktivale Injektion an Tag 1 oder Tag 7	Hemmung der Myofibroblasten-Differenzierung, signifikant bessere Transparenzentwicklung nach Injektion bei früher oder später Gabe, α-SMA und Kollagen I ↓, Epithelheilung unverändert	Bromodomän-Inhibitoren haben prinzipiell breite epigenetische Off-target-Effekte (241)

3.2.2 Zellbasierte und zellfreie Therapien

Während viele antifibrotische Strategien auf die gezielte Modulation einzelner molekularer Signalwege abzielen, umfassen zellbasierte und zellfreie Therapiekonzepte mehrschichtige und dynamische Aspekte basierend auf biologischen Systemen. Zugrunde liegende Wirkmechanismen sind dabei häufig multifaktoriell und nicht vollständig aufgeklärt.

3.2.2.1 Stammzellen und Keratozyten als duales Konzept

Stammzellen besitzen die Fähigkeit zur Selbsterneuerung und Differenzierung in spezialisierte Zelltypen (242). Sie unterscheiden sich hinsichtlich ihres Differenzierungspotenzials und ihrer biologischen Herkunft. Während pluripotente Stammzellen ein breites Entwicklungsspektrum aufweisen, sind adulte Stammzellen gewebespezifisch limitiert (243). Mesenchymale Stammzellen (MSC) gehören zu den adulten Stammzelltypen und vermitteln parakrine sowie immunmodulatorische Mechanismen, was sie für die Kontrolle fibrotischer Prozesse besonders interessant macht (243). MSCs können aus diversen menschlichen Geweben gewonnen werden, darunter Fettgewebe, Knochenmark, Zahnhalteapparat, Nabelschnur und Hornhaut (244). Es konnte gezeigt werden, dass MSC-Typen unterschiedlicher Herkunft unter geeigneten Kulturbedingungen die Fähigkeit zur induzierten Differenzierung besitzen und keratozytäre Merkmale annehmen sowie deren spezifische Marker exprimieren können, wobei dieser Effekt am stärksten für Stammzellen des Fettgewebes (ASC) und des kornealen Stromas (CSSC) ausgeprägt war (245). CSSCs befinden sich im vorderen Limbusstroma, weisen antiinflammatorisches Potenzial auf und erwiesen sich als geeignete Kandidaten für keratozytäre Differenzierung (245).

Eine frühere Arbeit zeigte, dass intrastromal applizierte CSSCs im Lumican-Knockout-Mausmodell mit analoger Narbenbildung nicht nur die Transparenz deutlich verbesserten, sondern auch die Organisation der Kollagenfibrillen nahezu auf Wildtyp-Niveau normalisierten, ohne eine relevante T-Zell-Antwort auszulösen (246). Weitere Studien bestätigten den transparenzfördernden Effekt durch CSSCs und lieferten mechanistische Hinweise auf eine Reduktion der neutrophilen Granulozyten-Infiltration im akuten Wundstadium, vermittelt über

Tumornekrosefaktor-stimulierendes Gen 6 (TSG-6), zuzüglich einer TGF- β 3-abhängigen Hochregulation antifibrotischer Signalachsen (247,248).

In einer umfassenden präklinischen Untersuchung von Jhanji *et al.* (249) wurde zusätzlich der Einfluss von sequenziell applizierten exogenen Keratozyten analysiert und deren monotherapeutische Wirksamkeit mit CSSCs und einer Dualtherapie aus beiden Komponenten verglichen. In einem Mausmodell mit anteriorer Stromaverletzung erhielten die Tiere unmittelbar nach Wundinduktion eine topische Applikation von CSSC-haltigem Fibringel (249). Exogene quieszente Keratozyten wurden nach abgeschlossener Epithelheilung (Tag 7) durch intrastromale Injektion verabreicht (249). CSSC-Monotherapie reduzierte die Narbenfläche signifikant gegenüber der Negativkontrolle von etwa 66 % auf 19–29 % an Tag 14 und senkte die Expression klassischer Fibrosemarker deutlich (249). Exogene Keratozyten allein zeigten ebenfalls eine signifikante, aber geringere Narbenreduktion als CSSCs (249). Der stärkste Effekt wurde bei dualer Anwendung beobachtet, mit einer Rest-Narbenfläche von 9–11 % und einer regelmäßig angeordneten Kollagenfibrillenarchitektur, die der nativen Hornhaut sehr nahekam (249). Biochemische Befunde sprechen dafür, dass die erhöhte Wirksamkeit der Dualtherapie auf einer verbesserten Bereitstellung geeigneter Kollagentypen und stromaspezifischer Proteoglykane durch die zusätzliche Keratozyteninjektion beruht (249).

3.2.2.2 Extrazelluläre Vesikel

Extrazelluläre Vesikel (EV) sind nanoskalige, membranumhüllte Strukturen, die von nahezu allen Zelltypen freigesetzt werden und funktionelle Nukleinsäuren, Proteine und Lipide transportieren (250). Als interzelluläres Kommunikationsmittel können sie über rezeptorvermittelte Endozytose oder Membranfusion von Zielzellen aufgenommen werden und nach Freisetzung ihres Inhalts verschiedene Signalwege regulieren (250). Von MSC stammende EVs fungieren als parakrine Mediatoren, die Differenzierung, Entzündungsmodulation, Angiogenese und Immunsuppression beeinflussen (251). MSC-EVs scheinen einen wesentlichen Teil der parakrinen Aktivität ihrer Ursprungszellen zu vermitteln, da direkte Vergleiche zwischen EVs und MSCs in präklinischen Modellen eine weitgehend vergleichbare therapeutische Wirksamkeit zeigten (252,253). Im ophthalmologischen Anwendungsbereich wurde beobachtet, dass periokuläre und intravitreale

Injektionen von MSC-EVs entzündliche Prozesse dämpften und die Sehfunktion in Tiermodellen für Uveitis, Netzhautverletzungen und diabetische Retinopathie verbesserten (254,255).

Kürzlich untersuchten Ong und Kolleg*innen (256) die topische Behandlung mittels EVs aus embryonalen Stammzellen an Rattenhornhäuten mit beginnender Narbenbildung nach unregelmäßiger phototherapeutischer Keratektomie. Die behandelten Hornhäute zeigten einen signifikant schnelleren Epithelverschluss, abgeschwächte Neovaskularisation, reduzierte Fibronectin- und Kollagen-III-Expression sowie im Mittel um einen Punkt niedrigere Haze-Scores mit geringerer konfokaler Reflexivität (256). Zusätzlich konnte ein regenerativer und entzündungshemmender Phänotyp beobachtet werden, gekennzeichnet durch ein dominierendes Verhältnis von M2-Makrophagen gegenüber M1-Makrophagen, reduzierte Konzentrationen proinflammatorischer Zytokine (IL-1 β , IL-8 und TNF- α) sowie erhöhtes antiinflammatorisches IL-10 (256).

Shojaati *et al.* (257) evaluierten die topische Behandlung von Mäusehornhäuten nach standardisierter Debridement-Wunde mittels aus CSSCs isolierten EVs, die in einem Fibrin-Gel verabreicht wurden. Behandelte Hornhäute zeigten eine nahezu vollständige Verhinderung der Narbenbildung, normalisierte Histologie ohne Neovaskularisation, signifikant reduzierte Expression fibrotischer Marker und eine abgeschwächte frühe Infiltration neutrophiler Granulozyten (257). Eine spätere Charakterisierung der von CSSCs abgeleiteten EVs mittels der NanoString-miRNA-Profiler-Plattform identifizierte die antifibrotischen MikroRNAs miR-29a und miR-381-5p in der EV-Fracht (258).

3.2.2.3 Die extrazelluläre Matrix als Regenerationssubstrat

Die EZM bildet das strukturelle Grundgerüst von Geweben und Organen. Sie gilt als essenziell für deren mechanische Stabilität sowie funktionelle Integrität (259). Die EZM setzt sich aus einer Vielzahl von Matrixkomponenten zusammen, darunter sowohl strukturelle Proteine wie Kollagene, Elastin, Fibronectin, Laminine und Tenascin als auch nicht-strukturelle Bestandteile wie Wachstumsfaktoren und MMPs (259). Gewebe-EZM aus allogener und xenogener Herkunft kann als dezellularisiertes Material aufbereitet werden, wobei das daraus gewonnene

biologische Korrelat kontextabhängig regenerative und immunmodulatorische Eigenschaften aufweist (260).

Yin *et al.* (261) stellten aus porcinen Lymphknoten, Kornea und Knorpel zellfreie EZM-Mikropartikel her und untersuchten deren Einfluss auf die Gewebereparatur in einem Kaninchenmodell mit lamellärer Keratektomie. Die Mikropartikel wurden zunächst *in vitro* an verschiedenen okulären, mit IL-1 β -stimulierten Zelltypen getestet und senkten dabei die proinflammatorische Genexpression von unter anderem TNF- α , IL-6 oder IL-8 (261). Anschließend wurden die wirksamsten Partikel aus Lymphknoten *in vivo* mittels Fibrinkleber als Träger appliziert und führten zu signifikant weniger myeloider Infiltration, reduzierter Fibrosemarkerexpression und schnellerer Rückbildung von kornealem Haze gegenüber Fibrin allein, während in der unbehandelten Gruppe eine zeitabhängige Haze-Zunahme beobachtet wurde (261).

Einen weiteren translational vertieften Ansatz verfolgte die Arbeitsgruppe um Chameettachal (262). Aus nicht transplantierfähigen, sicherheitsgeprüften Spenderhornhäuten wurde ein dezellularisiertes EZM-Hydrogel hergestellt, das anschließend in einem Kaninchen-Stromadefektmodell prophylaktisch in die zentrale Läsion appliziert und der Verlauf über 90 Tage beobachtet wurde (262). Die EZM-Hydrogel-Behandlung führte zu schnellerer Reepithelisierung, nahezu kompletter Stromadicken-Erholung (95 %), Keratometrie-Normalisierung und deutlicher Opazitätsreduktion (Tag 90: ~0.21 % opaker Pixel vs. ~6.37 % bei Kollagen-Gruppe) (262). Histologisch zeigte sich eine lamellare, geordnete EZM ohne myofibroblastische Signatur, gleichmäßige Glykoprotein-Anordnung und eine normale Nervenverteilung, während subakut keine relevante Immunreaktion festgestellt wurde (262). Ein direkter Vergleich des humanen EZM-Hydrogels mit einem bovinen EZM-Hydrogel offenbarte eine vergleichbare Wirksamkeit (262). Die Autor*innen melden eine geplante kommerzielle Nutzung und es bestehen Patentanmeldungen zum EZM-Hydrogel (262).

