



Korneale Neovaskularisation

(corneale neovascularisation)

Datum der Abgabe: 03.04.2020

Tatsächlich abgegeben: 16.04.2020

Fachbereich: Augenoptik und Kontaktlinsen

Betreuer: Wolfgang Dusek PhD, Anton Koller PhD



Vorwort

Diese Facharbeit dient als Lern- und Unterrichtsmaterial für StudentInnen und Interessierte des Fachbereichs Anatomie und Pathologie des Auges. Sie soll als eine Zusammenfassung des Auftretens, die damit verbundenen Problematiken sowie die Symptomatiken, die Risikogruppe und mögliche Behandlungen einer Kornealen Neovaskularisation dienen und das notwendige Wissen vermittelt richtig mit der Erkrankung beim auftreten umzugehen und die angemessenen Schritte für die Behandlung einzuleiten.

Zielgruppe dieser Arbeit sind StudentInnen an der Akademie für Augenoptik und Optometrie.

Mein Dank richtet sich an meinen Ausbilder Wolfgang Dusek, der mir damit die Möglichkeit gibt, Wissen an StudentInnen weiterzugeben und an Anton Koller, der mich tatkräftig bei dieser Facharbeit unterstützt hat. Ein besonderer Dank geht auch an meine Frau, Mercedes Litzenberger, die sehr viel Geduld aufgebracht und meine Arbeit Korrektur gelesen hat. Aber auch bei meinem besten Freund und Optikerkollegen, Alexander Jungmann, möchte ich mich für seine Hilfe bei der Überarbeitung bedanken!

René Litzenberger
Strasshof am 03.04.2020



Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	3
1. Einleitung.....	4
2. Definition und Klassifikation der Hornhautneovaskularisation (KNV)	4
3. Anatomie und Pathophysiologie der KNV	5
4. Prävalenz und Risikofaktoren einer KNV	10
5. Methoden.....	11
6. Behandlung einer KNV.....	12
6.1. Hornhauttransplantation	12
6.2. Laser- und Phototherapie- Behandlungen	13
6.3. Injektionen.....	13
6.4. Topische Behandlungen	13
7. Ergebnisse.....	14
8. Diskussion.....	14
9. Fazit	14
Literaturverzeichnis.....	15

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. KNV-Kategorien (Litzenberger, 2020)	5
Abbildung 2. Aufbau der Hornhaut (Kaiser, 2015).....	6
Abbildung 3. Korneale Neovaskularisation (Augenprobleme Symptome, 2020).....	7
Abbildung 4. Verschiedene Arten einer NV (Bussaccer, 1952)	8
Abbildung 5. Pannus (Koller, 2020)	9
Abbildung 6. Gefäßveränderungen (Mukwaya A., 2019).....	10
Abbildung 7. Untersuchungsmethoden (Litzenberger, 2020).....	11



1. Einleitung

Diese Arbeit richtet sich an StudentenInnen der Akademie für Augenoptik und Optometrie by Dusek und Koller OG. Da jährlich etwa 1,4 Millionen Menschen weltweit von einer Kornealen Neovaskularisation betroffen sind, die eine erhebliche Auswirkung auf das optische Abbildungssystem hat, soll diese Arbeit einen Überblick darüber geben, wie eine solche Erkrankung auftritt, woran sie erkannt werden kann, wieso sie Auswirkungen auf das Abbildungssystem des Auges hat, welche Behandlungsmethoden es gibt und in welchen Zusammenhang sie mit Kontaktlinsen steht. Ebenso soll dieser Text die Notwendigkeit einer gründlichen Untersuchung insbesondere bei Kontaktlinsenträgern vermitteln (Zuhair Sharif, 2019).

Diese Facharbeit stellt eine grobe Zusammenfassung vieler verschiedener Studien, Reports, wissenschaftlichen Arbeiten und Fachbüchern rund um die Hornhaut und der Kornealen Neovaskularisation (KNV) dar. Der Inhalt dient als ein Abstract über den kompletten derzeitigen Wissensstand rund um diese Erkrankung, weitere Details können daher in den jeweiligen Arbeiten, die im angegebenen Literaturverzeichnis festgehalten wurden, nachgeschlagen werden.

2. Definition und Klassifikation der Hornhautneovaskularisation (KNV)

Unter Neovaskularisation kurz NV werden im Allgemeinen alle Vorgänge bezeichnet, die einer Gefäßneubildung im erwachsenen Organismus zugrunde liegen. Dieser Begriff wird im medizinischen Sprachgebrauch auch mit Abläufen in Zusammenhang gebracht, die mit übermäßigen oder unkontrollierten Neubildungen bzw. Wucherungen von Gefäßen in Verbindung stehen, aber auch mit nicht pathogenen Vorgängen bei denen Gefäßneubildungen vorkommen, wie etwa bei der Transplantation und der Wundheilung (Wikipedia, 2019).

Die Hornhaut oder auch Kornea, die eine ovale Form mit einem durchschnittlichen Durchmesser von 12 Millimeter im horizontalen und etwa 11 Millimeter im vertikalen Abschnitt aufweist, stellt die äußere transparente Blende des Auges dar. Sie dient nicht nur zusammen mit der Lederhaut als die äußere Augenhaut, die sie gemeinsam bilden, als formgebende Stütze des Auges, sondern trägt auch zu 2/3 der Gesamtbrechkraft des Auges bei, wodurch sie ein wesentlicher Bestandteil des optischen Abbildungssystem ist. Möglich ist dies nur durch ihre Transparenz, welche wiederum durch ihre gleichmäßige und homogene Struktur gegeben ist, dem Umstand des unverhornten Epitheliums der Kornea und ihrem avaskulären¹ Aufbau (Maidowsky, 2003).

Bei einer Kornealen Neovaskularisation handelt es sich um eine Sehstörung bedingt durch einen Vorgang, bei dem eine Neubildung von Gefäßen aus dem Limbusbereich in die Hornhaut wuchern. Dieser Prozess beeinflusst damit die Transparenz der Hornhaut und kann sowohl zu erhöhter Infektionsgefahr, als auch zu strukturellen Schäden führen. Da diese Erkrankung auch häufig zu einem bleibenden herabgesetzten Visus und damit zu einem Sehverlust führen kann, ist die Wahrung des natürlichen Zustandes der Kornea von hoher Priorität (Zuhair Sharif, 2019).

Obwohl die Hornhaut bei einer gesunden Person gefäßfrei ist, können durch bestimmte pathologische Umstände neue Kapillaren hineinwachsen. Um die unterschiedlichen Schweregrade zu differenzieren gibt es drei Kategorien von NV (Zuhair Sharif, 2019):

