

**A. Büttner**

# **Lisch- Hornhautdystrophie**



**Autor**

Dr. med. Andreas Büttner, Augenarzt  
Geisenheimer Straße 26  
65385 Rüdesheim

**Bibliografische Information  
der Deutschen Bibliothek**

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese  
Publikation in der deutschen Nationalbiblio-  
grafie; detaillierte bibliografische Daten sind  
im Internet über <http://www.dnb.ddb.de>  
abrufbar.

ISBN 3-922777-52-X

Ein besonderer Dank gilt der Fa. Bausch  
und Lomb, München, für die Unterstützung  
der Drucklegung

**Lektorat**

Dr. med. R. Kaden

**Satz und Titelgestaltung**

Walter Seiler, Kaden Verlag

**Druck**

Druckzone GmbH & Co. KG, 03048 Cottbus

**Copyright**

© 2002 Dr. Reinhard Kaden Verlag GmbH  
D-69115 Heidelberg, Ringstraße 19 b

# Inhalt

---

Einleitung . . . . .	1	Weiterer Patient mit Lisch-Hornhautdystrophie . . . . .	24
Definition der Hornhautdystrophien . . . . .	3	Beziehung zwischen dem neuen Patienten und der Originalfamilie mit Lisch-Hornhautdystrophie . . . . .	25
Anatomie der Hornhaut . . . . .	5	Weitere Merkmalsträger mit Lisch-Hornhautdystrophie . . . . .	27
Histologie der Hornhaut (insbesondere des Hornhautepithels) . . . . .	6	Neue Merkmalsträger mit Lisch-Hornhautdystrophie . . . . .	28
Embryologie des Hornhautepithels . . . . .	8	Nachuntersuchungen bzw. Verlauf der Lisch-Hornhautdystrophie . . . . .	30
Physiologie und Biochemie der Hornhaut (insbesondere des Hornhautepithels) . . . . .	8	Erbmodus der Lisch-Hornhautdystrophie . . . . .	33
Untersuchungsmethoden des Hornhautepithels . . . . .	11	DNA-Untersuchungen der Lisch-Hornhautdystrophie . . . . .	34
Epitheliale Hornhautdystrophien . . . . .	12	Diskussion . . . . .	35
Meesmann-Hornhautdystrophie . . . . .	13	Zusammenfassung . . . . .	37
Epitheliale Basalmembrandystrophie . . . . .	15	Literatur . . . . .	38
Lisch-Hornhautdystrophie . . . . .	17		
Problemstellung . . . . .	20		
Eigene Untersuchungen . . . . .	22		

# Einleitung

---

# Definition der Hornhautdystrophien

---

**Unter Hornhautdystrophien verstehen wir bilaterale, progressive, erbliche Erkrankungen, die sich ausschließlich im Bereich der Hornhaut manifestieren (Franceschetti, 1954). Bei den Hornhautdystrophien entste-**

**hen in bestimmten Schichten der Hornhaut charakteristische Trübungsformationen, die durch erblich bedingte Stoffwechselstörungen der Hornhaut bedingt sind.**

Von den Hornhautdystrophien sind systemische erbliche Stoffwechselerkrankungen mit Hornhautbefall abzugrenzen. Der Großteil dieser Krankheitsbilder wird autosomal dominant vererbt. Bücklers unterteilte die Hornhautdystrophien im Jahre 1938 aufgrund eigener umfangreicher klinischer und histologischer Studien in 3 verschiedene Hauptformen:

1. Autosomal dominant vererbte Bröckelige oder Granuläre Dystrophie,
2. Autosomal rezessiv vererbte Fleckige oder Makuläre Dystrophie und
3. Autosomal dominant vererbte Gittrige Dystrophie.

In der Folgezeit sind weitere neue autonome Formen von Hornhautdystrophien beschrieben worden. Vom klinisch-spaltlampenmikroskopischen Aspekt können die Hornhautdystrophien je nach Lokalisation der Trübungen in epitheliale, stromale und endotheliale Formen unterteilt werden (Franceschetti, 1954; François, 1966). Daneben finden sich für den Großteil der Hornhautdystrophien charakteristische Trübungseinheiten bzw. Trübungsmuster, die die Zuordnung der jeweiligen Dystrophieform erleichtern (Lisch et al., 1984).

