

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Augenheilkunde
an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
(Direktor: Prof. Dr. med. Gernot I. W. Duncker)



Neue Wege in der Diagnostik und Therapie von dystrophischen und ektatischen Hornhauterkrankungen

H a b i l i t a t i o n
Zur Erlangung des akademischen Grades
Dr. med. habil.

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Dr. med. Claudia Grünauer-Kloevekorn
geboren am 12. September 1971 in Halle

Gutachter:

1. Professor Dr. med. G. Duncker (Halle)
2. Professor Dr. med. G. Lang (Ulm)
3. Professor Dr. med. Weber (Regensburg)

Eröffnung des Verfahrens	14. Februar 2006
Verteidigung:	8. Mai 2007
Antrittsvorlesung:	15. Mai 2007
Beschlussfassung:	15. Mai 2007

urn:nbn:de:gbv:3-000012109

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000012109>]

Referat

Einleitung: Dystrophische und ektatische Hornhauterkrankungen treten in der ersten bis vierten Lebensdekade auf und führen entweder durch den Transparenzverlust der Hornhaut oder durch die Ausbildung eines irregulären Astigmatismus zu einem progredienten Sehschärfenverlust. Ziel war die Darstellung neuer Untersuchungsmethoden zur Differentialdiagnostik bei Patienten mit dystrophischen und ektatischen Hornhauterkrankungen und der funktionellen Ergebnisse und Komplikationen chirurgischer und nichtchirurgischer Therapiemöglichkeiten.

Materialien und Methoden: Es erfolgte die molekulargenetische Untersuchung des BIGH3-Gens und des CHST6-Gens bei 41 Patienten mit hereditären Hornhautdystrophien. Die funktionellen Ergebnisse nach chirurgischen Eingriffen wurden auf der Grundlage der molekulargenetischen Befunde ausgewertet. Bei 45 Augen mit einer Hornhautektasie und bei 28 Augen nach perforierender Keratoplastik wurden topographische quantitative Parameter erhoben. Bei diesen Augen wurden formstabile Kontaktlinsen mit speziellem Rückflächendesign zur visuellen Rehabilitation angepaßt.

Ergebnisse: Bei epithelialen Dystrophieformen finden sich Mutationen im BIGH3-Gen mit einer sehr strengen Genotyp-Phänotyp-Korrelation und „hot-spots“ im Exon 4 (Codon 124) und Exon 12 (Codon 555). Neu beschrieben wird hier die Mutation Leu509Pro. Bei Patienten mit einer wabenförmigen Dystrophie vom Typ Thiel-Behnke liegen keine molekulargenetischen Veränderungen im BIGH3-Gen vor. Ursache makulärer Hornhautdystrophien sind Mutationen im CHST6-Gen mit „hot-spots“ im Codon 200 und Codon 211. Erstmals werden die Mutationen Met1Leu, Leu173Phe und Cys149fsX363 beschrieben. Das klinische Bild der Erkrankung war deutlich schwerer bei Patienten mit einer frameshift-Mutation oder einem Polymorphismus Arg162Gly zusätzlich zu compound heterozygoten Mutationen. Durch eine phototherapeutische Keratektomie erreichten wir eine gute Visussteigerung bei BIGH3-gekoppelten Hornhautdystrophien mit der Mutation Arg555Trp und der Mutation Arg124His mit einem ca. 3jährigen rezidivfreien Intervall. Bei der Behandlung einer makulären Hornhautdystrophie konnten wir mit einer phototherapeutischen Keratektomie die Sehschärfe bessern, wenn die Symptome hauptsächlich aus Problemen der Hornhautoberfläche bestanden. Bei allen Augen mit einer ektatischen Hornhauterkrankung lag bei der topographischen Messung der irreguläre Astigmatismus (Fourier-Analyse) und der Aberrationskoeffizient außerhalb des Normbereiches. Die inferiore und/ oder die superiore Exzentrizität war bei Patienten mit pelluzidaler marginaler Hornhautdegeneration im Gegensatz zu Patienten mit Keratokonus negativ. Bei Patienten mit Keratokonus nahm das sphärische Äquivalent im Gegensatz zu Patienten mit pelluzidaler marginaler Hornhautdegeneration im Lauf der Erkrankung ab. Durch die Wahl einer Kontaktlinse mit speziellem Rückflächendesign (pelluzidale marginale Hornhautdegeneration: am häufigsten rückflächentorisch; Z. n. perforierender Keratoplastik: dreikurvig/ Keratokonus/ reverse in Abhängigkeit von der Exzentrizität) erreichten wir bei allen Patienten einen Visusanstieg mit guter, komplikationsfreier Kontaktlinsentoleranz.