4 Diskussion

Konzeptionelle Limitationen der Evidenz

Endpunkte zur Quantifizierung kornealer Opazitäten sind selten und von ausgeprägter Heterogenität geprägt. Nur wenige klinische Studien untersuchen direkte morphologische Parameter wie Narbenfläche (160,179) oder Trübungsdichte (180), während einige RCTs lediglich die Inzidenz von Hornhauttrübungen erfassen (145,170). Auch in präklinischen Untersuchungen zeigen sich deutliche Unterschiede in der Erfassung antifibrotischer Effektstärken. In manchen Fällen erfolgt die Bewertung auch rein bildbasiert (223), was die Aussagekraft durch eingeschränkte Objektivierbarkeit limitiert. Diese methodische Uneinheitlichkeit erschwert eine vergleichende Bewertung therapeutischer Strategien erheblich. Für die Zukunft wäre daher ein konsensbasiertes Endpunktkonzept sinnvoll, das strukturelle und funktionelle Aspekte kornealer Narbenbildung gemeinsam berücksichtigt, um die Aussagekraft narbenreduzierender Interventionen systematisch abzubilden.

Eine weitere Limitation liegt in der eingeschränkten Konvergenz präklinischer Tiermodelle mit klinischen Untersuchungen beim Menschen. In Tiermodellen lassen sich strukturelle Veränderungen der Hornhaut kontrolliert und reproduzierbar erfassen, dafür sind jedoch nur begrenzte Rückschlüsse auf die visuelle Funktion möglich. Umgekehrt besitzt der Visus die höchste funktionelle Relevanz und wird daher in den meisten klinischen Studien als primärer Endpunkt priorisiert. Die Sehschärfe wird jedoch durch zusätzliche Faktoren wie Astigmatismus und Oberflächenirregularitäten beeinflusst, daher eignet sie sich nur eingeschränkt als Surrogatmarker für stromale Fibrosen. Standardisierte Trauma-Modelle ermöglichen in Tierexperimenten eine zeitlich definierte Intervention sowie die direkte Gegenüberstellung mit Kontrollgruppen unter weitgehend identischen Ausgangsbedingungen, wodurch antifibrotische Effektstärken vergleichbar untersucht werden können. Ein derartiges Vorgehen ist auf das klinische Setting nicht übertragbar. Abseits refraktiv-chirurgisch behandelter Patient*innen, die zumindest annähernd vergleichbare Ausgangssituationen aufweisen können, sind bei anderen Formen kornealer Gewebeschädigung erhebliche Variationen

hinsichtlich Art, Ausmaß und Zeitpunkt der initialen Verletzung zu erwarten. Klinische Studien sind daher zwangsläufig auf heterogene Ausgangssituationen und indirekte Vergleichsgruppen angewiesen. Für die Übertragung präklinischer Ergebnisse auf den Menschen ist daher eine vorsichtige Interpretation geboten.

Reflexion der Ergebnisse

Korneale Narbenbildung ist kein einheitliches Krankheitsbild, sondern Ausdruck komplexer Wundheilungsmechanismen, in denen persistierende Inflammation, gestörte Epithel-Stroma-Interaktion und eine prolongierte Aktivierung profibrotischer Signalwege zusammenwirken (115,116). Darauf bezugnehmend erscheint es folgerichtig, die Kausalbehandlung der zugrunde liegenden Pathologie als übergeordnetes Ziel zu definieren, da eine unzureichende Kontrolle infektiöser, toxischer oder entzündlicher Auslöser die Entwicklung und Persistenz fibrotischer Veränderungen begünstigt. Antifibrotische Interventionen sind daher nicht isoliert zu betrachten, sondern als ergänzender Bestandteil einer ganzheitlichen Behandlung. Nach kritischer Betrachtung der Ergebnisse sind therapeutische Strategien zur Narbenreduktion insbesondere dann wirksam, wenn sie früh im Wundheilungsprozess eingesetzt werden, wo inflammatorische Aktivität und fibrotische Antworten noch modulierbar sind. Die Analyse konventioneller Anwendungsmittel zeigt hierbei ein vorhandenes, aber in seiner Reichweite klar begrenztes Wirkprofil. Der trübungsreduzierende Effekt einiger Interventionen ist klinisch belegt (145,170,178), deren Anwendungsfelder aber insgesamt eher schmal und selektiv.

Unter den neuartigen Behandlungsmitteln gilt Losartan derzeit als der am umfassendsten untersuchte Ansatz. In jüngerer Zeit ist ein zunehmendes klinisches Interesse an Losartan zu verzeichnen. Erste klinische Daten fallen günstig aus (200,202), wobei belastbare Wirksamkeitsdaten aus kontrollierten Studien noch fehlen. Ein bemerkenswerter Aspekt ist die Einflussnahme auf steroidrefraktäre Narben (202), da dieses Phänomen in der Literatur zur Behandlung von Stromafibrosen kaum beschrieben ist. Über klassische Pharmaka hinaus richtet sich der Fokus aktueller Forschungsbemühungen zunehmend auf biomedizinische Strategien. In einigen Modellen wurden hohe antifibrotische Effektstärken berichtet, dies betrifft insbesondere gentechnische (211,212) sowie zell- und EZM-basierte

Therapeutika (249,262). Viele Ansätze sind jedoch nach derzeitigem Kenntnisstand aufgrund der fehlenden translationalen Reife eher als Proof-of-Concept einzuordnen. Anspruchsvolle Herstellungsstandardisierung, regulatorische Anforderungen und Kostenintensität sind klassenübergreifende Limitationen, die die klinische Implementierung und Skalierbarkeit einschränken könnten (210,256,263).

Für gentherapeutische Herangehensweisen sind sicherheitsrelevante Aspekte beim Menschen bislang nicht abschließend geklärt, insbesondere in Bezug auf potenzielle Immunogenität der verwendeten Vektoren und die begrenzte Kontrollierbarkeit der Genexpression (264). Hinzu kommt, dass die bisher berichteten Wirksamkeitsdaten überwiegend aus derselben Forschungsgruppe hervorgehen, was die Robustheit der Evidenzbasis einschränkt (134,211–213).

Andere, aber ähnlich anspruchsvolle Herausforderungen betreffen zellbasierte und zellabgeleitete Therapien. Zum Beispiel unterliegen mesenchymale Stammzellen einer biologischen Variabilität, wobei Unterschiede in der Batch-Qualität maßgeblich deren therapeutisches Funktionsprofil bestimmen und eine inkonsistente Wirksamkeit bedingen können (258). Ungleiche Batch-Qualität infolge von Dezellularisierungs- und Sterilisationsprozessen wird auch für EZM-basierte Hydrogele als wiederkehrendes Translationsproblem beschrieben (262). In diesem Zusammenhang sind zudem die aufwendige Herstellung sowie die limitierte Kontrollierbarkeit der Materialzusammensetzung EZM-basierter Konzepte (261,262) hervorzuheben. Davon abgesehen nimmt diese Strategie eine besondere Stellung im Kontext von ressourcenschonender Gewebenutzung ein. Materialien xenogenen Ursprungs sind aufgrund spezifischer antigenischer Komponenten im menschlichen Anwendungsbereich mit einem erhöhten Risiko immunologischer Reaktionen assoziiert (265). Vor diesem Hintergrund erscheint der Ansatz, nicht transplantationsfähige humane Spenderhornhäute als allogene Ausgangsbasis für EZM-Therapeutika zu nutzen (262), konzeptionell und logistisch interessant.

Schwankende Produktqualität mit eingeschränkter Reproduzierbarkeit betrifft auch zellfreie Alternativen wie extrazelluläre Vesikel und hängt maßgeblich von Donorvariabilität sowie Kulturbedingungen ab (266). Demgegenüber ergeben sich aus dem azellulären Ansatz klare Vorteile, da typische Risiken zellbasierter Therapien wie unkontrollierte Migration, unerwünschte Differenzierung oder

Tumorigenität entfallen (266). Zusätzlich bestehen Überlegungen, ob sich das therapeutische Potenzial von EVs durch gezieltes Engineering weiter steigern lässt, entweder endogen über die Modifikation der Herkunftszellen oder exogen durch Beladung mit bioaktiven Komponenten zur Verstärkung antiinflammatorischer und antifibrotischer Effekte (266).

Bioverfügbarkeit, Applikationsstrategien und Delivery-Systeme

Es ist bekannt, dass die okuläre Bioverfügbarkeit topischer Applikationsmittel durch anatomische und physiologische Schutzmechanismen erheblich eingeschränkt wird (267). Zu den wesentlichen Treibern zählen die effektive Diffusionsbarriere des Hornhautepithels aufgrund ausgeprägter Tight Junctions sowie rasche Clearance durch Lidschlag und nasolakrimale Drainage (267). Innerhalb dieses restriktiven Rahmens genießen besonders niedermolekulare, lipophile Pharmaka mit günstigen physikochemischen Eigenschaften einen klaren Penetrationsvorteil und vermögen höhere stromale Wirkstoffexpositionen zu erreichen (268).

Dagegen erfordern beinahe alle biomedizinischen Therapieansätze in präklinischen Modellen entweder eine direkte stromale Applikation oder eine geschädigte Epithelbarriere, um eine stromale Wirksamkeit zu erreichen. Die Notwendigkeit invasiver Verfahren zur direkten Zielgewebedeposition wie epithelialer Abtrag (211,212) oder intrastromale Injektionen (249) geht mit prozeduralen Risiken wie lokaler Gewebetraumatisierung, verstärkter Entzündungsreaktion oder auch infektiösen Komplikationen einher (269), was bei der Evaluation des Nutzen-Risiko-Verhältnisses beachtet werden sollte.

Parallel wurden zur Überwindung der Bioverfügbarkeitslimitationen auch unterschiedliche Delivery-Strategien untersucht (209,223). In beiden Fällen zeigte sich, dass eine durch das jeweilige Trägermittel (ProVisc[®] bzw. Gellan-Hydrogel) bedingte Verlängerung der okulären Oberflächenpräsenz und eine kontrollierte Wirkstofffreisetzung entscheidend dafür sind, in welchem Ausmaß eine stromale Exposition und damit ein therapeutischer Effekt erzielt werden kann (209,223). Überlegungen zur Optimierung von Trägerkonzepten sind damit potenziell klassenübergreifend relevant. Gleichzeitig ist zu berücksichtigen, dass die Bioverfügbarkeit nicht als statischer Parameter zu verstehen ist. Entzündliche

Prozesse und epitheliale Defekte können die Permeabilität der Hornhaut temporär erhöhen und damit die Wirksamkeit topischer Applikationsformen begünstigen (268,270). Diese krankheitsabhängige Variabilität stellt sowohl eine Herausforderung für die Vergleichbarkeit präklinischer Modelle als auch eine potenzielle therapeutische Chance im klinischen Setting dar.

Schlusswort

Abschließend verdeutlicht die vorliegende Evidenz, dass sowohl konventionelle als auch neuartige Therapiestrategien zur Reduktion kornealer Narbenbildung überwiegend auf frühe Phasen der Wundheilung ausgerichtet sind. Für eine Reversion manifester stromaler Fibrosen ohne chirurgische Interventionen oder laserassistierte Stromaeliminierung existiert nach aktuellem Kenntnisstand keine überzeugende Evidenz. Es ist möglich, dass zukünftige Entwicklungen weniger in monotherapeutischen Strategien als in zeitlich abgestuften und kombinierten Konzepten liegen. Das im zellbasierten Modell von Jhanji *et al.* (249) beschriebene sequenztherapeutische Prinzip aus CSSCs und Keratozyten könnte dabei als übertragbares Grundkonzept dienen. Für den klinischen Erfolg ist nicht allein die intrinsische Wirksamkeit einzelner Therapieansätze entscheidend, sondern ebenso deren Kombination mit angepassten Applikationsstrategien und geeigneten Delivery-Systemen.