Bei einzelnen Hornhautdystrophien wird das Krankheitsbild in Verbindung mit dem Namen des Erstbeschreibers als Eponym angeführt. Neben einer historischen Replik erfolgt dies vor allem, um ähnliche Dystrophieformen differen-

tialdiagnostisch und aus didaktischer Sicht besser unterscheiden zu können.

Bei einzelnen Formen von Hornhautdystrophien können in unterschiedlicher Ausprägung rezidivierende Hornhauterosionen mit konsekutiven Schmerzattacken beobachtet werden. Bei einer derartigen Einzelsymptomatik besteht die Gefahr, den Befund mit einer entzündlichen Genese zu verwechseln.

Die Progression der Hornhauttrübungen stellt bei einer Reihe von Hornhautdystrophien die Indikation zur symptomatischen Hornhautübertragung dar. Eine kausale Therapie ist bisher nicht möglich. Bei den epithelialen bzw. oberflächlichen Hornhautdystrophien wurde in den letzten Jahren auch über erfolgversprechende Therapien mit dem Excimer-Laser berichtet (Förster et al., 1995; Dinh et al., 1999).

Licht- und elektronenmikroskopisch konnten für die einzelnen Hornhautdystrophien charakteristische Gewebsveränderungen beobachtet werden (Waring et al., 1978). Durch spezielle Färbemethoden war der Nachweis krankheitsspezifischer pathologischer Stoffwechselprodukte möglich (Klintworth, 1967). Dies hatte zur Folge, daß die Hornhautdystrophien auch unter dem Gesichtspunkt verschiedenartiger metabolischer Störungen der Hornhaut unterteilt wurden (François, 1981).

1978 haben Waring et al. eine umfassende klinische, histologische und metabolische Übersicht

der einzelnen Formen von Hornhautdystrophien vorgestellt. In den letzten 15 Jahren wurden trotzdem immer wieder strittige Fragen in Bezug auf klinische und histologische Wechselbeziehungen bei einzelnen Formen von Hornhautdystrophien diskutiert (Lisch et al., 1984; Weidle, 1989; Lisch und Lisch, 1993; Weidle, 1996).

Bei nahezu allen Formen von Hornhautdystrophien konnte in letzter Zeit die jeweilige Chromosom-Lokalisation durch DNA-Untersuchungen evaluiert werden (Munier et al., 1997; Irvine et al., 1997). Bisher wurden außerdem 3 Gene identifiziert, die für das Auftreten mehrerer Hornhautdystrophien verantwortlich gemacht

werden: Keratoepithelin am Chromosom 5q (Munier et al., 1997), Keratin K3 am Chromosom 12q und Keratin K12 am Chromosom 17q (Irvine et al., 1997). Weitere molekulargenetische Studien sind notwendig, um den jeweiligen Proteindefekt für die einzelnen Hornhautdystrophien aufzudecken. Außerdem sind Tiermodelle für Hornhautdystrophien zum besseren Verständnis der Pathogenese dieser Krankheitsbilder zu entwickeln. Erst dann wird es möglich sein, zumindest theoretisch, über kausale Therapieansätze im Rahmen der Hornhautdystrophien nachdenken zu können.

In der Tabelle 1 sind die bisher kartierten Hornhautdystrophien aufgelistet.

Tabelle 1: Kartierung der Hornhautdystrophien (D = Dystrophie; AD = autosomal dominant; AR = autosomal rezessiv): (nach Klintworth, 1999)

Dystrophie	Erbgang	Gen	Genort	Mutationen
Meesmann D.	AD	KRT 3	12 q 13	
Meesmann D.	AD	KRT 12	17 q 12	6
Granuläre D.	AD	BIGH 3	5 q 31	3
Gittrige D.	AD	BIGH 3	5 q 31	5
Gittrige D.	AD	GSN	9 q 34	
Schnyder D.	AD	unbekannt	1 p 34.1–p 36	
Thiel-Behnke D.	AD	unbekannt	10 q 23–q 24	
Makuläre D.	AR	unbekannt	16 q 21	
Endotheliale D.	AD	unbekannt	20 p	2
Polymorphe D.	AD	unbekannt	20 q 11	
Keratokonus	AD	unbekannt	21	