Diskussion: Die phototherapeutische Keratektomie ist eine optimale, risikoarme Behandlungsmöglichkeit mit einer moderaten bis guten Visussteigerung bei BIGH3-gekoppelten Hornhautdystrophien und bei makulärer Hornhautdystrophie und vorwiegenden Problemen der Hornhautoberfläche. Der Genotyp ist ein Entscheidungskriterium für eine primäre PTK und gibt Hinweise auf den postoperativen Verlauf und die Visusprognose. Die sicherste Diagnosestellung einer ektatischen Hornhauterkrankung erfolgt durch die Fourier-Analyse und durch den Aberrationskoeffizienten. Die Differentialdiagnose von pelluzidaler marginaler Hornhautdegeneration und Keratokonus ist durch die Exzentrizität möglich. Formstabile Kontaktlinsen sind eine optimale Alternative zur Korrektur eines irregulären Astigmatismus insbesondere im Fall einer ungünstigen chirurgischen Prognose und bei einer ablehnenden Haltung des Patienten gegenüber einem chirurgischen Eingriff.

Grünauer-Kloeve Korn, Claudia: Neue Wege in der Diagnostik und Therapie bei dystrophischen und ektatischen Hornhauterkrankungen.

Halle, Univ., Med. Fak., Habil.; 131 S., 2006

INHALTSVERZEICHNIS

	Referat	
	Abkürzungen	
1	Einleitung	1
1. 1	Hereditäre Hornhautdystrophien	1
1. 1. 1	Übersicht	1
1. 1. 2	Klinisches und histopathologisches Bild der epithelialen Hornhautdystrophien (BIGH3-gekoppelt)	1
1. 1. 3	Klinisches und histopathologisches Bild der stromalen makulären Hornhautdystrophie (CHST6-Gen gekoppelt)	4
1. 2	Ektatische Hornhauterkrankungen	5
1. 2. 1	Übersicht	5
1. 2. 2	Keratokonius	5
1. 2. 3	Pelluzidale marginale Hornhautdegeneration	6
1. 3.	Diagnostik	7
1. 3. 1	Hornhautdystrophien	7
1. 3. 2	Ektatische Hornhauterkrankungen	9
1. 4	Therapie	10
1. 4. 1	Chirurgische Möglichkeiten	10
1. 4. 2	Nichtchirurgische Therapiemöglichkeiten	14
1. 5	Zielstellungen	16
2.	Patienten und Methoden	18
2. 1	Hornhautdystrophien	18
2. 1. 1	Patienten mit BIGH3-gekoppelten Hornhautdystrophien	18
2. 1. 2	Patienten mit CHST6-gekoppelten Hornhautdystrophien	29
2. 1. 3	Diagnostisches Vorgehen	31
2. 1. 4	Therapeutisches Vorgehen	33
2. 2	Ektatische Hornhauterkrankungen und Zustand nach perforierender Keratoplastik	35
2. 2. 1	Patienten	35
2. 2. 2	Diagnostisches Vorgehen	36
2. 2. 3	Therapeutisches Vorgehen - Kontaktlinsenrückflächendesign und Hornhautvorderfläche	41