5 Literaturverzeichnis

1. World Health Organization. World report on vision [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2019 [cited 2024 Aug 22]. 160 p. Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/328717>
2. Gain P, Jullienne R, He Z, Aldossary M, Acquart S, Cognasse F, et al. Global Survey of Corneal Transplantation and Eye Banking. *JAMA Ophthalmol*. 2016 Feb 1;134(2):167–73.
3. Sridhar MS. Anatomy of cornea and ocular surface. *Indian J Ophthalmol*. 2018 Feb;66(2):190–4.
4. Feizi S, Jafarinasab MR, Karimian F, Hasanpour H, Masudi A. Central and Peripheral Corneal Thickness Measurement in Normal and Keratoconic Eyes Using Three Corneal Pachymeters. *J Ophthalmic Vis Res*. 2014;9(3):296–304.
5. Henriksson JT, Bron AJ, Bergmanson JP. An explanation for the central to peripheral thickness variation in the mouse cornea. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2012 Mar;40(2):174–81.
6. Boote C, Kamma-Lorger CS, Hayes S, Harris J, Burghammer M, Hiller J, et al. Quantification of Collagen Organization in the Peripheral Human Cornea at Micron-Scale Resolution. *Biophys J*. 2011 Jul;101(1):33–42.
7. DelMonte DW, Kim T. Anatomy and physiology of the cornea. *J Cataract Refract Surg*. 2011 Mar;37(3):588–98.
8. Sterenczak KA, Winter K, Sperlich K, Stahnke T, Linke S, Farrokhi S, et al. Morphological characterization of the human corneal epithelium by in vivo confocal laser scanning microscopy. *Quant Imaging Med Surg*. 2021 May;11(5):1737–50.
9. Wiley L, SundarRaj N, Sun TT, Thoft RA. Regional heterogeneity in human corneal and limbal epithelia: an immunohistochemical evaluation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1991 Mar;32(3):594–602.
10. Li W, Hayashida Y, Chen YT, Tseng SC. Niche regulation of corneal epithelial stem cells at the limbus. *Cell Res*. 2007 Jan;17(1):26–36.
11. Le Q, Xu J, Deng SX. The diagnosis of limbal stem cell deficiency. *Ocul Surf*. 2018 Jan;16(1):58–69.
12. Meek KM, Knupp C. Corneal structure and transparency. *Prog Retin Eye Res*. 2015 Nov;49:1–16.
13. Boote C, Dennis S, Newton RH, Puri H, Meek KM. Collagen Fibrils Appear More Closely Packed in the Prepuillary Cornea: Optical and Biomechanical Implications. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003 Jul 1;44(7):2941–8.

14. Winkler M, Shoa G, Xie Y, Petsche SJ, Pinsky PM, Juhasz T, et al. Three-Dimensional Distribution of Transverse Collagen Fibers in the Anterior Human Corneal Stroma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013 Nov 5;54(12):7293–301.
15. Radner W, Zehetmayer M, Aufreiter R, Mallinger R. Interlacing and Cross-Angle Distribution of Collagen Lamellae in the Human Cornea. *Cornea*. 1998 Sep;17(5):537–43.
16. Muller L, Pels E, Vrensen G. The specific architecture of the anterior stroma accounts for maintenance of corneal curvature. *Br J Ophthalmol*. 2001 Apr;85(4):437–43.
17. Hassell JR, Birk DE. The molecular basis of corneal transparency. *Exp Eye Res*. 2010 Sep 1;91(3):326–35.
18. Yam GHF, Riau AK, Funderburgh ML, Mehta JS, Jhanji V. Keratocyte biology. *Exp Eye Res*. 2020 Jul 1;196:108062.
19. Patel SV, McLaren JW, Hodge DO, Bourne WM. Normal Human Keratocyte Density and Corneal Thickness Measurement by Using Confocal Microscopy In Vivo. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001 Feb 1;42(2):333–9.
20. Jester JV, Moller-Pedersen T, Huang J, Sax CM, Kays WT, Cavangh HD, et al. The cellular basis of corneal transparency: Evidence for 'corneal crystallins.' *J Cell Sci*. 1999 Mar 1;112(5):613–22.
21. Geroski DH, Matsuda M, Yee RW, Edelhauser HF. Pump Function of the Human Corneal Endothelium: Effects of Age and Cornea Guttata. *Ophthalmology*. 1985 Jun 1;92(6):759–63.
22. Vaiciuliene R, Rylskite N, Baguzyte G, Jasinskas V. Risk factors for fluctuations in corneal endothelial cell density (Review). *Exp Ther Med*. 2022 Feb;23(2):129.
23. Yee RW, Matsuda M, Schultz RO, Edelhauser HF. Changes in the normal corneal endothelial cellular pattern as a function of age. *Curr Eye Res*. 1985 Jan 1;4(6):671–8.
24. Bourne WM, Nelson LR, Hodge DO. Central corneal endothelial cell changes over a ten-year period. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1997 Mar 1;38(3):779–82.
25. Oliveira-Soto L, Efron N. Morphology of Corneal Nerves Using Confocal Microscopy. *Cornea*. 2001 May;20(4):374–84.
26. Belmonte C, Carmen Acosta M, Gallar J. Neural basis of sensation in intact and injured corneas. *Exp Eye Res*. 2004 Mar 1;78(3):513–25.
27. Jones MA, Marfurt CF. Sympathetic stimulation of corneal epithelial proliferation in wounded and nonwounded rat eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1996 Dec 1;37(13):2535–47.

28. Xue Y, He J, Xiao C, Guo Y, Fu T, Liu J, et al. The mouse autonomic nervous system modulates inflammation and epithelial renewal after corneal abrasion through the activation of distinct local macrophages. *Mucosal Immunol*. 2018 Sep 1;11(5):1496–511.
29. Xiao C, Wu M, Liu J, Gu J, Jiao X, Lu D, et al. Acute tobacco smoke exposure exacerbates the inflammatory response to corneal wounds in mice via the sympathetic nervous system. *Commun Biol*. 2019 Jan 24;2:33.
30. Wilson SL, El Haj AJ, Yang Y. Control of Scar Tissue Formation in the Cornea: Strategies in Clinical and Corneal Tissue Engineering. *J Funct Biomater*. 2012 Sep 18;3(3):642–87.
31. Hori J, Yamaguchi T, Keino H, Hamrah P, Maruyama K. Immune privilege in corneal transplantation. *Prog Retin Eye Res*. 2019 Sep 1;72:100758.
32. Tran TM, Duong H, Bonnet C, Kashanchi A, Buckshey A, Aldave AJ. Corneal Blindness in Asia: A Systematic Review and Meta-Analysis to Identify Challenges and Opportunities. *Cornea*. 2020 Sep;39(9):1196–205.
33. Kumar A, Yun H, Funderburgh ML, Du Y. Regenerative therapy for the Cornea. *Prog Retin Eye Res*. 2022 Mar;87:101011.
34. Yang GN, Roberts PK, Gardner-Russell J, Shah MH, Couper TA, Zhu Z, et al. From bench to clinic: Emerging therapies for corneal scarring. *Pharmacol Ther*. 2023 Feb 1;242:108349.
35. Ghosh A, Singh VK, Singh V, Basu S, Pati F. Recent Advancements in Molecular Therapeutics for Corneal Scar Treatment. *Cells*. 2022 Oct 21;11(20):3310.
36. Burton MJ. Corneal blindness. *Community Eye Health*. 2009 Dec;22(71):33–5.
37. Wagh V, Tidake P. Clinical Study and Profile of Ocular Trauma: Findings From a Rural Hospital in Central India. *Cureus*. 2022 Jul 16;14(7):e26915.
38. Witcher JP, Srinivasan M, Upadhyay MP. Corneal blindness: a global perspective. *Bull World Health Organ*. 2001;79(3):214–21.
39. Mir A, Baseri MM, Farmanfarma KK. Factors affecting ocular trauma in Iran: A systematic review study. *Health Sci Rep*. 2024;7(9):e2281.
40. Mohan RR, Kempuraj D, D'Souza S, Ghosh A. Corneal stromal repair and regeneration. *Prog Retin Eye Res*. 2022 Nov;91:101090.
41. Thylefors B. Epidemiological patterns of ocular trauma. *Aust N Z J Ophthalmol*. 1992;20(2):95–8.
42. Soeken TA, Zhu H, DeMartelaere S, Davies BW, Kim M, Wang HC, et al. Sealing of Corneal Lacerations Using Photoactivated Rose Bengal Dye and Amniotic Membrane. *Cornea*. 2018 Feb;37(2):211–7.

43. Choudhary DS, Agrawal N. New Surgical Modality for Management of Corneal Perforation Using Bowman Membrane. *Cornea*. 2018 Jul;37(7):919–22.
44. Barrientez B, Nicholas SE, Whelchel A, Sharif R, Hjortdal J, Karamichos D. Corneal injury: Clinical and molecular aspects. *Exp Eye Res*. 2019 Sep 1;186:107709.
45. Du J, Zheng GY, Wen CL, Zhang XF, Zhu Y. Long-term outcomes of wedge resection at the limbus for high irregular corneal astigmatism after repaired corneal laceration. *Int J Ophthalmol*. 2016 Jun 18;9(6):843–7.
46. Menda SA, Das M, Panigrahi A, Prajna NV, Acharya NR, Lietman TM, et al. Association of Postfungal Keratitis Corneal Scar Features With Visual Acuity. *JAMA Ophthalmol*. 2020 Feb 1;138(2):113–8.
47. Ichikawa K, Ono T, Chen L, Kitamoto K, Taketani Y, Toyono T, et al. Quantitative evaluation of corneal irregularity and scarring after infectious keratitis using anterior segment optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2024;262(1):133–41.
48. Zhou C, Robert MC, Kapoulea V, Lei F, Stagner AM, Jakobiec FA, et al. Sustained Subconjunctival Delivery of Infliximab Protects the Cornea and Retina Following Alkali Burn to the Eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017 Jan 9;58(1):96–105.
49. Dua HS, Ting DSJ, Al Saadi A, Said DG. Chemical eye injury: pathophysiology, assessment and management. *Eye*. 2020 Nov;34(11):2001–19.
50. Wagoner MD. Chemical injuries of the eye: Current concepts in pathophysiology and therapy. *Surv Ophthalmol*. 1997 Jan 1;41(4):275–313.
51. Dua HS, King AJ, Joseph A. A new classification of ocular surface burns. *Br J Ophthalmol*. 2001 Nov 1;85(11):1379–83.
52. Singh P, Tyagi M, Kumar Y, Gupta KK, Sharma PD. Ocular chemical injuries and their management. *Oman J Ophthalmol*. 2013 Aug;6(2):83.
53. Ramponi DR. Chemical Burns of the Eye. *Adv Emerg Nurs J*. 2017 Sep;39(3):193.
54. Ting DSJ, Ho CS, Deshmukh R, Said DG, Dua HS. Infectious keratitis: an update on epidemiology, causative microorganisms, risk factors, and antimicrobial resistance. *Eye*. 2021 Apr;35(4):1084–101.
55. Erie JC, Nevitt MP, Hodge DO, Ballard DJ. Incidence of Ulcerative Keratitis in a Defined Population From 1950 Through 1988. *Arch Ophthalmol*. 1993 Dec 1;111(12):1665–71.
56. Upadhyay M, Karmacharya P, Koirala S, Shah D, Shakya S, Shrestha J, et al. The Bhaktapur eye study: ocular trauma and antibiotic prophylaxis for the