¹ Avaskulär = Gewebe ohne Blutgefäße/Gefäßfreies Gewebe

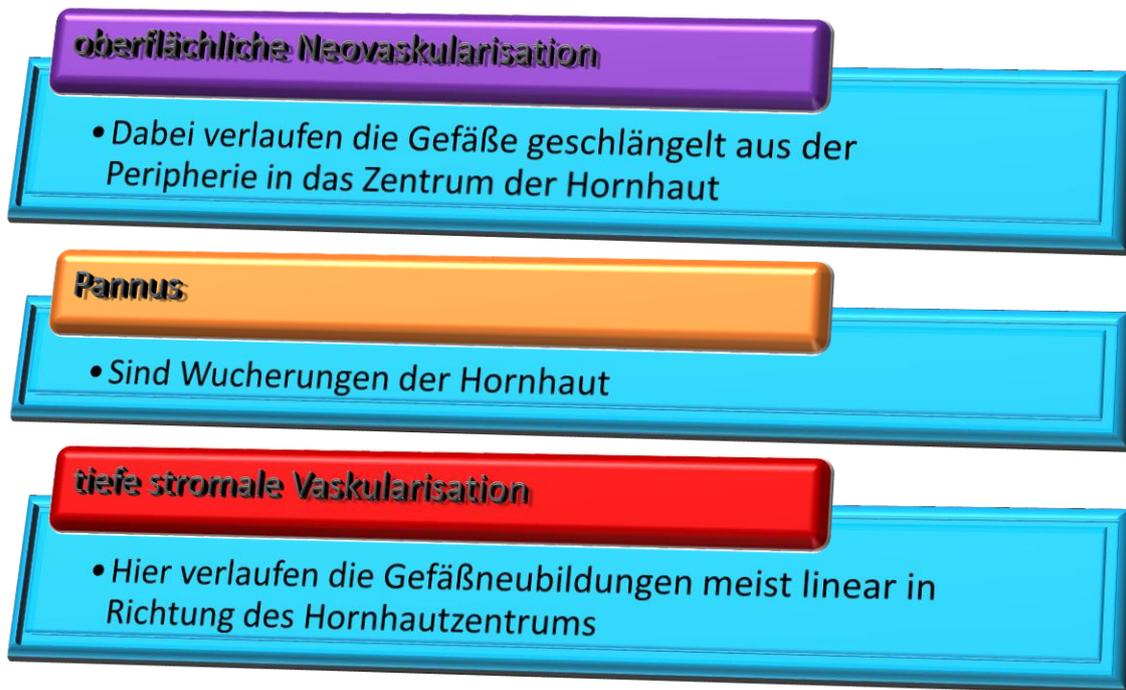


Abbildung 1. KNV-Kategorien (Litzenberger, 2020)

3. Anatomie und Pathophysiologie der KNV

Die Hornhaut (Kornea) stellt eine Fortsetzung der Lederhaut dar und unterscheidet sich von ihr im Grunde nur durch ihre Transparenz. Ihre Aufgaben ergeben sich durch ihre Form und Position. So schließt sie das Auge nach vorne hin ab und dient sowohl als formgebende Stütze, als auch durch ihre gute Regenerationsfähigkeit als Schutzapparat. Bedingt durch ihren Radius, der durchschnittlich etwa 7,8 mm an der horizontalen Vorderfläche beträgt, und dem Umstand, dass sie nach vorne hin an Luft und nach innen hin an Kammerwasser grenzt, ist sie für etwa zwei Drittel der gesamt Brechkraft des Auges verantwortlich. Da die Hornhautrückfläche in der Regel einen durchschnittlichen Radius von 7,0 mm aufweist nimmt die Kornea eine Querschnittsform einer Streulinse an und erzeugt nur durch die Brechkraft des Kammerwassers eine Sammelwirkung. Im Zentrum weist die Hornhaut häufig eine Dicke von etwa 0,5 mm auf, die zur Peripherie hin auf etwa 1,0 mm zunimmt. Durch die Hornhautradiendifferenz von etwa 0,1 mm, die in der Regel zum vertikalen Hauptschnitt steiler wird, ergibt sich ein Hornhautastigmatismus von etwa 0,50 Dioptrien, der zumeist durch den inneren Linsenastigmatismus kompensiert wird (Maidowsky, 2003).

Der histologische Aufbau der Kornea setzt sich wie folgt zusammen:

Das Epithelium der Hornhaut ist ein aus mehreren Lagen bestehendes unverhorntes Plattenepithel, welches sich in näherer Betrachtung in drei unterschiedliche Schichten unterteilen lässt.

Die oberste Schicht wird aus zwei bis drei Lagen von sehr abgeflachten Zellen gebildet, deren Zellkerne eine ebenso flache Form aufweisen.

Die mittlere Epithelschicht setzt sich ebenso aus zwei bis drei Lagen Zellen zusammen, die jedoch eine rundlichere Form aufweisen. Ihre Unterseite wird durch das Aufsitzen auf den darunter liegenden Zellen konkav eingedrückt. In dieser Schicht sind bereits einige Mitosen zu beobachten.

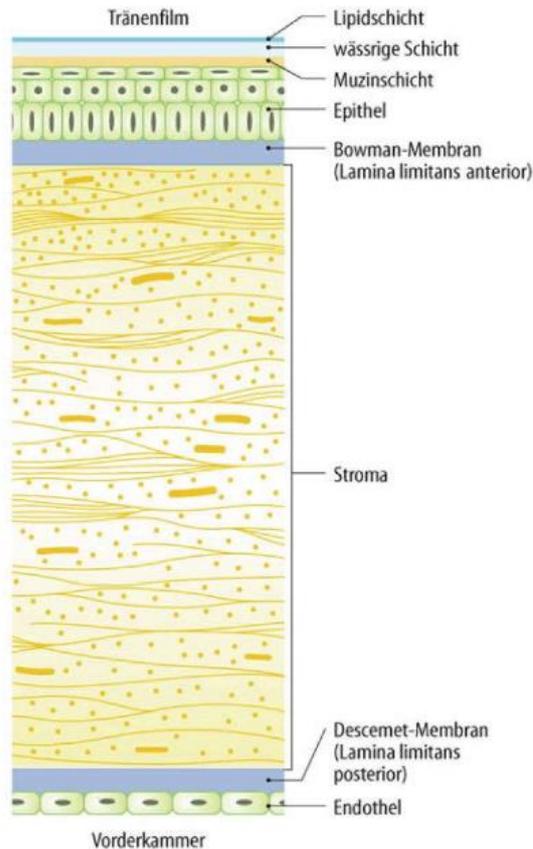


Abbildung 2. Aufbau der Hornhaut (Kaiser, 2015)

die Oberflächenvergrößerung der Zellen zuständig als auch für die bessere Anhaftung des Tränenfilms, der die relativ unebene Epithelschicht glättet und erst so die gute Abbildungseigenschaft der Hornhaut ermöglicht. Den untersten Abschluss des Epithels bildet wie bei den meisten Epithelien eine feine und homogene Basalmembran, die die oberste Hornhautschicht von den unter ihr liegenden Schichten scharf abgrenzt. (Maidowsky, 2003)

Die Bowmansche Membran kann auch als oberste komprimierte Schicht des Stromas gesehen werden. Sie weist einen ebenso strukturlosen und homogenen Aufbau auf, der zur darunter liegenden Schicht einen weicheren Übergang zeigt als zur Epithelschicht. Wird die Bowman Membran verletzt, so ist diese nicht in der Lage zu heilen, weist jedoch eine relativ hohe Widerstandsfähigkeit auf.

Das Hornhautstroma bildet mit etwa 90% den größten Anteil der gesamten Hornhaut und ist im Wesentlichen ein Bindegewebe, das in ihrer Feinstruktur einige Besonderheiten aufweist. Hauptsächlich wird das Stroma aus Kollagenfaserbündeln gebildet, die in einer Zwischensubstanz eingebettet sind. Neben den Fasern und der Substanz befinden sich auch weitere Zellen im Stroma, welche die eigentlichen Hornhautzellen, auch Keratocyten genannt, darstellen. Die Zwischensubstanz des Stromas weist in der Regel einen Wassergehalt von etwa 80% auf und besitzt eine sehr hohe Quellfähigkeit. Steigt der Wassergehalt an kommt es zu einer Hornhauttrübung durch eine Verschiebung der in ihr eingebetteten Kollagenfibrillen. Denn die Faserbündel sind in der Regel parallel zur Oberfläche in alle Richtungen überkreuzt und bilden damit ein gleichmäßiges Beugungsgitter. Die Durchmesser der Fibrillen und die Abstände zueinander sind dabei so gleichmäßig, dass von einem embryonalen Bindegewebe gesprochen werden kann, da nur in einer bestimmten Entwicklungsphase alle Fibrillen den gleichen Durchmesser aufweisen. Reifen sie weiter aus, so zeigen sie normalerweise ungleiche Dicken, daher wird auch angenommen, dass die Entwicklung der Kollagenfibrillen im Stroma

Den untersten Abschluss des Epitheliums bildet eine Schicht aus nur einer Lage hochprismatischen Zellen. Diese Zellen erreichen eine Höhe, die knapp ein Drittel der Gesamtdicke des Hornhautepithels ausmacht. In dieser sogenannten Basalschicht finden fortwährend Zellteilungen statt, wieso sie oft als „Keimschicht“ bezeichnet wird (Maidowsky, 2003).