# Anatomie der Hornhaut

Die Hornhaut und die Lederhaut stellen die äußeren Hüllen des Augapfels dar. Die Hornhaut ist transparent, avaskulär, viskoelastisch und relativ resistent gegenüber Formveränderungen. Die Erhaltung der Transparenz der Hornhaut ist für die Güte der optischen Abbildung von großer Wichtigkeit. Mehr als 90% des einfallenden Lichtes wird durch die normale Hornhaut transmittiert. Diese Fähigkeit wird durch die spe-

zielle Histologie und den Stoffwechsel gewährleistet. Die Hornhaut ist leicht elliptisch, vertikal schmaler als horizontal. In den optisch zentralen, sphärischen 4,0 mm sind Vorder- und Rückfläche nahezu parallel. Die Krümmung der Hornhaut ist stärker als diejenige der Lederhaut.

In Tabelle 2 sind die Maßverhältnisse der Hornhaut als Mittelwerte aufgelistet.

*Tabelle 2: Maßverhältnisse der Hornhaut (nach Hogan et al., 1971)*

Vertikaler Durchmesser	10,6	mm
Horizontaler Durchmesser	11,7	mm
Oberfläche	1,3	cm <sup>2</sup>
Zentrale Dicke	0,52	mm
Periphere Dicke	0,67	mm
Vorderflächenkrümmungsradius	7,80	mm
Rückflächenkrümmungsradius	6,2–6,8	mm
Frischgewicht der Kornea	180	mg
Spezifisches Gewicht	1,054	
Brechungsindex Grundsubstanz	1,34	
Brechungsindex kollagenes Material	1,47	
Gesamtbrechkraft	48,8	dpt.
Quellungsdruck	75–85	g/cm <sup>2</sup>

# Histologie der Hornhaut

## (insbesondere des Hornhautepithels)

Die Hornhaut besteht aus 6 Schichten (Abbildung 1): Epithelzellverband, Basalmembran, Bowmansche Lamelle, Hornhautstroma, Descemetische Membran, Endothelzellen.

Das Hornhautepithel ist aus 5 bis 6 nichtverhornten, geschichteten Zellagen zusammengesetzt, die eine Dicke von ungefähr 50  $\mu\text{m}$  ergeben. Die Regularität sowie die Dichte dieses Zellverbandes ohne Interzellularräume sind einmalig im gesamten menschlichen Körper.

Die oberflächlichen sowie die basalen Zellen dieses Verbandes sind entsprechend modifiziert für den Kontakt mit dem Tränenfilm bzw. der Basalmembran. Der oberste Zellverband besteht aus 1–2 Reihen von abgeflachten polygonalen, meist sechseckigen Zellen mit oberflächlichen Microplacae. Diese werden ausgefüllt mit einer Schicht von Glycocalyx, welches mit der Mukusschicht des präkornealen Tränenfilms in Verbindung steht. Dadurch ist eine glatte und stabile optische Oberfläche gewährleistet, die

ein Schutzschild gegenüber Bakterien darstellt. In den oberflächlichen benachbarten Epithelzellen bestehen sog. Zonulae occludentes, die als Barriere gegen das Eindringen von Wasser fungieren. Unter dem oberflächlichen Zellverband findet sich ein aus 2–3 Reihen bestehender Verband aus sog. Flügelzellen (=„wingcells“). Im Zytoplasma dieser Zellen sind Actin-filamente enthalten. Die Flügelzellen stellen die Übergangsregion zwischen Basalzellschicht und der oberflächlichen Zellschicht dar.

Elektronenmikroskopisch können in den oberflächlichen Zellen, aber auch in den Flügelzellen intrazytoplasmatische Bläschen mit teilweise filamentösem Material in ihrem Lumen beobachtet werden. Hierbei könnte es sich um lysosomal gesteuerte Abräumprozesse handeln.