- prevention of corneal ulceration in Nepal. *Br J Ophthalmol*. 2001 Apr;85(4):388–92.
57. Ung L, Bispo PJM, Shanbhag SS, Gilmore MS, Chodosh J. The persistent dilemma of microbial keratitis: Global burden, diagnosis, and antimicrobial resistance. *Surv Ophthalmol*. 2019 Jun;64(3):255.
 58. Gonzales CA, Srinivasan M, Witcher JP, Smolin G. Incidence of corneal ulceration in Madurai District, South India. *Ophthalmic Epidemiol*. 1996 Jan 1;3(3):159–66.
 59. Ting DSJ, Ho CS, Cairns J, Elsahn A, Al-Aqaba M, Boswell T, et al. 12-year analysis of incidence, microbiological profiles and in vitro antimicrobial susceptibility of infectious keratitis: the Nottingham Infectious Keratitis Study. *Br J Ophthalmol*. 2021 Mar;105(3):328.
 60. Tan SZ, Walkden A, Au L, Fullwood C, Hamilton A, Qamruddin A, et al. Twelve-year analysis of microbial keratitis trends at a UK tertiary hospital. *Eye*. 2017 Aug;31(8):1229–36.
 61. Ting DSJ, Settle C, Morgan SJ, Baylis O, Ghosh S. A 10-year analysis of microbiological profiles of microbial keratitis: the North East England Study. *Eye*. 2018 Aug;32(8):1416–7.
 62. Khoo P, Cabrera-Aguas MP, Nguyen V, Lahra MM, Watson SL. Microbial keratitis in Sydney, Australia: risk factors, patient outcomes, and seasonal variation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2020 Aug 1;258(8):1745–55.
 63. Durand ML, Barshak MB, Chodosh J. Infectious Keratitis in 2021. *JAMA*. 2021 Oct 5;326(13):1319–20.
 64. Wilson SE, Sampaio LP, Shiju TM, Hilgert GSL, de Oliveira RC. Corneal Opacity: Cell Biological Determinants of the Transition From Transparency to Transient Haze to Scarring Fibrosis, and Resolution, After Injury. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2022 Jan 3;63(1):22.
 65. Foulsham W, Coco G, Amouzegar A, Chauhan SK, Dana R. When clarity is crucial: regulating ocular surface immunity. *Trends Immunol*. 2018 Apr;39(4):288–301.
 66. Murueta-Goyena A, Cañadas P. Visual outcomes and management after corneal refractive surgery: A review. *J Optom*. 2018 Apr 1;11(2):121–9.
 67. Tomás-Juan J, Murueta-Goyena Larrañaga A, Hanneken L. Corneal Regeneration After Photorefractive Keratectomy: A Review. *J Optom*. 2015 Jul 1;8(3):149–69.
 68. Bower KS, Weichel ED, Kim TJ. Overview of Refractive Surgery. *Am Fam Physician*. 2001 Oct 1;64(7):1183–91.

69. Piñero-Llorens DP, Murueta-Goyena Larrañaga A, Hanneken L. Visual outcomes and complications of small-incision lenticule extraction: a review. *Expert Rev Ophthalmol*. 2016 Jan 2;11(1):59–75.
70. Refractive Surgery Council [Internet]. [cited 2024 Sep 5]. RSC Reports 32% YTD Increase in LVC Procedure Volume over 2020. Available from: <https://americanrefrativesurgerycouncil.org/press-room/refractive-surgery-council-reports-32-ytd-increase-in-laser-vision-correction-procedure-volume-over-2020/>
71. Reinstein DZ, Archer TJ, Gobbe M. Small incision lenticule extraction (SMILE) history, fundamentals of a new refractive surgery technique and clinical outcomes. *Eye Vis*. 2014 Oct 16;1(1):3.
72. Lipshitz I, Loewenstein A, Varssano D, Lazar M. Late Onset Corneal Haze after Photorefractive Keratectomy for Moderate and High Myopia. *Ophthalmology*. 1997 Mar;104(3):369–74.
73. Kumar NR, Khamar P, Shetty R, Sharma A, Shetty N, Pahuja N, et al. Identification of novel predictive factors for post surgical corneal haze. *Sci Rep*. 2019 Nov 18;9(1):16980.
74. Mohan RR, Hutcheon AEK, Choi R, Hong J, Lee J, Mohan RR, et al. Apoptosis, necrosis, proliferation, and myofibroblast generation in the stroma following LASIK and PRK. *Exp Eye Res*. 2003 Jan 1;76(1):71–87.
75. Rajan MS, O'Brart D, Jaycock P, Marshall J. Effects of Ablation Diameter on Long-term Refractive Stability and Corneal Transparency after Photorefractive Keratectomy. *Ophthalmology*. 2006 Oct 1;113(10):1798–806.
76. Kundu G, D'Souza S, Lalgudi VG, Arora V, Chhabra A, Deshpande K, et al. Photorefractive keratectomy (PRK) Prediction, Examination, Treatment, Follow-up, Evaluation, Chronic Treatment Protocol - A new algorithmic approach for managing post PRK haze. *Indian J Ophthalmol*. 2020 Dec;68(12):2950.
77. Klintworth GK. Corneal dystrophies. *Orphanet J Rare Dis*. 2009 Feb 23;4(1):7.
78. Khaled ML, Helwa I, Drewry M, Seremwe M, Estes A, Liu Y. Molecular and Histopathological Changes Associated with Keratoconus. *BioMed Res Int*. 2017;2017(1):7803029.
79. Santodomingo-Rubido J, Carracedo G, Suzaki A, Villa-Collar C, Vincent SJ, Wolffsohn JS. Keratoconus: An updated review. *Contact Lens Anterior Eye* [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2024 Sep 9];45(3). Available from: [https://www.contactlensjournal.com/article/S1367-0484\(21\)00205-8/fulltext](https://www.contactlensjournal.com/article/S1367-0484(21)00205-8/fulltext)
80. Shetty R, D'Souza S, Khamar P, Ghosh A, Nuijts RMMA, Sethu S. Biochemical Markers and Alterations in Keratoconus. *Asia-Pac J Ophthalmol*. 2020 Nov 1;9(6):533–40.

81. Bykhovskaya Y, Li X, Taylor KD, Haritunians T, Rotter JI, Rabinowitz YS. Linkage Analysis of High-density SNPs Confirms Keratoconus Locus at 5q Chromosomal Region. *Ophthalmic Genet.* 2016 Jan 2;37(1):109–10.
82. Gomes JAP, Tan D, Rapuano CJ, Belin MW, Ambrósio RJ, Guell JL, et al. Global Consensus on Keratoconus and Ectatic Diseases. *Cornea.* 2015 Apr;34(4):359.
83. Toprak I, Cavas F, Velázquez JS, Alio del Barrio JL, Alio JL. Subclinical keratoconus detection with three-dimensional (3-D) morphogeometric and volumetric analysis. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 2020;98(8):e933–42.
84. Barr JT, Wilson BS, Gordon MO, Rah MJ, Riley C, Kollbaum PS, et al. Estimation of the Incidence and Factors Predictive of Corneal Scarring in the Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study. *Cornea.* 2006 Jan;25(1):16.
85. Lerch M, Mainetti C, Terziroli Beretta-Piccoli B, Harr T. Current Perspectives on Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018 Feb 1;54(1):147–76.
86. Sunaga Y, Kurosawa M, Ochiai H, Watanabe H, Sueki H, Azukizawa H, et al. The nationwide epidemiological survey of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japan, 2016-2018. *J Dermatol Sci.* 2020 Dec;100(3):175–82.
87. Hsu DY, Brieva J, Silverberg NB, Paller AS, Silverberg JI. Pediatric Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in the United States. *J Am Acad Dermatol.* 2017 May 1;76(5):811-817.e4.
88. Shanbhag SS, Chanda S, Donthineni PR, Sane SS, Priyadarshini SR, Basu S. Clinical clues predictive of Stevens-Johnson syndrome as the cause of chronic cicatrizing conjunctivitis. *Br J Ophthalmol.* 2020 Jul 1;104(7):1005–9.
89. Hasegawa A, Abe R. Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: Updates in pathophysiology and management. *Chin Med J (Engl).* 2024 Oct 5;137(19):2294–307.
90. Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, Naldi L, Halevy S, Bavinck JNB, et al. Stevens–Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: Assessment of Medication Risks with Emphasis on Recently Marketed Drugs. The EuroSCAR-Study. *J Invest Dermatol.* 2008 Jan 1;128(1):35–44.
91. Lisch W, Weiss JS. Early and late clinical landmarks of corneal dystrophies. *Exp Eye Res.* 2020 Sep 1;198:108139.
92. Altamirano F, Ortiz-Morales G, O'Connor-Cordova MA, Sancén-Herrera JP, Zavala J, Valdez-Garcia JE. Fuchs endothelial corneal dystrophy: an updated review. *Int Ophthalmol.* 2024 Feb 12;44(1):61.
93. Higa A, Sakai H, Sawaguchi S, Iwase A, Tomidokoro A, Amano S, et al. Prevalence of and Risk Factors for Cornea Guttata in a Population-Based

Study in a Southwestern Island of Japan: The Kumejima Study. *Arch Ophthalmol*. 2011 Mar 14;129(3):332–6.