Die Epithelschicht besitzt eine gute und schnelle Regenerationsfähigkeit, wodurch kleinere oberflächliche Verletzungen (Erosio corneae) oft schon nach wenigen Stunden abgeheilt sind. Nach einer Untersuchung von BERTALANFFY und LAU kann sich das gesamte Epithel nach etwa sieben Tagen vollständig erneuern.

Die Zellen werden dabei durch Desmosomen zusammengehalten, die als Interzellularbrücken bekannt sind. Die Zwischenräume des Zellverbandes werden durch eine Substanz aufgefüllt, die aus Glykoproteinen besteht. An der Epitheloberfläche befinden sich Cytoplasmaausstülpungen, die auch als Mikrovilli bekannt sind. Sie sind zum einen für



zeitgleich abgebrochen wurde. Also ist es dem Umstand, dass die Durchmesser und Abstände unter den Fibrillen gleichmäßig sind, zu verdanken, dass ein Lichtstrahl ungehindert durch die Hornhaut dringen kann, da jeder gebeugte Strahl eines Fibrillengitters mit dem des am benachbarten Gitter gebeugten Strahls interferiert.

Die auf der Abbildung nicht angeführte **Dua-Schicht** ist eine verhältnismäßig neue und umstrittene Schicht, da sie in erster Linie auf mechanische Befunde beruht und weniger auf morphologische² Nachweise. Sie wird aus fünf bis acht feinen Lamellen gebildet, die das Stroma von der Descemet-Membran abgrenzt und eine sehr hohe Belastbarkeit aufweist (Täubig, 2018).

Die Descemet-Membran stellt in der allgemeinen ophthalmologischen Lehre immer noch die Grenze zwischen dem Stroma und dem Endothel dar. Sie wird ebenfalls aus Kollagenfibrillen gebildet, welche ein Gitterwerk in ihrer Lage erzeugen, welches dem des Stromas ungleich ist. Sie kann in zwei Strukturen unterteilt werden, die sich, bedingt durch ihre Entstehung, ergeben. Ein geordneter vorderer Bereich, der sich bereits im embryonalen Stadium entwickelt, und eine hintere ungeordnete Zone, welche lebenslang vom Endothel gebildet wird und dadurch eine regenerationsfähige Schicht ist. So beträgt die Dicke der Descemet-Membran bei der Geburt auch nur 3 my während sie bei erwachsenen Personen bereits 8 bis 12 my misst (Täubig, 2018). Sie weist eine hohe Widerstandsfähigkeit gegenüber Infektionen, chemischen Substanzen und Verletzungen auf und wird häufig bei Geschwürbildungen zur letzten Schranken (Maidowsky, 2003).

Das Endothel wird aus einer Lage platter Deckzellen gebildet, die in der Draufsicht eine polygonale Form aufweisen. Ob in dieser Schicht Mitosen stattfinden wird noch diskutiert, doch konnte es bislang nicht nachgewiesen werden. Es wird eher davon ausgegangen, dass die Lücken, die beim Zellsterben entstehen, durch Polymorphismus und Polymegatismus der Deckzellen aufgefüllt werden und damit die Zelldichte im Laufe des Lebens kontinuierlich abnimmt (Maidowsky, 2003).

Tritt eine Neovaskularisation auf so liegt dem eine Störung des Gleichgewichts zwischen angiogener und antiangiogener Faktoren zugrunde, die normalerweise für die Bewahrung der Hornhauttransparenz zuständig sind. Dabei kippt das Gleichgewicht in Richtung angiogener



Abbildung 3. Korneale Neovaskularisation (Augenprobleme Symptome, 2020)

Wachstumsfaktoren, wodurch es zu einer Neovaskularisation in der Hornhaut kommt, bei der von bereits vorhandenen perikornealen Strukturen Kapillaren in das korneale Bindegewebe hineinwuchern (Zuhair Sharif, 2019).

Dabei werden oberflächliche Präsentationen von KNV dem Tragen von Kontaktlinsen zugeschrieben, während tiefere Gefäßerscheinungen bedingt durch chronisch entzündliche Augenerkrankungen des vorderen Hornhautsegments gesehen werden (Zuhair Sharif, 2019).

Angiogenese bezeichnet einen Prozess, bei dem das Wachstum von Blutgefäßen gefördert wird, durch die Sprossungs- oder Spaltungsvorgänge aus bereits gebildeten und vorhandenen Blutgefäßen. Hier muss der Vorgang für die Neubildung von

² Morphologie = Die Lehre von der Struktur und Form eines Organismus



Blutgefäßen aus endothelialen Vorläuferzellen klar abgegrenzt werden, der als Vaskulogenese bezeichnet wird (Wikipedia, 2019).

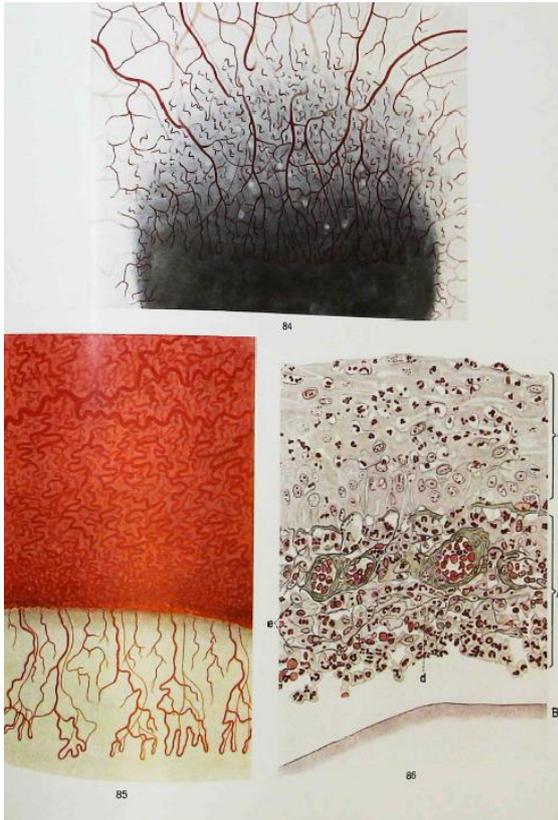


Abbildung 4. Verschiedene Arten einer NV (Bussaccer, 1952)

Als Antiangiogenese wird in der Medizin ein Wachstumsfaktor bezeichnet, der gegen eine Gefäßbildung gerichtet ist und damit eine Neovaskularisation verhindern soll. Daher wird auch eine medikamentöse Therapie, die bei Tumoren gegen eine Gefäßbildung wirken soll, ebenfalls als Antiangiogenese bezeichnet. Durch diese Behandlung wird das Wachstum des Tumors unterbunden, da keine Neubildung von Gefäßen stattfindet und der Tumor zu wenig Nährstoffe bekommt (Wikipedia, 2020).