3	Ergebnisse	47
3. 1	Hornhautdystrophien	47
3. 1. 1.	Histopathologische Ergebnisse bei BIGH3-gekoppelten Hornhautdystrophien	47
3. 1. 2	Molekulargenetische Ergebnisse bei BIGH3-gekoppelten Hornhautdystrophien	53
3. 1.3	Therapeutische Ergebnisse bei BIGH3-gekoppelten Hornhautdystrophien	59
3. 1. 4	Histopathologische Ergebnisse bei CHST6-gekoppelten Hornhautdystrophien	59
3. 1. 5	Molekulargenetische Ergebnisse bei CHST6-gekoppelten Hornhautdystrophien	63
3. 1. 6	Therapeutische Ergebnisse bei CHST6-gekoppelten Hornhautdystrophien	68
3. 2	Ektatische Hornhauterkrankungen	70
3. 2. 1	Diagnostische Ergebnisse bei pelluzidaler marginaler Hornhautdegeneration und Keratokonus	70
3. 2. 2	Therapeutische Ergebnisse bei pelluzidaler marginaler Hornhautdegeneration	82
3. 3	Zustand nach perforierender Keratoplastik	84
3. 3. 1	Diagnostische Ergebnisse	84
3. 3. 2	Therapeutische Ergebnisse	86
4	Diskussion	88
4. 1	Hornhautdystrophien	88
4. 1. 1	Molekulargenetische Untersuchungen bei BIGH3-gekoppelten Hornhautdystrophien	88
4. 1. 2	Therapeutisches Vorgehen bei BIGH3-gekoppelten Hornhautdystrophien	90
4. 1. 3	Molekulargenetische Untersuchungen bei CHST6-gekoppelten Hornhautdystrophien	92
4. 1. 4	Therapeutisches Vorgehen bei CHST6-gekoppelten Hornhautdystrophien	94
4. 2	Diagnostik ektatischer Hornhauterkrankungen	96
4. 3	Kontaktlinsenanpassung bei irregulärer Hornhautoberfläche	97
4. 3. 1	Kontaktlinsenanpassung bei pelluzidaler marginaler Hornhautdegeneration	98
4. 3. 2	Kontaktlinsenanpassung nach perforierender Keratoplastik	100

5	Literatur	102
6	Anlage	123
7	Erläuterung der Fremd- und Fachwörter	125
8	Thesen	127
9	Lebenslauf	130

A	Adenin
Ala	Alanin
Arg	Arginin
Asp	Asparagin
C	Cytosin
Cys	Cystein
DNA	Desoxyribonukleinsäure
fs	frameshift
G	Guanin
Gln	Glutamin
Gly	Glycin
HE	Hämalaun-Eosin
His	Histidin
HOA RMS	Higher order aberration root mean square
KK	Keratokonius
KL	Kontaktlinse
Ko	Kontrolle
KPL	Perforierende Keratoplastik
Leu	Leucin
Met	Methionin
PAS	Perjodsäure- <i>Schiff</i>
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
Phe	Phenylalanin
PMCD	Pelluzidale marginale Hornhautdegeneration
Pro	Prolin
PTK	Phototherapeutische Keratektomie
RFLP	Restriktionsfragmentlängen-Polymorphismus
SA	Standardabweichung
SÄ	Sphärisches Äquivalent
simK	simulated keratometry values
T	Thymin
Trp	Tryptophan
X	Stop-Codon

1 Einleitung

1.1 Hereditäre Hornhautdystrophien

1.1.1 Übersicht

Hereditäre Hornhautdystrophien sind bilateral auftretende, progrediente Hornhauterkrankungen, die sich in der Regel in der ersten bis zweiten Lebensdekade manifestieren. Infolge einer zunehmenden Hornhauttrübung kommt es zu einem progredienten Visusverlust, zu Blendungserscheinungen oder Schmerzen aufgrund wiederkehrender Hornhauterosionen.

Nur wenige Subtypen sind Teil einer erkennbaren systemischen Erkrankung, wie zum Beispiel die gittrige Hornhautdystrophie Typ II bei der systemischen Amyloidose Typ IV (Meretoja-Syndrom) [Meretoja 1969].