94. Afshari NA, Pittard AB, Siddiqui A, Klintworth GK. Clinical Study of Fuchs Corneal Endothelial Dystrophy Leading to Penetrating Keratoplasty: A 30-Year Experience. *Arch Ophthalmol*. 2006 Jun 1;124(6):777–80.
95. Elhalis H, Azizi B, Jurkunas UV. Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy. *Ocul Surf*. 2010 Oct 1;8(4):173–84.
96. Matthaei M, Hribek A, Clahsen T, Bachmann B, Cursiefen C, Jun AS. Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy: Clinical, Genetic, Pathophysiologic, and Therapeutic Aspects. *Annu Rev Vis Sci*. 2019 Sep 15;5:151–75.
97. Wilson SE. Fibrosis Is a Basement Membrane-Related Disease in the Cornea: Injury and Defective Regeneration of Basement Membranes May Underlie Fibrosis in Other Organs. *Cells*. 2022 Jan 17;11(2):309.
98. Imanishi J, Kamiyama K, Iguchi I, Kita M, Sotozono C, Kinoshita S. Growth factors: importance in wound healing and maintenance of transparency of the cornea. *Prog Retin Eye Res*. 2000 Jan 1;19(1):113–29.
99. Ljubimov AV, Saghizadeh M. Progress in corneal wound healing. *Prog Retin Eye Res*. 2015 Nov;49:17–45.
100. Wilson SE, Mohan RR, Mohan RR, Ambrósio R, Hong J, Lee J. The Corneal Wound Healing Response: Cytokine-mediated Interaction of the Epithelium, Stroma, and Inflammatory Cells. *Prog Retin Eye Res*. 2001 Sep 1;20(5):625–37.
101. Torricelli AAM, Wilson SE. Cellular and extracellular matrix modulation of corneal stromal opacity. *Exp Eye Res*. 2014 Dec;129:151–60.
102. Nakamura K, Kurosaka D, Yoshino M, Oshima T, Kurosaka H. Injured Corneal Epithelial Cells Promote Myodifferentiation of Corneal Fibroblasts. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002 Aug 1;43(8):2603–8.
103. Gabison EE, Huet E, Baudouin C, Menashi S. Direct epithelial–stromal interaction in corneal wound healing: Role of EMMPRIN/CD147 in MMPs induction and beyond. *Prog Retin Eye Res*. 2009 Jan 1;28(1):19–33.
104. Fortingo N, Melnyk S, Sutton SH, Watsky MA, Bollag WB. Innate Immune System Activation, Inflammation and Corneal Wound Healing. *Int J Mol Sci*. 2022 Jan;23(23):14933.
105. Stepp MA. Corneal integrins and their functions. *Exp Eye Res*. 2006 Jul 1;83(1):3–15.
106. Imai K, Hiramatsu A, Fukushima D, Pierschbacher MD, Okada Y. Degradation of decorin by matrix metalloproteinases: identification of the cleavage sites, kinetic analyses and transforming growth factor-beta1 release. *Biochem J*. 1997 Mar 15;322(Pt 3):809–14.

107. Marrazzo G, Bellner L, Halilovic A, Li Volti G, Drago F, Dunn MW, et al. The Role of Neutrophils in Corneal Wound Healing in HO-2 Null Mice. *PLoS ONE*. 2011 Jun 17;6(6):e21180.
108. West-Mays JA, Dwivedi DJ. The keratocyte: Corneal stromal cell with variable repair phenotypes. *Int J Biochem Cell Biol*. 2006 Jan 1;38(10):1625–31.
109. Phan SH. Biology of Fibroblasts and Myofibroblasts. *Proc Am Thorac Soc*. 2008 Apr 15;5(3):334–7.
110. Wilson SE. Corneal myofibroblast biology and pathobiology: Generation, persistence, and transparency. *Exp Eye Res*. 2012 Jun;99(1):78–88.
111. Funderburgh JL, Mann MM, Funderburgh ML. Keratocyte Phenotype Mediates Proteoglycan Structure: A Role For Fibroblasts In Corneal Fibrosis. *J Biol Chem*. 2003 Nov 14;278(46):45629–37.
112. Beales MP, Funderburgh JL, Jester JV, Hassell JR. Proteoglycan Synthesis by Bovine Keratocytes and Corneal Fibroblasts: Maintenance of the Keratocyte Phenotype in Culture. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999 Jul 1;40(8):1658–63.
113. Jester JV, Petroll WM, Cavanagh HD. Corneal stromal wound healing in refractive surgery: the role of myofibroblasts. *Prog Retin Eye Res*. 1999 Jul 1;18(3):311–56.
114. Sivak JM, Fini ME. MMPs in the eye: emerging roles for matrix metalloproteinases in ocular physiology. *Prog Retin Eye Res*. 2002 Jan 1;21(1):1–14.
115. Netto MV, Mohan RR, Sinha S, Sharma A, Dupps W, Wilson SE. Stromal haze, myofibroblasts, and surface irregularity after PRK. *Exp Eye Res*. 2006 May 1;82(5):788–97.
116. Wilson SE. The Yin and Yang of Mesenchymal Cells in the Corneal Stromal Fibrosis Response to Injury: The Cornea as a Model of Fibrosis in Other Organs. *Biomolecules*. 2022 Dec 31;13(1):87.
117. Lasagni Vitar RM, Triolo G, Fonteyne P, Acuti Martellucci C, Manzoli L, Rama P, et al. Epidemiology of Corneal Neovascularization and Its Impact on Visual Acuity and Sensitivity: A 14-Year Retrospective Study. *Front Med*. 2021 Oct 14;8:733538.
118. Nicholas MP, Mysore N. Corneal neovascularization. *Exp Eye Res*. 2021 Jan 1;202:108363.
119. Qazi Y, Maddula S, Ambati BK. Mediators of ocular angiogenesis. *J Genet*. 2009 Dec;88(4):495–515.
120. Chandran C, Santra M, Rubin E, Geary ML, Yam GHF. Regenerative Therapy for Corneal Scarring Disorders. *Biomedicines*. 2024 Mar;12(3):649.

121. Maeda S, Dean DD, Gomez R, Schwartz Z, Boyan BD. The First Stage of Transforming Growth Factor β 1 Activation is Release of the Large Latent Complex from the Extracellular Matrix of Growth Plate Chondrocytes by Matrix Vesicle Stromelysin-1 (MMP-3). *Calcif Tissue Int.* 2002 Jan 1;70(1):54–65.
122. Igarashi J, Fukuda N, Inoue T, Nakai S, Saito K, Fujiwara K, et al. Preclinical Study of Novel Gene Silencer Pyrrole-Imidazole Polyamide Targeting Human TGF- β 1 Promoter for Hypertrophic Scars in a Common Marmoset Primate Model. *PLOS ONE.* 2015 May 4;10(5):e0125295.
123. Shin YJ, Hyon JY, Choi WS, Yi K, Chung ES, Chung TY, et al. Chemical Injury-Induced Corneal Opacity and Neovascularization Reduced by Rapamycin via TGF- β 1/ERK Pathways Regulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013 Jul 2;54(7):4452–8.
124. Carrington LM, Albon J, Anderson I, Kamma C, Boulton M. Differential Regulation of Key Stages in Early Corneal Wound Healing by TGF- β Isoforms and Their Inhibitors. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006 May 1;47(5):1886–94.
125. Chen C, Michelini–Norris B, Stevens S, Rowsey J, Ren X ou, Goldstein M, et al. Measurement of mRNAs for TGF β and Extracellular Matrix Proteins in Corneas of Rats after PRK. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000 Dec 1;41(13):4108–16.
126. Pasquale LR, Dorman-Pease ME, Luttly GA, Quigley HA, Jampel HD. Immunolocalization of TGF-beta 1, TGF-beta 2, and TGF-beta 3 in the anterior segment of the human eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1993 Jan 1;34(1):23–30.
127. Huang T, David L, Mendoza V, Yang Y, Villarreal M, De K, et al. TGF- β signalling is mediated by two autonomously functioning T β RI:T β RII pairs. *EMBO J.* 2011 Apr 6;30(7):1263–76.
128. Wynn TA. Common and unique mechanisms regulate fibrosis in various fibroproliferative diseases. *J Clin Invest.* 2007 Mar 1;117(3):524–9.
129. Roux SL, Borbely G, Słoniecka M, Backman LJ, Danielson P. Transforming Growth Factor Beta 1 Modulates the Functional Expression of the Neurokinin-1 Receptor in Human Keratocytes. *Curr Eye Res.* 2016 Aug 2;41(8):1035–43.
130. Petridou S, Maltseva O, Spanakis S, Masur SK. TGF- β Receptor Expression and Smad2 Localization Are Cell Density Dependent in Fibroblasts. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000 Jan 1;41(1):89–95.
131. Hill CS. Transcriptional Control by the SMADs. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2016 Jan 10;8(10):a022079.
132. Hachana S, Larrivéé B. TGF- β Superfamily Signaling in the Eye: Implications for Ocular Pathologies. *Cells.* 2022 Jan;11(15):2336.

133. Guo J, Lin Q, Shao Y, Rong L, Zhang D. BMP-7 suppresses excessive scar formation by activating the BMP-7/Smad1/5/8 signaling pathway. *Mol Med Rep.* 2017 Aug 1;16(2):1957–63.
134. Gupta S, Rodier JT, Sharma A, Giuliano EA, Sinha PR, Hesemann NP, et al. Targeted AAV5-Smad7 gene therapy inhibits corneal scarring in vivo. *PLoS ONE.* 2017 Mar 24;12(3):e0172928.
135. Hayashi H, Abdollah S, Qiu Y, Cai J, Xu YY, Grinnell BW, et al. The MAD-Related Protein Smad7 Associates with the TGF β Receptor and Functions as an Antagonist of TGF β Signaling. *Cell.* 1997 Jun 27;89(7):1165–73.
136. Shi L, Chang Y, Yang Y, Zhang Y, Yu FSX, Wu X. Activation of JNK Signaling Mediates Connective Tissue Growth Factor Expression and Scar Formation in Corneal Wound Healing. *PLOS ONE.* 2012 Feb 21;7(2):e32128.
137. Xing D, Bonanno JA. Effect of cAMP on TGF β 1-Induced Corneal Keratocyte-Myofibroblast Transformation. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009 Feb 1;50(2):626–33.
138. Wang Y, Gao G, Wu Y, Wang Y, Wu X, Zhou Q. S100A4 Silencing Facilitates Corneal Wound Healing After Alkali Burns by Promoting Autophagy via Blocking the PI3K/Akt/mTOR Signaling Pathway. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2020 Sep 14;61(11):19.
139. Poole K, Iyer KS, Schmidtke DW, Petroll WM, Varner VD. Corneal Keratocytes, Fibroblasts, and Myofibroblasts Exhibit Distinct Transcriptional Profiles In Vitro. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2025 Mar 12;66(3):28.
140. Bian F, Shin CS, Wang C, Pflugfelder SC, Acharya G, De Paiva CS. Dexamethasone Drug Eluting Nanowafers Control Inflammation in Alkali-Burned Corneas Associated With Dry Eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016 Jun 21;57(7):3222–30.
141. He Y, Yi W, Suino-Powell K, Zhou XE, Tolbert WD, Tang X, et al. Structures and mechanism for the design of highly potent glucocorticoids. *Cell Res.* 2014 Jun;24(6):713–26.
142. Dang DH, Riaz KM, Karamichos D. Treatment of Non-Infectious Corneal Injury: Review of Diagnostic Agents, Therapeutic Medications, and Future Targets. *Drugs.* 2022 Feb 1;82(2):145–67.
143. Pleyer U, Ursell PG, Rama P. Intraocular Pressure Effects of Common Topical Steroids for Post-Cataract Inflammation: Are They All the Same? *Ophthalmol Ther.* 2013 Dec 1;2(2):55–72.
144. Zhang X, Shen Z, Sun H, Bu F, Huang T. Efficacy and safety of loteprednol etabonate versus fluorometholone in the treatment of patients after corneal refractive surgery: a meta-analysis. *Int Ophthalmol.* 2023 Jul 1;43(7):2477–86.