Da der Aufbau der Hornhaut in der Regel avaskulär ist wird der Bezirk und eine angrenzende Region bei Gefäßneubildungen in mehreren Belangen beeinträchtigt. Zum einen wird die Transparenz der Hornhaut herab gesetzt durch das physikalische Vorhandensein von Gefäßen, die das Licht blockieren und beugen (siehe Abbildung 3.). Die entstandenen pathologischen Blutgefäße sind unreif und weisen eine unvollkommene Struktur auf, wodurch die Hornhaut für Lipidexsudation, Entzündungen und Narbenbildungen präpositioniert ist (Gupta Deepak, 2011). Daher können die typisch mit einer KNV einhergehende Ablagerungen von Proteinen und

Lipiden auf dem Hornhautstroma, sowie Schädigungen der Gewebestruktur durch Narbenbildungen die Integrität der Hornhaut beeinflussen (Epstein Randy J. Stulting, 1987). Wird das Epithel bei einem gesunden Menschen beschädigt, so werden die Epitheldefekte in der Regel durch das Hornhaut- und Limbusepithel regeneriert. Dazu kommt, dass das limbale Epithel reich an Stammzellen ist mit der Fähigkeit sich vom normalen Hornhautepithel zu unterscheiden. Tritt bei diesen Zellen ein Defekt auf kann es dazu führen, dass sie Apoptose³ erleiden und anschließend vom Bindehautepithel abnormal repariert werden. Dies kann auftreten, wenn das Bindehautepithel viele Becherzellen aufweist und noch dazu stark vaskularisiert ist. Der Phänotyp der daraus resultiert ist folglich minderwertig, wodurch es zu einer Verschlechterung des Visus kommt. Gleichzeitig lässt dieser Prozess die Augenoberfläche unregelmäßig werden und schwächt sowohl die Zugfestigkeit als auch die Barrierefunktion der Hornhaut. Die KNV stellt damit eine sichtbedrohliche Erkrankung dar und auch ein wachsendes Problem für die allgemeine und öffentliche Gesundheit (Zuhair Sharif, 2019).

In Abbildung 4. oberes Bild ist deutlich zu erkennen, dass es sich bei den Blutgefäßen nur um oberflächliche Bindehautäste handelt, die sich in der Hornhaut fortgesetzt haben. Durch ihre charakteristische geschlängelte Erscheinung sind die Gefäße von den eher linear verlaufenden tieferen Kapillaren gut zu unterscheiden. In den Regionen, die weniger infiltriert sind, können außerdem die erweiterten und windungsreichen Venen von den dünneren und geradlinigen Arterien unterschieden werden. Am intensivsten ist die Infiltration dabei im oberen Hornhautdrittel und im Bereich der

³ Apoptose = Form des programmierten Zelltods/ ein „Suizidprogramm“ einzelner biologischer Zellen



Endschlingen, wodurch ein papilläres Aussehen entsteht mit einer großen Anzahl von büschelförmigen Gefäßen. Die tieferen Gefäße sind in der Limbusregion durch die Infiltration nur vage zu erkennen (Bussaccer, 1952).

Das linke Bild in Abbildung 4. zeigt eine Limbusvaskularisation infolge eines infektiösen Ukus der Hornhaut. Die Gefäßmorphologie sowie die Gefäßverteilung der Limbus- und perilibalen Zone, ist, anlässlich der übertrieben gefüllten bereits vorhandenen und den oberflächlichen neugebildeten Gefäßen, vollkommen verändert. Auch hier werden die tieferen Infiltrationen von einem oberflächlichen prall gefülltem Schlingennetz verdeckt. Die Arterien sind ebenfalls sehr leicht von den Venen zu unterscheiden. Diese Versorgung mit Gefäßen ist in einer weißlichen Schicht eingetaucht und rein oberflächlich (Bussaccer, 1952).

Das rechte Bild in Abbildung 4. zeigt einen Pannus, der sich von der Bowman Membran (B) abgelöst hat. Das äußere Epithelium der Hornhaut (C) ist dabei ödematös und reichlich infiltrierte. Die Basalmembran (A) ist hier deutlich verdickt, unregelmäßig und fragmentiert und stellt eine Trennung zwischen Epithel und Pannus dar. Der Pannus selbst wird durch eine dicke Infiltrationsschicht gekennzeichnet, in deren Zentrum die Querschnitte von Gefäßen mit verdickten Wänden zu sehen sind. In den Schlingen der lockeren Fibrillen-Struktur sind die Kerne einige Histiozyten (d) und Fibrozyten (e) sowie Blutkörperchen zu erkennen (Bussaccer, 1952). In Abbildung 5 ist ebenfalls ein Pannus zu erkennen.



Abbildung 5. Pannus (Koller, 2020)

Eine Studie zeigte, dass nach einer Behandlung und dem Abklingen einer KNV eine Population von kaum funktionstüchtigen persistenten Gefäßen zurückbleibt. Obwohl diese Fragmente nur in mikroskopischer Ebene vorhanden bleiben konnte die Studie auch aufzeigen, dass bei erneuter Stimulation sich,

im Vergleich zur anfänglichen NV, die Invasion der entzündlichen Zellen, die anhaltende Gefäßerweiterung und die Gefäßanzahl verdoppelte. Die KNV trat dabei auch doppelt so schnell auf und ließ sich mit einer ähnlichen Dexamethason Behandlung nicht wieder hemmen. Aus diesem Ergebnis konnte die Schlussfolgerung gewonnen werden, dass persistierende Gefäße, die nach einer KNV zurückbleiben, schnell wieder reaktiviert werden können und einen aggressiveren Verlauf einer Entzündung ermöglichen. Diese Erkenntnis lässt das Erreichen einer vollständigen Gefäßregression nach einer KNV von hoher Bedeutung werden (Mukwaya A., 2019).

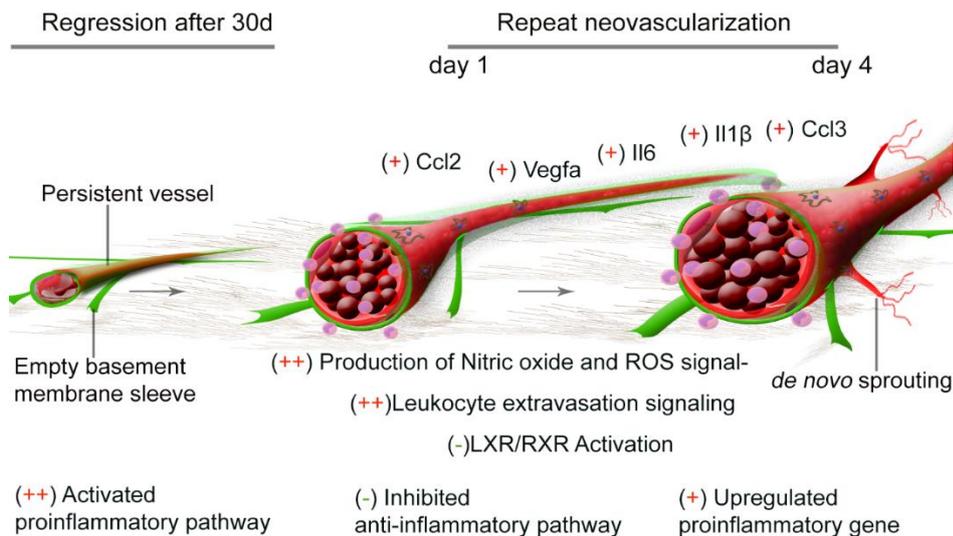


Abbildung 6. Gefäßveränderungen (Mukwaya A., 2019)

4. Prävalenz und Risikofaktoren einer KNV

Laut einer Studie der Massachusetts Eye and Ear Infirmary, die im Jahre 1998 durchgeführt wurde, wird die Inzidenzrate auf 1,4 Millionen Menschen weltweit pro Jahr geschätzt, von denen etwa 12% einen irreversiblen Sehverlust nach einer KNV erlitten haben. Demzufolge erleiden Jährlich knapp 168 000 Menschen einen bleibenden Hornhautschaden, der das Sehvermögen ihr restliches Leben beeinträchtigt (Zuhair Sharif, 2019). Gleichzeitig kann das Auftreten einer Neovaskularisation zu einem Gegenindikator für weiche Kontaktlinsen werden, da bei Gefäßneubildungen keine Weichlinsen mehr getragen werden dürfen (Grehn, 2012).