Die bisher gültige Einteilung der Hornhautdystrophien stützt sich auf das klinische Erscheinungsbild und auf histopathologische Untersuchungen von Hornhautscheibchen nach perforierender Keratoplastik, die in einem relativ fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung gewonnen werden [Spencer 1985].

Die meisten Hornhautdystrophieformen werden autosomal-dominant übertragen. Nur wenige, wie die makuläre Hornhautdystrophie, die gittrige Hornhautdystrophie Typ III, die gelatinöse tropfenartige Dystrophie und die kongenitale hereditäre endotheliale Dystrophie Typ II (CHED II) weisen einen autosomal-rezessiven Erbgang auf [Krachmer et al. 1997; Kaufman 1998].

Bei der Einteilung der Hornhautdystrophien in dieser Arbeit richten wir uns nach der Primärlokalisation der Ablagerung, wie sie von Auw-Haedrich und Witschel vorgeschlagen worden ist [Auw-Haedrich und Witschel 2002].

Die molekulargenetische Nomenklatur folgt den Empfehlungen von den Dunnen und Antonarakis [den Dunnen und Antonarakis 2000].

1.1.2 Klinisches und histopathologisches Bild der epithelialen Hornhautdystrophien (BIGH3-gekoppelt)

- *Gittrige Hornhautdystrophie Typ I, Biber-Haab-Dimmer (Arg124Cys)*

Bei den erkrankten Patienten treten im 1. Lebensjahrzehnt aufgrund einer oberflächlichen Ablagerung von verändertem Keratoepithelin rezidivierende Hornhauterosionen auf. Es

folgen linienförmige Ablagerungen im vorderen, zentralen Stroma und eine erst spät auftretende, langsam progrediente Sehverschlechterung.

Histopathologisch finden sich im lichtmikroskopischen Schnitt eine unregelmäßige Schichtung des Hornhautepithels mit subepithelialen Ablagerungen und Aufbrüchen in der Basalmembran. Die PAS-positiven linearen Depots reichen bis in das vordere Hornhautstroma. Bei der Anfärbung mit Thioflavin-T ist eine Fluoreszenz im blaufreien Licht zu sehen, die diese Substanzen als Amyloid ausweist. Die seitlichen Stromaanteile, die tiefen Stromaschichten, die Descemetmembran und das Hornhautendothel stellen sich regelrecht dar [Biber 1890, Dimmer 1899; Haab 1899; Waring et al. 1978; Spencer 1985; Krachmer 1997; Naumann 1997].

- *Gittrige Hornhautdystrophie Typ IIIA (Pro501Thr)*

Im Vergleich zum Typ I findet sich ein späterer Krankheitsbeginn, die rezidivierenden Erosionen sind deutlich seltener, die linienförmigen Ablagerungen jedoch gröber.

Histopathologisch stellen sich die Ablagerungen gröber als bei der gittrigen Hornhautdystrophie Typ I dar [Yamamoto et al. 1998; Kawasaki et al. 1999].

- *Granuläre Hornhautdystrophie Typ I, Groenouw (Arg555Trp)*

Im ersten Lebensjahrzehnt treten zahlreiche kleine, weniger als 300µm messende böcklige Ablagerungen pathologischen Keratoepithelins in Höhe des Epithels und der Bowman-Schicht auf. Durch den Verlust der Epithelhaftung kommt es zu wiederkehrenden schmerzhaften Hornhauterosionen und zu einer starken Blendung. Mit fortschreitender Erkrankung tropfen die Granula in das Hornhautstroma, wobei die Hornhautperipherie in jedem Fall ausgespart bleibt.

Histopathologisch ist das Hornhautepithel unregelmäßig geschichtet. Im gesamten vorderen Hornhautstroma finden sich verschieden große PAS-negative kugelige Hyalin-Ablagerungen. Die seitlichen Stromaanteile, die tiefen Stromaschichten, die Descemetmembran und das Hornhautendothel sind in der Regel nicht beteiligt [Groenouw 1898; Bücklers 1938; Krachmer 1997; Naumann 1997].