145. Vetrugno M, Maino A, Quaranta GM, Cardia L. The effect of early steroid treatment after PRK on clinical and refractive outcomes. *Acta Ophthalmol Scand.* 2001;79(1):23–7.
146. Mifflin MD, Betts BS, Frederick PA, Feuerman JM, Fenzl CR, Moshirfar M, et al. Efficacy and safety of a 3-month loteprednol etabonate 0.5% gel taper for routine prophylaxis after photorefractive keratectomy compared to a 3-month prednisolone acetate 1% and fluorometholone 0.1% taper. *Clin Ophthalmol Auckl NZ.* 2017 Jun 12;11:1113–8.
147. Seah SKL, Husain R, Gazzard G, Lim MCC, Hoh ST, Oen FTS, et al. Use of Surodex in Phacotrabeculectomy Surgery. *Am J Ophthalmol.* 2005 May 1;139(5):927–8.
148. Bron A, Denis P, Hoang-Xuan TC, Boureau-Andrieux C, Crozafon P, Hachet E, et al. The Effects of Rimexolone 1% in Postoperative Inflammation after Cataract Extraction. A Double-Masked Placebo-Controlled Study. *Eur J Ophthalmol.* 1998 Jan 1;8(1):16–21.
149. Stewart R, Horwitz B, Howes J, Novack GD, Hart K. Double-masked, placebo-controlled evaluation of loteprednol etabonate 0.5 for postoperative inflammation. *J Cataract Refract Surg.* 1998 Nov 1;24(11):1480–9.
150. Korenfeld MS, Silverstein SM, Cooke DL, Vogel R, Crockett RS. Difluprednate ophthalmic emulsion 0.05% for postoperative inflammation and pain. *J Cataract Refract Surg.* 2009 Jan;35(1):26.
151. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e.V. (DOG). S1-Leitlinie Akute Verätzung am Auge [Internet]. 2020 Dec [cited 2024 Aug 8]. Available from: https://register.awmf.org/assets/guidelines/045-018l_S1_Akute-Verletzung-am-Auge_2021-01_1.pdf
152. Donshik PC, Berman MB, Dohlman CH, Gage J, Rose J. Effect of Topical Corticosteroids on Ulceration in Alkali-Burned Corneas. *Arch Ophthalmol.* 1978 Nov 1;96(11):2117–20.
153. Dohlman CH, Cade F, Pfister R. Chemical Burns to the Eye: Paradigm Shifts in Treatment. *Cornea.* 2011 Jun;30(6):613–4.
154. Knutsson KA, Iovieno A, Matuska S, Fontana L, Rama P. Topical Corticosteroids and Fungal Keratitis: A Review of the Literature and Case Series. *J Clin Med.* 2021 Jan;10(6):1178.
155. Marquart ME, O'Callaghan RJ. Infectious Keratitis: Secreted Bacterial Proteins That Mediate Corneal Damage. *J Ophthalmol.* 2013;2013:369094.
156. Keenan JD. Steroids in the management of infectious keratitis. *Cornea.* 2023 Nov 1;42(11):1333–9.
157. Herretes S, Wang X, Reyes JM. Topical corticosteroids as adjunctive therapy for bacterial keratitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Oct 16;10:CD005430.

158. Carmichael TR, Gelfand Y, Welsh NH. Topical steroids in the treatment of central and paracentral corneal ulcers. *Br J Ophthalmol.* 1990 Sep;74(9):528–31.
159. Blair J, Hodge W, Al-Ghamdi S, Balabanian R, Lowcock B, Pan YI, et al. Comparison of antibiotic-only and antibiotic-steroid combination treatment in corneal ulcer patients: double-blinded randomized clinical trial. *Can J Ophthalmol.* 2011 Feb 1;46(1):40–5.
160. Srinivasan M, Mascarenhas J, Rajaraman R, Ravindran M, Lalitha P, Glidden DV, et al. Corticosteroids for Bacterial Keratitis. *Arch Ophthalmol.* 2012 Feb;130(2):143–50.
161. Srinivasan M, Lalitha P, Mahalakshmi R, Prajna NV, Mascarenhas J, Chidambaram JD, et al. Corticosteroids for Bacterial Corneal Ulcers. *Br J Ophthalmol.* 2009 Feb;93(2):198–202.
162. Lalitha P, Srinivasan M, Rajaraman R, Ravindran M, Mascarenhas J, Priya JL, et al. Nocardia keratitis: Clinical course and effect of corticosteroids. *Am J Ophthalmol.* 2012 Dec;154(6):934-939.e1.
163. Srinivasan M, Mascarenhas J, Rajaraman R, Ravindran M, Lalitha P, O'Brien KS, et al. The Steroids for Corneal Ulcers Trial (SCUT): Secondary 12-Month Clinical Outcomes of a Randomized Controlled Trial. *Am J Ophthalmol.* 2014 Feb 1;157(2):327-333.e3.
164. American Academy of Ophthalmology [Internet]. 2023 [cited 2024 Aug 17]. Refractive Management/Intervention Summary Benchmark - 2023. Available from: <https://www.aao.org/education/summary-benchmark-detail/refractive-management-intervention-summary-benchma-2>
165. Campos M, Ávila M, Wallau A, Muccioli C, Höfling-Lima AL, Belfort R. Efficacy and tolerability of a fixed-dose moxifloxacin – dexamethasone formulation for topical prophylaxis in LASIK: a comparative, double-masked clinical trial. *Clin Ophthalmol Auckl NZ.* 2008 Jun;2(2):331–8.
166. Crespo MA, Rapuano CJ, Syed ZA. Applications of Mitomycin C in Cornea and External Disease. *Turk J Ophthalmol.* 2023 Jun;53(3):175–82.
167. Netto MV, Mohan RR, Sinha S, Sharma A, Gupta PC, Wilson SE. Effect of Prophylactic and Therapeutic Mitomycin C on Corneal Apoptosis, Cellular Proliferation, Haze, and Long-term Keratocyte Density in Rabbits. *J Refract Surg.* 2006 Jun;22(6):562–74.
168. Buss DG, Sharma A, Giuliano EA, Mohan RR. Efficacy and safety of mitomycin C as an agent to treat corneal scarring in horses using an in vitro model. *Vet Ophthalmol.* 2010 Jul;13(4):211–8.
169. Chang YM, Liang CM, Weng TH, Chien KH, Lee CH. Mitomycin C for the prevention of corneal haze in photorefractive keratectomy: a meta-analysis and trial sequential analysis. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 2021;99(6):652–62.

170. Ouerdane Y, Zaazouee MS, Mohamed MEA, Hasan MT, Hamdy M, Ghoneim AM, et al. Mitomycin C application after photorefractive keratectomy in high, moderate, or low myopia: Systematic review and meta-analysis. *Indian J Ophthalmol*. 2021 Dec;69(12):3421–31.
171. Wallau AD, Campos M. One-year outcomes of a bilateral randomised prospective clinical trial comparing PRK with mitomycin C and LASIK. *Br J Ophthalmol*. 2009 Dec 1;93(12):1634–8.
172. Arranz-Marquez E, Katsanos A, Kozobolis VP, Konstas AGP, Teus MA. A Critical Overview of the Biological Effects of Mitomycin C Application on the Cornea Following Refractive Surgery. *Adv Ther*. 2019;36(4):786–97.
173. Carlos de Oliveira R, Wilson SE. Biological effects of mitomycin C on late corneal haze stromal fibrosis following PRK. *Exp Eye Res*. 2020 Nov;200:108218.
174. Nassiri N, Sheibani K, Kavousnezhad S, Nassiri S, Azemati A, Nassiri N. Use of Mitomycin C in Ophthalmic Surgery. *J Curr Ophthalmol*. 2025 Jun 5;36(3):211–22.
175. Walkden A. Amniotic Membrane Transplantation in Ophthalmology: An Updated Perspective. *Clin Ophthalmol Auckl NZ*. 2020 Jul 22;14:2057–72.
176. Hopkinson A, Figueiredo FC. A Narrative Review of Amniotic Membrane Transplantation in Ocular Surface Repair: Unveiling the Immunoregulatory Pathways for Timely Intervention. *Ophthalmol Ther*. 2025 Jul 1;14(7):1385–409.
177. Woo H, Kim M, Kweon O, Kim D, Nam T, Kim J. Effects of amniotic membrane on epithelial wound healing and stromal remodelling after excimer laser keratectomy in rabbit cornea. *Br J Ophthalmol*. 2001 Mar;85(3):345–9.
178. Ting DSJ, Henein C, Said DG, Dua HS. Amniotic membrane transplantation for infectious keratitis: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021 Jun 21;11(1):13007.
179. Tabatabaei SA, Soleimani M, Behrouz MJ, Torkashvand A, Anvari P, Yaseri M. A randomized clinical trial to evaluate the usefulness of amniotic membrane transplantation in bacterial keratitis healing. *Ocul Surf*. 2017 Apr;15(2):218–26.
180. Kheirkhah A, Tabatabaei A, Zavareh MK, Khodabandeh A, Mohammadpour M, Raju VK. A controlled study of amniotic membrane transplantation for acute *Pseudomonas* keratitis. *Can J Ophthalmol*. 2012 Jun 1;47(3):305–11.
181. Clare G, Bunce C, Tuft S. Amniotic membrane transplantation for acute ocular burns. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2022 [cited 2024 Jan 20];(9). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009379.pub3/full?highlightAbstract=corne%7Cscar%7Ccornea>