Das Hornhautgewebe ist in Normalfall gefäßfrei, doch spezielle pathologische Umstände können neue Kapillare in die Kornea hinein wuchern lassen. Besonders gefährdet sind dabei Träger von weichen Kontaktlinsen, insbesondere, wenn die Einhaltung der Tragedauer, der Hygiene und der Linsennachtpause nicht eingehalten werden. Doch für das Auftreten einer KNV können auch viele andere ophthalmologische Faktoren infrage kommen wie etwa Infektionen, Entzündungen, Ischämie, Degenerationen, Trauma oder durch den Verlust der Stammzellbarriere im Limbus. Weitere Erkrankungen die zu einer Neovaskularisation führen können sind Lipidkeratopathie, Hornhautgeschwüre oder Hornhautnarben, Herpesaugenerkrankungen, infektiöse Keratitis, Verätzungen, Transplantatabstoßungen und durch Linsen hervorgerufene hypoxischen Augenbeschwerden (Zuhair Sharif, 2019).

Das Erscheinungsbild und die dahinterstehenden Mechanismen einer Hornhautneovaskularisation sind bei einer Vielzahl von Tiermodellen detailliert zu beobachten. Aus diesen Modellen entstand die Hypothese, dass eine KNV zumeist als Folge bedingt durch eine Verletzung oder einer Beleidigung der Hornhaut beginnt. Bekannt ist, dass die oben genannten Erkrankungen und Zustände zu einer KNV führen können, die häufigsten Verursacher sind jedoch das Tragen von Kontaktlinsen, Entzündungen des Augenlids, Trauma, frühere Operationen und Herpes (Zuhair Sharif, 2019).

Als besonders hohe Risikogruppe gelten dabei Kontaktlinsenträger, wieso bei ihnen auch kürzere Abstände zwischen Untersuchungen und Screenings empfehlenswert ist (Zuhair Sharif, 2019).

Obwohl es sehr viele Komplikationen gibt, die durch das Tragen von Kontaktlinsen ausgelöst werden, stellen nur zwei eine wirkliche Bedrohung für das Sehvermögen dar. Dazu gehören eine mikrobielle



Hornhautinfektion (Lee SY, 2012) und die Hornhautneovaskularisation (Forister JF, 2009), welche in der Regel mit schlechter Pflege und längerem Verschleiß oder einer Mischung beider Möglichkeiten in Verbindung steht (Keay L, 2008). Von diesen beiden Kontaktlinsenkomplifikationen ist per Definition die mikrobielle Keratitis die schwerwiegendere Erkrankung, die für gewöhnlich akut und symptomatisch auftritt. Die KNV dagegen tritt in der Regel anfänglich asymptomatisch auf und ist chronisch bedingt. Sie schreitet nur langsam voran und kann daher bei vielen Gelegenheiten einer klinischen Intervention beobachtet und diagnostiziert werden, bevor überhaupt noch das Sehvermögen beeinträchtigt wird. Vorausgesetzt der Träger hält die angemessenen Abstände zur Kontaktlinsenbewertung von 6 – 12 Monaten ein (Weissman, 2020).

Jedoch stellt eine KNV nicht nur eine Erkrankung dar, bei der die Hornhaut Schäden nimmt, sondern macht diese auch zu einer Hochrisikohornhaut im Falle einer anschließend notwendigen Hornhaut-Transplantation (C. Cursiefen, 2003).

5. Methoden

Eine frühzeitige Diagnose mit einer anschließenden Behandlung ist für den Befund nach dem Abklingen einer KNV ausschlaggebend. Je früher eine Gefäßneubildung entdeckt wird umso eher können die nachfolgenden Schritte unternommen werden, um eine KNV möglichst in ihrem Frühstadium zu hemmen und bleibende Schäden zu verhindern. Für die Beurteilung der Hornhautbeschaffenheit stehen mehrere Methoden zur Verfügung (Zuhair Sharif, 2019).

In ihrem Frühstadium ist die KNV mit diesen Untersuchungstechniken oft sehr schwer zu erkennen und kann damit oft nur in fortgeschrittenen Fällen, wenn die Erkrankung gut entwickelt ist, beobachtet werden. Daher wäre es zur Früherkennung aus wissenschaftlicher Sicht nützlich, eine Probe aus dem Gewebe zu entnehmen um die Expression von Zellsignalmolekülen zu beobachten und um Tests für den Nachweis einer KNV zu entwickeln (Zuhair Sharif, 2019).

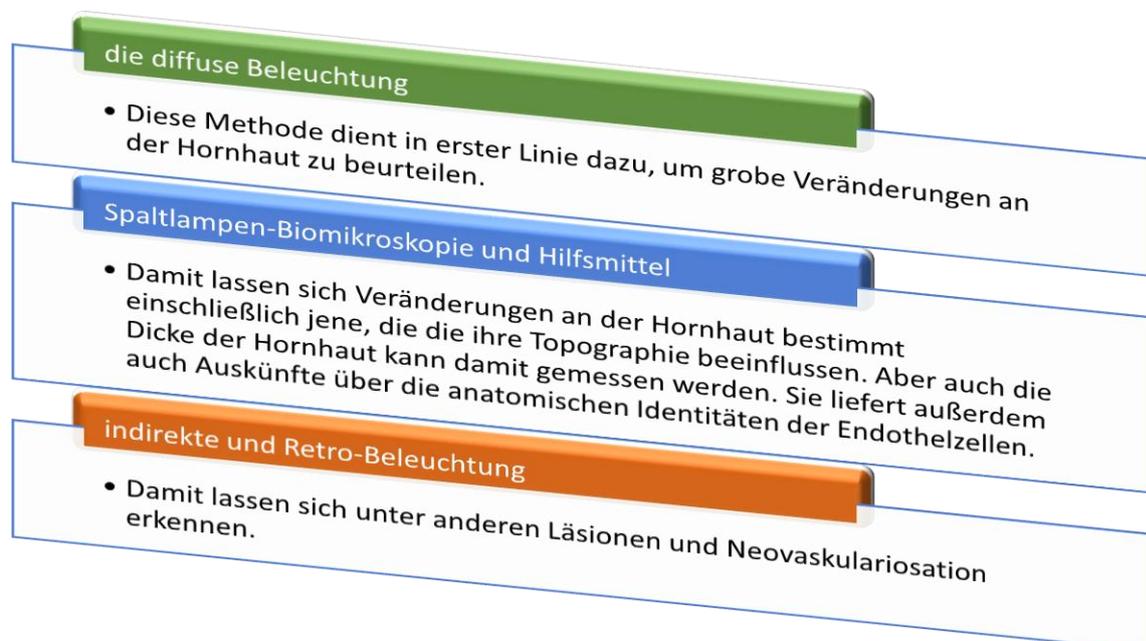


Abbildung 7. Untersuchungsmethoden (Litzenberger, 2020)