- *Granuläre Hornhautdystrophie Typ II, Avellino (Arg124His)*

Im klinischen und histopathologischen Bild handelt es sich um eine kombinierte granulär-gittrige Dystrophieform, wobei die oberflächlichen Anteile sich ab dem 1. bis 2. Lebensjahrzehnt scheiben-, stern- und schneeflockenartig über die zentrale Hornhaut verteilen. Mit fortgeschrittener Erkrankung finden sich tiefer im Stroma gelegene Ablagerungen.

Histopathologisch findet sich ein unregelmäßiges Hornhautepithel, sowie kleine bis mittelgroße Ablagerungen im gesamten vorderen Stroma. Im Bereich der Bowman-Lamelle und des vorderen Stromas stellen sich diese PAS-positiven Depots eher linien- und strichförmig dar, während sie im tieferen Stroma als eher kugelig imponieren. Im Thioflavin-T-Schnitt ist unter dem Fluoreszenzmikroskop eine deutliche Anfärbung der amyloidartigen linearen Ablagerungen zu erkennen. Die seitlichen Stromaanteile, die tiefen Stromaschichten, die Descemetmembran und das Hornhautendothel sind in der Regel nicht betroffen [Folberg et al. 1988; Holland et al. 1992; Kaufman 1998; Naumann 1997].

- *Granuläre Hornhautdystrophie Typ III, Reis-Bücklers (Arg124Leu, Arg555Gln)*

Nach rezidivierenden Hornhauterosionen im Kindesalter kommt es zu flächigen, landkartenartigen Trübungen des vorderen, zentralen Hornhautstromas [Kaufman 1998]. Insbesondere in der angloamerikanischen Literatur kommt es häufiger zu Vermischungen und Verwechslungen der Reis-Bücklers-Dystrophie mit der Thiel-Behnke-Dystrophie [Weidle 1999].

Histopathologisch findet sich ein unregelmäßig geschichtetes Epithel, die Basalzellen sind unregelmäßig geformt und zum Teil vergrößert. Unmittelbar unter dem Epithel liegt ein breiter Saum eosinophiler lamellär geschichteter Ablagerungen. Die Basalmembran ist zum Teil nicht erkennbar und die Bowman-Membran fehlt. Die seitlichen Stromaanteile, die mittleren und die tiefen Stromaschichten, die Descemetmembran und das Hornhautendothel sind in der Regel nicht betroffen [Reis 1917, Bücklers 1949, Küchle et al. 1995, Weidle 1996, Weidle 1999; Naumann 1997].

- *Wabenförmige Hornhautdystrophie vom Typ Thiel-Behnke*

Es kommt zu rezidivierenden schmerzhaften Erosionen im Kindesalter. In der 2. Lebensdekade treten allmählich subepitheliale wabenförmige Trübungen unter Aussparung des Hornhautlimbus auf.

Histopathologisch sieht man kammartig gegen die Epitheloberfläche gerichtete Leisten als sägeblattartiges Muster. Die Epithellagen sind durch die kammartigen Vorsprünge des subepithelial gelegenen Gewebes unregelmäßig aufgebaut. Man findet unregelmäßig angeordnete Basalzellen sowie vakuolisierte und nekrotische Zellen im Bereich der Vorsprünge. Sowohl die Basalmembran als auch die Bowman-Membran sind nur in sehr wenigen Anteilen erkennbar [Thiel und Behnke 1967; Küchle et al. 1995; Weidle 1996, Weidle 1999. Naumann 1997].

Als molekulargenetische Ursache der wabenförmigen Dystrophie Thiel-Behnke sind sowohl eine Mutation im Codon 555 des BIGH3-Gens mit einem Aminosäureaustausch Arginin gegen Glutamin beschrieben als auch durch Kopplungsanalysen Mutationen eines bisher

nicht bekannten Gens auf dem langen Arm des Chromosoms 10 (10q24) vermutet worden [Yee et al. 1997; Munier et al. 1997; Korvatska et al. 1998, Ellies et al. 2002, Auw-Haedrich und Witschel 2002, Munier et al. 2002].