182. Sharif Z, Sharif W. Corneal neovascularization: updates on pathophysiology, investigations & management. *Romanian J Ophthalmol.* 2019;63(1):15–22.
183. Lee MY, Chung SK. Treatment of Corneal Neovascularization by Topical Application of Ascorbic Acid in the Rabbit Model. *Cornea.* 2012 Oct;31(10):1165–9.
184. Grobe GM, Reichl S. Characterization of Vitamin C-Induced Cell Sheets Formed from Primary and Immortalized Human Corneal Stromal Cells for Tissue Engineering Applications. *Cells Tissues Organs.* 2013 Feb 1;197(4):283–97.
185. Chen J, Lan J, Liu D, Backman LJ, Zhang W, Zhou Q, et al. Ascorbic Acid Promotes the Stemness of Corneal Epithelial Stem/Progenitor Cells and Accelerates Epithelial Wound Healing in the Cornea. *Stem Cells Transl Med.* 2017 May;6(5):1356–65.
186. Cho YW, Yoo WS, Kim SJ, Chung IY, Seo SW, Yoo JM. Efficacy of Systemic Vitamin C Supplementation in Reducing Corneal Opacity Resulting from Infectious Keratitis. *Medicine (Baltimore).* 2014 Nov 14;93(23):e125.
187. Alishiri A, Mosavi SA. Ascorbic acid versus placebo in postoperative lid edema postphotorefractive keratectomy: A double-masked, randomized, prospective study. *Oman J Ophthalmol.* 2019 Apr;12(1):4.
188. Yulish M, Beiran I, Miller B, Pikkell J. Ascorbate prophylaxis with mitomycin-C for corneal haze after laser-assisted sub-epithelial keratectomy. *Isr Med Assoc J IMAJ.* 2012 Jun;14(6):382–5.
189. Chang JH, Garg NK, Lunde E, Han KY, Jain S, Azar DT. Corneal Neovascularization: An Anti-VEGF Therapy Review. *Surv Ophthalmol.* 2012 Sep 1;57(5):415–29.
190. Callan A, Heckman J, Tah G, Lopez S, Valdez L, Tsin A. VEGF in Diabetic Retinopathy and Age-Related Macular Degeneration. *Int J Mol Sci.* 2025 Jan;26(11):4992.
191. Lai SC, Loh EW, Chiou DI, Hong CT. Efficacy and safety of anti-vascular endothelial growth factor agents on corneal neovascularization: A meta-analysis. *World J Clin Cases.* 2023 Oct 26;11(30):7337–49.
192. Spurney CF, Sali A, Gueron AD, Iantorno M, Yu Q, Gordish-Dressman H, et al. Losartan Decreases Cardiac Muscle Fibrosis and Improves Cardiac Function in Dystrophin-Deficient Mdx Mice. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2011 Mar 1;16(1):87–95.
193. Garg K, Corona BT, Walters TJ. Losartan administration reduces fibrosis but hinders functional recovery after volumetric muscle loss injury. *J Appl Physiol.* 2014 Nov 15;117(10):1120–31.
194. Sampaio LP, Hilgert GSL, Shiju TM, Murillo SE, Santhiago MR, Wilson SE. Topical losartan inhibits corneal scarring fibrosis and collagen type IV

- deposition after Descemet's membrane-endothelial excision in rabbits. *Exp Eye Res.* 2022 Mar 1;216:108940.
195. Sampaio LP, Hilgert GSL, Shiju TM, Santhiago MR, Wilson SE. Topical Losartan and Corticosteroid Additively Inhibit Corneal Stromal Myofibroblast Generation and Scarring Fibrosis After Alkali Burn Injury. *Transl Vis Sci Technol.* 2022 Jul 8;11(7):9.
 196. Sampaio LP, Villabona-Martinez V, Shiju TM, Santhiago MR, Wilson SE. Topical Losartan Decreases Myofibroblast Generation But Not Corneal Opacity After Surface Blast-Simulating Irregular PTK in Rabbits. *Transl Vis Sci Technol.* 2023 Sep 1;12(9):20.
 197. Martinez VV, Dutra BAL, Sampaio LP, Shiju TM, Santhiago MR, Wilson SE. Topical losartan inhibition of myofibroblast generation in rabbit corneas with acute incisions. *Cornea.* 2024 Jul 1;43(7):883–9.
 198. Martinez VV, Dutra BAL, Santhiago MR, Wilson SE. Effect of Topical Losartan in the Treatment of Established Corneal Fibrosis in Rabbits. *Transl Vis Sci Technol.* 2024 Aug 12;13(8):22.
 199. Rodgers EG, Al-Mohtaseb Z, Chen AJ. Topical Losartan for Treating Corneal Haze After Ultraviolet-A/Riboflavin Collagen Cross-Linking. *Cornea.* 2024 Sep 1;43(9):1165–70.
 200. Domene-Hickman JL, Haro-Morlett L, Lichtinger A, Hernandez-Solis A, Ramirez Miranda A, Navas A, et al. Topical losartan for established corneal fibrosis with machine learning-based predictors. *Ther Adv Ophthalmol.* 2025 Nov 14;17:25158414251378123.
 201. Fawad A, Muzaffar W, Anjum U, Amer MN. Effect of 0.8mg/ml Losartan on Corneal Opacities. *Pak J Med Sci.* 2025 Mar;41(3):926–8.
 202. Dutra BAL, Drew-Bear LE, Herretes SP, Arroyo D, de Oliveira RC, Sampaio LP, et al. Topical Losartan Treatment of Herpes Simplex Virus- or Varicella-Zoster Virus-Induced Corneal Scarring: A Case Series. *Case Rep Ophthalmol.* 2025 Mar 11;16(1):281–9.
 203. D'Ancona F, Surico PL, Lizzio RAU, D'Ancona G, Marelli L, Mattioli S, et al. Topical losartan for treating corneal haze after *Pseudomonas* keratitis: a case report. *Ann Eye Sci [Internet].* 2025 Mar 30 [cited 2025 Dec 5];10. Available from: <https://aes.amegroups.org/article/view/8148>
 204. Yu H xia, Yao Y, Bu F tian, Chen Y, Wu Y ting, Yang Y, et al. Blockade of YAP alleviates hepatic fibrosis through accelerating apoptosis and reversion of activated hepatic stellate cells. *Mol Immunol.* 2019 Mar 1;107:29–40.
 205. Jin J, Wang T, Park W, Li W, Kim W, Park SK, et al. Inhibition of Yes-Associated Protein by Verteporfin Ameliorates Unilateral Ureteral Obstruction-Induced Renal Tubulointerstitial Inflammation and Fibrosis. *Int J Mol Sci.* 2020 Jan;21(21):8184.

206. Piersma B, de Rond S, Werker PMN, Boo S, Hinz B, van Beuge MM, et al. YAP1 Is a Driver of Myofibroblast Differentiation in Normal and Diseased Fibroblasts. *Am J Pathol*. 2015 Dec 1;185(12):3326–37.
207. Liu F, Lagares D, Choi KM, Stopfer L, Marinković A, Vrbanac V, et al. Mechanosignaling through YAP and TAZ drives fibroblast activation and fibrosis. *Am J Physiol-Lung Cell Mol Physiol*. 2015 Feb 15;308(4):L344–57.
208. Keam SJ, Scott LJ, Curran MP. Verteporfin. *Drugs*. 2003 Nov 1;63(22):2521–54.
209. Chen F, Kang NW, Wungcharoen T, Jiang L, Basco CA, Garcia-Sanchez J, et al. Repurposing verteporfin and hyaluronic acid gel for ocular surface treatment to prevent corneal scarring. *J Controlled Release*. 2025 Apr 10;380:1141–51.
210. Sarkar S, Panikker P, D’Souza S, Shetty R, Mohan RR, Ghosh A. Corneal Regeneration Using Gene Therapy Approaches. *Cells*. 2023 Apr 28;12(9):1280.
211. Gupta S, Fink MK, Ghosh A, Tripathi R, Sinha PR, Sharma A, et al. Novel Combination BMP7 and HGF Gene Therapy Instigates Selective Myofibroblast Apoptosis and Reduces Corneal Haze In Vivo. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018 Feb 1;59(2):1045–57.
212. Gupta S, Fink MK, Kempuraj D, Sinha NR, Martin LM, Keele LM, et al. Corneal fibrosis abrogation by a localized AAV-mediated inhibitor of differentiation 3 (Id3) gene therapy in rabbit eyes in vivo. *Mol Ther J Am Soc Gene Ther*. 2022 Oct 5;30(10):3257–69.
213. Gupta S, Martin LM, Sinha NR, Smith KE, Sinha PR, Dailey EM, et al. Role of inhibitor of differentiation 3 gene in cellular differentiation of human corneal stromal fibroblasts. *Mol Vis*. 2020 Nov 25;26:742–56.
214. Zhang E, Gupta S, Martin L, Sinha NR, Forck N, Hesemann N, et al. Long-term safety profiling of a potent AAV-Id3 gene therapy abrogating corneal fibrosis in rabbit eye in vivo. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2023 Jun 1;64(8):4599.
215. Mittal SK, Omoto M, Amouzegar A, Sahu A, Rezazadeh A, Katikireddy KR, et al. Restoration of Corneal Transparency by Mesenchymal Stem Cells. *Stem Cell Rep*. 2016 Sep 29;7(4):583–90.
216. Gupta S, Sinha NR, Martin LM, Keele LM, Sinha PR, Rodier JT, et al. Long-Term Safety and Tolerability of BMP7 and HGF Gene Overexpression in Rabbit Cornea. *Transl Vis Sci Technol*. 2021 Aug 12;10(10):6.
217. Shastri DH, Silva AC, Almeida H. Ocular Delivery of Therapeutic Proteins: A Review. *Pharmaceutics*. 2023 Jan 6;15(1):205.
218. Kubo E, Shibata S, Shibata T, Sasaki H, Singh DP. Role of Decorin in the Lens and Ocular Diseases. *Cells*. 2022 Dec 24;12(1):74.

219. Mohan RR, Gupta R, Mehan MK, Cowden JW, Sinha S. Decorin transfection suppresses profibrogenic genes and myofibroblast formation in human corneal fibroblasts. *Exp Eye Res.* 2010 Aug 1;91(2):238–45.
220. Mohan RR, Tovey JCK, Sharma A, Schultz GS, Cowden JW, Tandon A. Targeted Decorin Gene Therapy Delivered with Adeno-Associated Virus Effectively Retards Corneal Neovascularization In Vivo. *PLOS ONE.* 2011 Oct 19;6(10):e26432.
221. Mishra M, Cashman SM, Kumar-Singh R. Intravitreal AAV-IKV mediated delivery of decorin inhibits choroidal neovascularization, fibrosis, inflammation and elevates autophagy. *Exp Eye Res.* 2025 Mar 1;252:110258.
222. Begum G, O'Neill J, Chaudhary R, Blachford K, Snead DRJ, Berry M, et al. Altered Decorin Biology in Proliferative Vitreoretinopathy: A Mechanistic and Cohort Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018 Oct 10;59(12):4929–36.
223. Hill LJ, Moakes RJA, Vareechon C, Butt G, Ng A, Brock K, et al. Sustained release of decorin to the surface of the eye enables scarless corneal regeneration. *Npj Regen Med.* 2018 Dec 21;3(1):23.
224. Chouhan G, Moakes RJA, Esmaeili M, Hill LJ, deCogan F, Hardwicke J, et al. A self-healing hydrogel eye drop for the sustained delivery of decorin to prevent corneal scarring. *Biomaterials.* 2019 Jul 1;210:41–50.
225. Nolan K, Kattamuri C, Luedeke DM, Angerman EB, Rankin SA, Stevens ML, et al. Structure of Neuroblastoma Suppressor of Tumorigenicity 1 (NBL1). *J Biol Chem.* 2015 Feb 20;290(8):4759–71.
226. Hung WT, Wu FJ, Wang CJ, Luo CW. DAN (NBL1) specifically antagonizes BMP2 and BMP4 and modulates the actions of GDF9, BMP2, and BMP4 in the rat ovary. *Biol Reprod.* 2012 May;86(5):1–9.
227. Song Z, Chen B, Tsai CH, Wu D, Liu E, Hawkins IS, et al. Differentiation Trajectory of Limbal Stem and Progenitor Cells under Normal Homeostasis and upon Corneal Wounding. *Cells.* 2022 Jun 21;11(13):1983.
228. Tsai CH, Liu E, Phan A, Lu KL, Mei H. NBL1 Reduces Corneal Fibrosis and Scar Formation after Wounding. *Biomolecules.* 2023 Oct 24;13(11):1570.
229. Chandler HL, Tan T, Yang C, Gemensky-Metzler AJ, Wehrman RF, Jiang Q, et al. MG53 promotes corneal wound healing and mitigates fibrotic remodeling in rodents. *Commun Biol.* 2019;2:71.
230. Wang YF, An ZY, Li JW, Dong ZK, Jin WL. MG53/TRIM72: multi-organ repair protein and beyond. *Front Physiol.* 2024 Apr 12;15:1377025.
231. Cai C, Masumiya H, Weisleder N, Matsuda N, Nishi M, Hwang M, et al. MG53 nucleates assembly of cell membrane repair machinery. *Nat Cell Biol.* 2009 Jan;11(1):56–64.