Eine durch Kontaktlinsenverschleiß bedingte KNV ist in ihrem Frühstadium typisch als oberflächliche Neovaskularisation und das normalerweise in der oberen Limbusregion zu beobachten (Duffin RM, 1982)



(Chan WK, 1996). Es wird angenommen, dass dies mit einer Hypoxie zusammenhängt und damit hauptsächlich mit einem längeren Tragen von weichen Kontaktlinsen in Verbindung steht. Aber auch das Tragen von weichen Linsen mit einer hohen Brechkraft bedingt durch die Dicke der Peripherie kommt als Auslöser, wenn auch selten, in Frage. Der obere Limbus ist in der Regel bei einer Hypoxie die anfälligste Stelle, da dort bereits durch das obere Lid, welches einen Teil der Hornhaut bedeckt, weniger Sauerstoff zugeführt werden kann. Werden zusätzlich Linsen getragen wird diese Stelle doppelt abgedeckt, was die Sauerstoffverfügbarkeit für diese Region weiter verringert (Weissman, 2020).

6. Behandlung einer KNV

Eine Behandlung der Hornhautneovaskularisation gestaltet sich selbst noch 2020 als problematisch. Dabei stellt die Hornhauttransplantation bis dato noch die einzig erfolgreiche Universalbehandlung eines solchen pathogenen Verlaufs dar. Jedoch gibt es auch unterschiedliche Behandlungsmethoden, die ebenfalls eine hemmende Wirkung zeigen. Hierbei handelt es sich um topische Behandlungen, Injektionen und Laser- oder Phototherapien. Das Ziel einer therapeutischen Behandlung ist eine Antiangiogenese zu initiieren und die Neovaskularisation möglichst in ihrem Frühstadium zu stoppen. Die zweit genannte Methode zielt dagegen darauf ab eine Angioregression, durch die Indizierung einer Umkehrung unreifer Gefäße, zu erreichen (Zuhair Sharif, 2019).

Tritt eine KNV bei einem Linsenträger auf so sollte der erste Schritt eine längere Tragepause von Kontaktlinsen zusammen mit einer ophthalmologischen Beobachtung des weiteren Verlaufs sein. Vielen Betroffenen kann bereits geholfen werden nur indem der Verschleiß, der infolge von Linsen mit verlängerter Tragedauer entstehen kann, verringert wird indem auf kürzere oder gar Tageslinsen und auf ein sauerstoffdurchlässigeres Material umgestellt wird. Als eine andere Möglichkeit bietet sich die Umrüstung auf harte Linsen an, vorausgesetzt sie sind gut angepasst und bewegen sich nicht über den Limbusrand (Weissman, 2020). Reduzieren sich die Gefäßbildungen so kann davon ausgegangen werden, dass die KNV durch einen hypoxischen Zustand, bedingt durch die Kontaktlinse, hervorgerufen wurde und es kann, nach vollständiger Entleerung der Blutgefäße in der Hornhaut und unter häufigerem Screening, ein erneutes Tragen von Linsen versucht werden (Zuhair Sharif, 2019). Andernfalls sollten Kontaktlinsen erst wieder getragen werden, wenn die Ursache einer KNV gefunden und behandelt wurde.

6.1. Hornhauttransplantation

Diese Maßnahme wird in der Praxis vermieden da sie ein nicht unrelevanter Eingriff in die Hornhaut ist, die unter anderem auch hohe Risiken mit sich bringt. Besonders wenn es um die Behandlung einer KNV geht, da eine Metaanalyse von rund 24.000 Hornhauttransplantaten gezeigt hat, dass das Abstoßungsrisiko des Fremdkörpers um knapp 30% höher ist, wenn bereits vor der Operation eine Neovaskularisation vorgelegen hat. Daher stellen andere Behandlungsmethoden häufig eine hoffnungsvolle Möglichkeit dar die vaskularisierte Hornhaut vorzubereiten und zu konditionieren. Abgesehen von einer KNV gibt es noch viele weitere Augenerkrankungen bei denen eine Transplantation nötig werden kann wodurch auch hervor geht, dass eine NV im Vorfeld durch regelmäßige Vor- und Nachkontrollen, sowie einem passendem Linsenmaterial bei Kontaktlinsenträgern, vermieden werden sollte um in einem Notfall das Abstoßungsrisiko minimal zu halten.



6.2. Laser- und Phototherapie- Behandlungen

Dabei handelt es sich um einen Argonlaserstrahl, der bei einer klaren Hornhaut durch sie hindurch verlaufen würde. Sind jedoch Ansammlungen von Gefäßen in ihr enthalten so absorbiert das im Blut enthaltene Hämoglobin die Energie des Lasers, wodurch es zur Koagulierung der pathologischen Hornhautgefäße kommt, was zu einer Umkehrung der Neovaskularisation führt. Bei der photodynamischen Therapie wird eine Verbindung von Licht und Sauerstoff ausgenutzt, welche von dem neovaskulären Gewebe zuerst absorbiert wird und anschließend mit der Laserbehandlung aktiviert. Dadurch wird das angrenzende Gewebe zerstört und die KNV schließlich umgekehrt. Diese Anwendung ist eine sehr kostspielige und zeitaufwendige Methode stellt aber eine sichere Behandlung dar, die eine hohe Wirksamkeit zeigt (Zuhair Sharif, 2019).

6.3. Injektionen

Eine weitere Behandlungsmöglichkeit besteht darin Mitteln durch subkonjunktivale Injektionen zu verabreichen, die eine antiangiogene Wirkung aufweisen und damit eine Gefäßneubildung unterbinden. Petsorgulu C. et al. führten eine Studie durch bei der sie gezeigt haben, dass bei einer Verabreichung von Bevacizumab eine KNV um 36% verringert werden konnte (Zuhair Sharif, 2019).

Diese Behandlung würde auch eine weitere, die gentherapeutische, Methode ermöglichen, bei der über verschiedene Vektoren therapeutische Gene auf die Hornhaut übertragen werden. Die dafür notwendigen viralen Vektoren wie Adenoviren, Retroviren oder Lentiviren infizieren die Hornhautepithelzellen mit einer Rate von 80 bis 100% und ermöglichen damit höhere Gentransferrate im Vergleich zu nicht viralen Vektoren. Jedoch lösen diese replikationsdefizienten⁴ viralen Vektoren gleichzeitig große Sicherheitsbedenken aus, da sie das Potenzial besitzen wieder replikationskompetent und pathogen zu werden. Dazu kommt die Gefahr einer Insertionsmutagenese⁵ bedingt dadurch, dass die retroviralen Vektoren ihre Genome zufällig in die Wirtszelle integrieren. Anhand von Rattenversuchen hat sich diese Gentherapie als vielversprechend herausgestellt, dennoch müssen technische und sicherheitstechnische Probleme überwunden werden, bevor sie zur Anwendung gelangt (Zuhair Sharif, 2019).