Die Basalzellschicht, als tiefste Epithelzellschicht, besteht aus einer einzigen Reihe zylindrischer Zellen mit einer Höhe vom 18  $\mu\text{m}$ . Ähnlich wie bei den Flügelzellen enthält das Zyto-

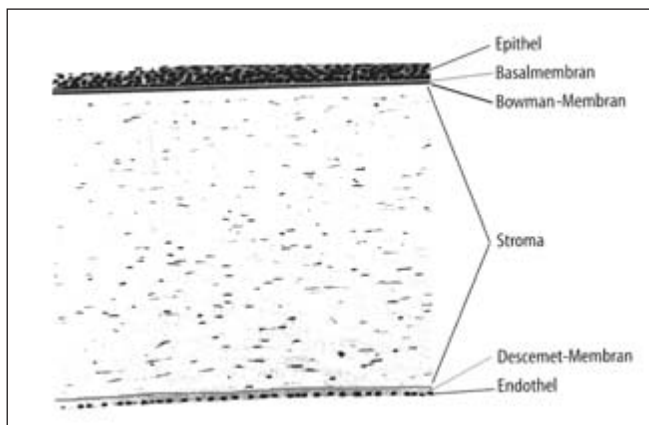


Abbildung 1: Histologie der normalen Hornhaut

plasma reichlich Filamente. Gelegentlich können in der Basalzellschicht auch Lymphozyten sowie Langerhanssche Zellen beobachtet werden. Von den Basalzellen wird die Basalmembran gebildet, die elektronenmikroskopisch aus zwei Schichten besteht, der oberflächlichen lamina lucida und der lamina densa.

In der Basalmembran wurden Anteile von Kollagen Typ IV, Laminin und Fibronectin gefunden, denen verschiedene chemotaktische Eigenschaften, wie Migration, Proliferation, Differenzierung des Epithels zugeschrieben werden. Zusammen mit der Basalmembran bilden die Hemidesmosome und die Ankerfibrillen einen Komplex, der für die Haftungsgüte des Epithels an der Unterfläche verantwortlich ist. In diesem Komplex wurden u.a. als Makromoleküle Kalinin und Kollagen Typ VII gefunden (Cintron, 1994).

Die 8–14 µm dicke Bowmansche Lamelle enthält keine Zellen und besteht aus feinen kollagenhaltigen Fibrillen und der mukoproteinhaltigen Grundsubstanz. Die Ankerfibrillen inserieren hier in Form von elektrondichten Strukturen bzw. Plaques. Die Bowmansche Lamelle fungiert gleichermaßen als Schutzschild gegen Verletzungen sowie gegen das Vordringen von Infektionen in Richtung Hornhautstroma.

Das Hornhautstroma ist etwa 500 µm dick und stellt 90% der Hornhautdicke dar. Es besteht aus kollagenhaltigen Fibrillen, Keratozyten und Grundsubstanz. Das Stroma wird morphologisch in einen vorderen und hinteren Abschnitt unterteilt. Die Zwischenräume der Fibrillen werden ausgefüllt mit Kollagen Typ VI, Proteo-

glykane, Keratansulfat, Decorin und Fibromodulin (Cintron, 1994).

Die 10–12 µm dicke Descemetsche Membran stellt die Basalmembran der Endothelzellen dar. Sie besteht aus regulär geschichteten Anteilen von filamentösem Material und enthält Kollagen Typ III, IV, VII sowie Proteoglykane. In der Peripherie können bei Erwachsenen warzenförmige Verdickungen, die sog. Hasall-Henle-Warzen beobachtet werden.

Der Endothelzellverband besteht aus einer einzigen Reihe von etwa 500.000 dünnen, meist hexagonalen Zellen, die durch Hemidesmosomen mit der Descemetschen Membran verbunden sind. Mitosen können im jugendlichen, jedoch kaum im erwachsenen Alter beobachtet werden. Im Erwachsenenalter werden 1400–3100 Endothelzellen pro mm<sup>2</sup> gemessen. Elektronenmikroskopisch sind die Endothelzellen reich bestückt mit charakteristischen Organellen, wie z.B. Mitochondrien, endoplasmatisches Retikulum, Golgi-Apparat. Dieser Umstand weist auf ihre Bedeutung im Bezug auf aktiven Transport sowie Proteinsynthese hin. Die Zellmembran der Endothelzellen zeigt sowohl anterior wie posterior zahlreiche pinozytäre Vesikel. An der posterioren Seite sind außerdem etwa 20–30 Mikrovilli/Zelle zu beobachten, die gegen die vordere Augenkammer vorragen. Zwischen den Endothelzellen sind vor allem nahe der vorderen Augenkammer Zonulae occludentes zu sehen. Die lateralen Zellwände weisen ausgeprägte Interdigitationen auf, die einer Verlängerung des Zellumfanges um den Faktor 10 bedingen.