232. Cai C, Weisleder N, Ko JK, Komazaki S, Sunada Y, Nishi M, et al. Membrane Repair Defects in Muscular Dystrophy Are Linked to Altered Interaction between MG53, Caveolin-3, and Dysferlin*. *J Biol Chem*. 2009 Jun 5;284(23):15894–902.
233. Boumil EF, Castro N, Phillips AT, Chatterton JE, McCauley SM, Wolfson AD, et al. USP10 Targeted Self-Deliverable siRNA to Prevent Scarring in the Cornea. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2020 Sep 4;21:1029–43.
234. Syed ZA, Milman T, Fertala J, Steplewski A, Fertala A. Corneal Wound Healing in the Presence of Antifibrotic Antibody Targeting Collagen Fibrillogenesis: A Pilot Study. *Int J Mol Sci*. 2023 Aug 30;24(17):13438.
235. Zahir-Jouzani F, Mahbod M, Soleimani M, Vakhshiteh F, Arefian E, Shahosseini S, et al. Chitosan and thiolated chitosan: Novel therapeutic approach for preventing corneal haze after chemical injuries. *Carbohydr Polym*. 2018 Jan 1;179:42–9.
236. Dash M, Chiellini F, Ottenbrite RM, Chiellini E. Chitosan—A versatile semi-synthetic polymer in biomedical applications. *Prog Polym Sci*. 2011 Aug 1;36(8):981–1014.
237. Chen WS, Cao Z, Leffler H, Nilsson UJ, Panjwani N. Galectin-3 Inhibition by a Small-Molecule Inhibitor Reduces Both Pathological Corneal Neovascularization and Fibrosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017 Jan 1;58(1):9–20.
238. Lim RR, Tan A, Liu YC, Barathi VA, Mohan RR, Mehta JS, et al. ITF2357 transactivates Id3 and regulate TGF β /BMP7 signaling pathways to attenuate corneal fibrosis. *Sci Rep*. 2016 Feb 11;6(1):20841.
239. Li W, Fu Y, Wang W. A real-world pharmacovigilance study investigating the toxicities of histone deacetylase inhibitors. *Ann Hematol*. 2024 Aug 1;103(8):3207–17.
240. Qu M, Zhang X, Hu X, Dong M, Pan X, Bian J, et al. BRD4 inhibitor JQ1 inhibits and reverses mechanical injury-induced corneal scarring. *Cell Death Discov*. 2018 Jun 28;4(1):64.
241. Wang ZQ, Zhang ZC, Wu YY, Pi YN, Lou SH, Liu TB, et al. Bromodomain and extraterminal (BET) proteins: biological functions, diseases and targeted therapy. *Signal Transduct Target Ther*. 2023 Nov 6;8(1):420.
242. Hertsenberg AJ, Funderburgh JL. Stem Cells in the Cornea. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2015;134:25–41.
243. Gopalarethinam J, Nair AP, Iyer M, Vellingiri B, Subramaniam MD. Advantages of mesenchymal stem cell over the other stem cells. *Acta Histochem*. 2023 May 1;125(4):152041.

244. Hass R, Kasper C, Böhm S, Jacobs R. Different populations and sources of human mesenchymal stem cells (MSC): A comparison of adult and neonatal tissue-derived MSC. *Cell Commun Signal CCS*. 2011 May 14;9:12.
245. Dos Santos A, Balayan A, Funderburgh ML, Ngo J, Funderburgh JL, Deng SX. Differentiation Capacity of Human Mesenchymal Stem Cells into Keratocyte Lineage. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2019 Jul;60(8):3013–23.
246. Du Y, Carlson EC, Funderburgh ML, Birk DE, Pearlman E, Guo N, et al. Stem Cell Therapy Restores Transparency to Defective Murine Corneas. *Stem Cells Dayt Ohio*. 2009 Jul;27(7):1635–42.
247. Hertszenberg AJ, Shojaati G, Funderburgh ML, Mann MM, Du Y, Funderburgh JL. Corneal stromal stem cells reduce corneal scarring by mediating neutrophil infiltration after wounding. *PLoS One*. 2017;12(3):e0171712.
248. Weng L, Funderburgh JL, Khandaker I, Geary ML, Yang T, Basu R, et al. The anti-scarring effect of corneal stromal stem cell therapy is mediated by transforming growth factor β 3. *Eye Vis Lond Engl*. 2020 Nov 3;7(1):52.
249. Jhanji V, Santra M, Riau AK, Geary ML, Yang T, Rubin E, et al. Combined Therapy Using Human Corneal Stromal Stem Cells and Quiescent Keratocytes to Prevent Corneal Scarring after Injury. *Int J Mol Sci*. 2022 Jun 23;23(13):6980.
250. Zhang Y, Bi J, Huang J, Tang Y, Du S, Li P. Exosome: A Review of Its Classification, Isolation Techniques, Storage, Diagnostic and Targeted Therapy Applications. *Int J Nanomedicine*. 2020 Sep 22;15:6917–34.
251. Nikfarjam S, Rezaie J, Zolbanin NM, Jafari R. Mesenchymal stem cell derived-exosomes: a modern approach in translational medicine. *J Transl Med*. 2020 Nov 27;18:449.
252. Lai RC, Arslan F, Lee MM, Sze NSK, Choo A, Chen TS, et al. Exosome secreted by MSC reduces myocardial ischemia/reperfusion injury. *Stem Cell Res*. 2010 May 1;4(3):214–22.
253. Doepfner TR, Herz J, Görgens A, Schlechter J, Ludwig AK, Radtke S, et al. Extracellular Vesicles Improve Post-Stroke Neuroregeneration and Prevent Postischemic Immunosuppression. *Stem Cells Transl Med*. 2015 Oct;4(10):1131–43.
254. Nuzzi R, Caselgrandi P, Vercelli A. Effect of Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes on Retinal Injury: A Review of Current Findings. *Stem Cells Int*. 2020 Oct 5;2020:8883616.
255. Bai L, Shao H, Wang H, Zhang Z, Su C, Dong L, et al. Effects of Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes on Experimental Autoimmune Uveitis. *Sci Rep*. 2017 Jun 28;7:4323.

256. Ong HS, Riau AK, Yam GHF, Yusoff NZBM, Han EJY, Goh TW, et al. Mesenchymal Stem Cell Exosomes as Immunomodulatory Therapy for Corneal Scarring. *Int J Mol Sci.* 2023 Apr 18;24(8):7456.
257. Shojaati G, Khandaker I, Funderburgh ML, Mann MM, Basu R, Stolz DB, et al. Mesenchymal Stem Cells Reduce Corneal Fibrosis and Inflammation via Extracellular Vesicle-Mediated Delivery of miRNA. *Stem Cells Transl Med.* 2019 Jul 10;8(11):1192–201.
258. Yam GHF, Yang T, Geary ML, Santra M, Funderburgh M, Rubin E, et al. Human corneal stromal stem cells express anti-fibrotic microRNA-29a and 381-5p - A robust cell selection tool for stem cell therapy of corneal scarring. *J Adv Res.* 2023 Mar;45:141–55.
259. Kular JK, Basu S, Sharma RI. The extracellular matrix: Structure, composition, age-related differences, tools for analysis and applications for tissue engineering. *J Tissue Eng.* 2014 Dec 20;5:2041731414557112.
260. Aamodt JM, Grainger DW. Extracellular Matrix-based Biomaterial Scaffolds and the Host Response. *Biomaterials.* 2016 Apr;86:68–82.
261. Yin H, Lu Q, Wang X, Majumdar S, Jun AS, Stark WJ, et al. Tissue-derived microparticles reduce inflammation and fibrosis in cornea wounds. *Acta Biomater.* 2019 Feb;85:192–202.
262. Chameettachal S, Venuganti A, Parekh Y, Prasad D, Joshi VP, Vashishtha A, et al. Human cornea-derived extracellular matrix hydrogel for prevention of post-traumatic corneal scarring: A translational approach. *Acta Biomater.* 2023 Nov 1;171:289–307.
263. Vilaça-Faria H, Noro J, Reis RL, Pirraco RP. Extracellular matrix-derived materials for tissue engineering and regenerative medicine: A journey from isolation to characterization and application. *Bioact Mater.* 2024 Apr 1;34:494–519.
264. Amador C, Shah R, Ghiam S, Kramerov AA, Ljubimov AV. Gene Therapy in the Anterior Eye Segment. *Curr Gene Ther.* 2022;22(2):104–31.
265. Kasravi M, Ahmadi A, Babajani A, Mazloomnejad R, Hatamnejad MR, Shariatzadeh S, et al. Immunogenicity of decellularized extracellular matrix scaffolds: a bottleneck in tissue engineering and regenerative medicine. *Biomater Res.* 2023 Feb 9;27(1):10.
266. Jammes M, Tabasi A, Bach T, Ritter T. Healing the cornea: Exploring the therapeutic solutions offered by MSCs and MSC-derived EVs. *Prog Retin Eye Res.* 2025 Mar 1;105:101325.
267. Ahmed S, Amin MM, Sayed S. Ocular Drug Delivery: a Comprehensive Review. *AAPS PharmSciTech.* 2023 Feb 14;24(2):66.
268. Gaudana R, Ananthula HK, Parenky A, Mitra AK. Ocular Drug Delivery. *AAPS J.* 2010 May 1;12(3):348–60.

269. Zemba M, Radu M, Istrate S, Dumitrescu OM, Ionescu MA, Vatafu A, et al. Intrastromal Injections in the Management of Infectious Keratitis. *Pharmaceutics*. 2023 Mar 29;15(4):1091.

270. Kimura K, Teranishi S, Nishida T. Interleukin-1 β -Induced Disruption of Barrier Function in Cultured Human Corneal Epithelial Cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009 Feb 1;50(2):597–603.

Zur sprachlichen Optimierung des Textes wurde das folgende Tool verwendet:
ChatGPT (GPT5), verfügbar unter: <https://chatgpt.com>