6.4. Topische Behandlungen

Diese Behandlungsmethode wird bislang als erste Wahl bei Behandlungsbeginn einer KNV genutzt und stellt damit die heutige Hauptanwendung dar. Dabei werden topische Mitteln mit vaskulären endothelialen Wachstumsfaktoren kurz VEGF und Steroide wie Cortison, Dexamethason oder Prednisolon verabreicht, die ebenfalls eine antiangiogene Wirkung aufweisen, wodurch sie die Neovaskularisation hemmen. Die Wirkung von Steroiden ist jedoch umstritten, da es unterschiedliche Studien mit verschiedenen Ergebnissen gibt. Zeigt eine Studie, dass Steroide Hornhautvaskularisation nicht hemmen, so zeigt eine andere, dass Steroide die beste Wirkung bei der Unterdrückung der Angiogenese erreichen wenn sie direkt nach oder vor einer Hornhautverletzung verabreicht werden, während sie bei späterer Anwendung keinen Einfluss auf die KNV haben. (Zuhair Sharif, 2019) Ein nicht umstrittenes Problem bei der Behandlung mit Kortikosteroiden sind die Nebenwirkungen bei einer Langzeitanwendung. So können die Steroide, welche Hormone aus der Nebennierenrinde sind, sowohl ein Glaukom als auch ein Katarakt auslösen (Anja, 2011).

Eine neuere topische Behandlung ist die Verabreichung von Aganirsen-Augentropfen, welche eine KNV besonders bei Patienten mit Keratitis massiv hemmt und dadurch häufig die Notwendigkeit einer nachfolgenden Transplantation entfällt. Cursiefen et al. haben gezeigt, dass die Behandlung mit

⁴ Replikationsdefiziente Vektoren = besitzen den Vorteil, dass sie sich in der Zielzelle nicht mehr vermehren können

⁵ Insertionsmutagenese = eine Mutation durch die zufällige Insertion eines DNA-Fragmentes innerhalb eines Genom



Aganirsen sowohl sicher als auch gut verträglich ist. Ein weiterer neuer Fortschritt stellt die Methode mit der Verwendung von Matrix-Metalloproteinase-Inhibitoren dar, welche Enzyme sind, die sowohl die Kollagen als auch die Basalmembranen und die extrazelluläre Matrix abbauen. Gleichzeitig hemmt das enthaltende Doxycyclin die Angiogenese und wirkt außerdem entzündungshemmend. In einigen Versuchen haben Jovanovic und Nikolic gezeigt, dass bei Behandlungen mit topischem Doxycyclin eine Neovaskularisation nachweisbar reduziert und einen Heilungsprozess ohne Nebenwirkungen ermöglicht (Zuhair Sharif, 2019).

Den vielen unterschiedlichen Studien und dem damit verbundenen ständig wachsendem Wissen über die Mechanismen einer KNV ist es zu verdanken, dass eine kontinuierliche Entwicklung der unterschiedlichen Behandlungsoptionen stattfindet. Denn viele Behandlungsmethoden hängen bislang immer noch vom Stadium der Blutgefäße ab, daher finden nach wie vor an vielversprechenden Behandlungen Forschungen statt (Zuhair Sharif, 2019).

7. Ergebnisse

Diese Facharbeit konnte die Prävalenz einer KNV darstellen und hat gezeigt, welche Faktoren eine Neovaskularisation auslösen können und, dass eine besondere Risikogruppe, die Kontaktlinsenträger insbesondere Weichlinsenträger, betroffen ist. Außerdem konnte sie vermitteln welche Problematiken mit einer KNV entstehen und wie wichtig eine frühzeitige Behandlung ist. Weiter geht aus ihr hervor wie eine Kontrolle durchgeführt werden kann und wie wichtig ein regelmäßiges Screening der Hornhaut ist, um eine eventuell auftretende KNV möglichst frühzeitig behandeln zu können. Sie zeigt auch auf wie problematisch bis heute eine Behandlung einer KNV ist und unterstreicht die Notwendigkeit weiterer Studien und Forschungen zu unterschiedlichen Methoden. Ebenso kann daraus die Erkenntnis gewonnen werden wie wichtig es als Kontaktlinsenanpasser ist Linsenträger regelmäßig zu kontrollieren, um eine Entstehung einer KNV zu verhindern oder sie zumindest frühzeitig zu erkennen und größeren Veränderungen an der Hornhaut, durch das Pausieren von Linsentragen, entgegenzuwirken.

8. Diskussion

Die vorliegende Arbeit hat mehrere Ziele verfolgt. Sie sollte als Unterrichtsmaterial dienen und einen Überblick über den histologischen Aufbau der Kornea und der Problematik einer auftretenden KNV, für StudentenInnen und SchülerInnen der Akademie für Augenoptik und Optometrie, verschaffen. Dies wurde in Kapitel 1 bis 3 abgehandelt und konnte anhand von Bildern dargestellt werden. Das Kapitel 4 hatte den Zweck anhand von Studien einen Ausblick über die Prävalenz einer KNV und der damit betroffenen großen Zahl von Personen, insbesondere mit irreversiblen visuellen Beeinträchtigungen, gewähren.

In den Kapiteln 5 und 6 wurden dagegen typische Methoden vorgestellt mit denen eine KNV beobachtet werden kann als auch die gängigen Behandlungsarten und ihre Vor- und Nachteile aufgezeigt. Zur Untermauerung wurden dafür fachbezogene Studien erwähnt, die wie alle anderen Referenzen im Literaturverzeichnis aufscheinen.

9. Fazit

Es wird sich zeigen ob StudentenInnen und AbsolventInnen der Akademie für Augenoptik und Optometrie by Dusek und Koller, anhand dieser Facharbeit die Dringlichkeit einer regelmäßigen Kontrolle, besonders bei Kontaktlinsenträgern, erkannt haben und in Zukunft durchführen werden. Weitere Studien zur besseren Behandlung einer KNV werden noch durchzuführen sein und Tests zur Früherkennung werden noch entwickelt werden müssen.



Literaturverzeichnis

- A. G. Beule, W. H. (2009). *Wound healing after endoscopic sinus surgery and postoperative management*. HNO.
- Abdelfattah NS., A. M.-B. (2015). *Clinical correlates of common corneal neovascular diseases: A literature review*. Int J Ophthalmol.
- Anja, P. (06. Juli 2011). *Schattenblick*. Von Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg: <http://www.schattenblick.de/infopool/medizin/fachmed/mz1ag333.html> abgerufen
- Augenprobleme Symptome*. (07. April 2020). Von GuteFrage: <https://www.gutefrage.net/frage/kontaktlinsen-wie-lange-wird-er-es-noch-aushalten> abgerufen
- Bachmann B, T. R. (2010). *Corneal neovascularization as a risk factor graft failure and rejection after keratoplasty: An evidence-based meta-analysis*. Ophthalmology.
- Bartenschlager, R. (https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/fileadmin/inst_hygiene/molekulare_virologie/PDF/WS06_07/ws06-07_08_transformation_onkogenese.pdf. 03 2020). *Molecular Virology*. Von Tel des Zentrums für Infektiologie: <http://molecular-virology.uni-hd.de> abgerufen
- Berke, A. (2018). *Allgemeinerkrankungen und das Auge*. Heidelberg: DOZ-Verlag.
- Bussacker. (1952). *Biomikroskopie und Histopathologie des Auges*. Zürich: Schweizer Druck u. Verlagshaus AG.
- C. Cursiefen, B. S. (April 2003). Angiogenese und Lyphangiogenese in der Hornhaut Pathogenese, klinische Bedeutung und Therapieoptionen. *Der Ophthalmologe*, S. 292-299.
- Carl Erb, T. S. (2011). *Medikamentöse Augentherapie*. Thieme.
- Chan WK, W. (1996). Corneal pannus associated with contact lens wear. *Am J Ophthalmol*, 121(5):540-6.
- Chang JH, G. E. (2001). *Corneale neovascularization*. Curr Opin Ophthalmol.
- Cheng HC, Y. S. (2007). Subconjunctival injection of recombinant aav-angiostatin ameliorates alkalin burn induced corneal angiogenesis. *Mol Vis*, 13:2344-2352.
- Cherry PM, F. J. (1973). *Arvon laser treatment of corneal neovascularization*. Ann Ophthalmol.
- Clements JL., D. R. (2011). *Inflammatory corneal neovascularization: Etiopathogenesis*. Semin Ophthalmol.
- DC, B. (2008). *Maintaining transparency: a review of the developmental physiology and pathophysiology of two avascular tissues*. Semin Cell Dev Biol.
- Donnenfeld ED, I. H. (1991). Contact lens related deep stromal intracorneal hemorrhage. *Ophthalmology*, 98:1793-1796.
- Dua HS., A.-B. A. (2000). *Limbal stem cells of the corneal epithelium*. Survey of Ophthalmol.



- Duffin RM, W. B. (1982). Complications of extended wear hard contact lenses on rabbits. *Int. Contact Lens Clin*, 9, 101-105.
- Epstein Randy J. Stulting, R. D. (1987). *Corneal neovascularization. Pathogenesis and inhibition*. Europe PMC.
- Forister JF, F. E. (2009). Prevalence of contact lens-related complications: UCLA contact lens study. *Eye Contact Lens*, 35(4):176-80.
- Gerten, G. (2008). *Bevacizumab (avastin) and argon laser to treat neovascularisation in corneal transplant surgery*. Cornea.
- Ghasemi H, G. T. (2011). *Roles of IL-8 in ocular inflammations: A review*. Ocul Immunol Inflamm.
- Gomer CJ, F. A. (1988). *Molecular, cellular, and tissue responses following photodynamic therapy*. Lasers Surg Med. .
- Grehn, F. (2012). *Augenheilkunde*. Würzburg: Springer-Lehrbuch.
- Gupta Deepak, C. L. (August 2011). Treatments for Corneal Neovascularization: A Review. *Cornea*, S. Volume 30(8).
- H, L. (1929). Praktische Durchführung von Myopiekorrektur mit Kontaktlinsen. *Klinischer Monatsbericht Augenheilkunde*, 82:535-542.
- Jaynes JM, E. T. (2015). Predicting scleral GP lens entrapped tear layer oxygen tensions. *Contact Lens Anterior Eye*, 38(1):44-7.
- Kaiser, M. (2015). Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin. *Risikofaktoren für ein Hornhaut-Transplantatversagen bei perforierender Keratoplastik an der Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München*. München, Deutschland.
- Keay L, S. F. (2008). Development and evaluation of evidence-based guidelines on contact lens-related microbial keratitis. *Contact Lens Anterior Eye*, 31(1):3-12.
- Kim SY, Y. A. (2018). *Downregulation of IL-7 and IL-7R Reduces Membrane-Type Matrix Metalloproteinase 14 in Granular Corneal Dystrophy Type 2 Keratocyte*. Invest Ophthalmol Vis Sci.
- Koller, A. (2020). Pannus. Anton Koller.
- Koniszewski, G. (1982). *Corneal Neovascularization After Wearing Soft Contact Lenses*. Stuttgart: F. Enke Verlag.
- Lai CM, S. K. (2005). *Inhibition of corneal neovascularization by recombinant adenovirus mediated antisense vegf rna*. Exp Eye Res.
- Lee P., W. C. (1998). *Ocular neovascularization: an epidemiologic review*. Surv Ophthalmol.
- Lee SY, K. Y. (2012). Contact lens complications in an urgent-care population: the University of California, Los Angeles, contact lens study. *Eye Contact Lens*, 38(1):49-52.
- Lema I, D. J. (2005). Inflammatory molecules in the tears of patients with keratoconus. *Ophthalmology*, 112(4):654-9.



- Lin CT, H. F. (2010). The different effects of early and late bevacizumab (avastin) injection on inhibiting corneal neovascularization and conjunctivalization in rabbit limbal insufficiency. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 51:6277-6285.
- Litzenberger, R. (2020). Information zu den KNV-Kategorien. *KNV-Kategorie*. Strasshof.
- Maidowsky, W. (2003). Anatomie des Auges. Heidelberg: DOZ-Verlag.
- Mukwaya A., M. P. (july 2019). Repeat Corneal Neovascularization is Charaterized by More Aggressive Inflammation and Vessel Invasion Than in the Initial Phase. *iOVS an ARVO Journal investigative ophthalmology & visual science*.
- Mwaikambo BR, S. F. (2006). *Activation of cd36 inhibits and induces regression of inflammatory corneal neovascularization*. Invest Ophthalmol Vis Sci.
- Mwaikambo BR, S. F. (2006). Activation of cd36 inhibits and induces regression of inflammatory corneal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 47:4356-4364.
- Petsoglou C, B. K. (2013). *Subconjunctival bevacizumab induces regression of corneal neovascularisation: a pilot randomised placebo-controlled, double-masked trial*. Br J Ophthalmol.
- Reed JW, F. C. (1975). *Induced corneal vascularization remission with argon laser therapy*. Arch Ophthalmol.
- Roshanadel D., E. M.-R. (2018). *Current and emerging therapies for corneal neovascularization*. Ocul Surf.
- Shah SS, Y. K. (1998). Contact lens related deep stromal neovascularisation. *Contact Lens Ant Eye*, 25:128-136.
- Shweiki D, I. A. (1992). Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hyoxia induced angiogenesis. *Nature*, 359:843-845.
- Strieter RM, K. S. (1992). *Interleukin-8. A corneal factor that induces neovascularization*. Am J Pathol.
- Suryawanshi A, M. S. (2011). *Ocular neovascularization caused by herpes simplex virus type 1 infection results from breakdown of binding between vascular endothelial growth factor a and its soluble receptor*. J Immunol.
- Täubig, K. (31. August 2018). Dissertation zur Erlangung des Dokortitels. *5 Jahresergebnisse der ersten Machbarkeitsstudie des Small-Incision-Lenticule-Extraction-Verfahrens (SMILE)*. Marburg, Deutschland: <https://archiv.ub.uni-marburg.de/diss/z2018/0262/pdf/dkt.pdf>.
- Trotter, J. (2004). *Das Auge*. Heidelberg: DOZ-Verlag.
- Weissman, B. (16. 04 2020). *California Optometric Association*. Von <https://www.coavision.org/i4a/pages/index.cfm?pageID=3913> abgerufen
- Westin E, M. K. (1989). Inferior corneal vascularization associated with extendet wear of prism ballasted toric hydrogen contact lenses. *Int. Contact Lens Clin*, 16, 20-22.
- Wikipedia*. (2. März 2019). Von Die freie Enzyklop#die: <https://de.wikipedia.org/wiki/Neovaskularisation> abgerufen
- Wikipedia*. (24. Dezember 2019). Von <https://de.wikipedia.org/wiki/Angiogenese> abgerufen



Facharbeit von **René Litzenberger**

Wikipedia. (11. Februar 2020). Von <https://de.wikipedia.org/wiki/Antiangiogenese> abgerufen

Wong AL, W. B. (2003). Bilateral corneal neovascularisation and opacification associated with unmonitored contact lens wear. *Am J Ophthalmol*, 136(5):957-8.

Zahir-Jouzani F, A. F. (2017). *Interleukin-6 participation in pathology of ocular diseases*. Pathophysiology.

Zuhair Sharif, W. S. (2019). *Corneal neovascularization: updates on pathophysiology, investigations & management*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6531773/>: Romanian Journal of Opthtalmology.