Schwierig ist die exakte Zuordnung der Patienten zur korrekten klinischen Diagnose, da Patienten mit Reis-Bücklers-Dystrophie insbesondere in der angloamerikanischen Literatur zum Teil auch als Thiel-Behnke-Dystrophie beschrieben worden sind [Küchle et al. 1995, Weidle 1999; Auw-Haedrich und Witschel 2002]. Da der Aminosäureaustausch Arg555Gln ebenfalls der Reis-Bücklers-Dystrophie zugeordnet wurde, ist nach wie vor unklar, ob die Thiel-Behnke-Dystrophie tatsächlich durch Mutationen im BIGH3-Gen hervorgerufen wird [Okada et al. 1998].

1. 1. 3 Klinisches und histopathologisches Bild der stromalen makulären Hornhautdystrophie (CHST6-Gen gekoppelt)

Erstes Anzeichen ist eine progrediente zarte oberflächliche Trübung der zentralen Hornhaut. Im ersten Lebensjahrzehnt kommt es zusätzlich zu schmerzhaften Attacken mit Photophobie und wiederkehrenden Hornhauterosionen. Die Trübung breitet sich in die Peripherie bis zum Hornhautlimbus aus und teilt sich in multiple, unscharf begrenzte Flecken, die im 2. –3. Lebensjahrzehnt zu einer zunehmenden Sehschärfenminderung führen. Im Gegensatz zu den BIGH3-gekoppelten Hornhautdystrophien sind Rezidive nach perforierender Keratoplastik selten und treten dann erst spät auf.

Histopathologisch findet man PAS-positive Ablagerungen zwischen den Hornhautlamellen des Hornhautstromas und in den Endothelzellen. Das Stroma ist in seiner gesamten Ausdehnung bis zum Limbus und zur Descemet-Membran betroffen. Die Akkumulation von Glucosaminoglykanen lässt sich färberisch mit Alzian-Blau, und PAS darstellen [Groenouw 1890; Bücklers 1938; Jones und Zimmerman 1961; Krachmer 1997; Naumann 1997]

Die makuläre Hornhautdystrophie ist in 2 Subtypen aufgeteilt. Beim Typ I findet man weder im Serum noch in der Hornhaut sulfatiertes Keratansulfat, während es beim Typ 2 in geringen Mengen nachweisbar ist. Ein Typ IA, bei dem sulfatiertes Keratansulfat lediglich in den Keratozyten, nicht jedoch im Serum nachweisbar ist, wurde in Saudi-Arabien beschrieben. Phänotypisch können jedoch die einzelnen Subtypen nicht voneinander unterschieden werden [Edward et al. 1988; Edward et al. 1990; Klintworth et al. 1997].

1. 2 Ektatische Hornhauterkrankungen

1. 2. 1 Übersicht

Zu den Hornhautektasien gehören Hornhauterkrankungen, die durch eine progrediente Wölbungsanomalie der Hornhaut gekennzeichnet sind. Neben dem häufigen Keratokonus mit einer parazentralen konusartigen Vorwölbung gehören zu dieser Erkrankungsgruppe der seltene Keratoglobus bei der die globusartige Vorwölbung in der Regel die gesamte Hornhautvorderfläche umfasst und die pelluzidale marginale Hornhautdegeneration, bei der es durch eine inferiore oder superiore Hornhautstromaverdünnung zu einer sektorenförmig begrenzten mittelperipheren Hornhautvorwölbung kommt. Ein gemeinsames Vorkommen von Keratokonus und Keratoglobus bei einem Patienten sowie das Hervorgehen eines Keratoglobus aus einem Keratokonus wurden beschrieben [Cavara 1950; Etzine 1969; Grayson 1963; Hallermann 1970].

Nicht beantwortet werden konnte bisher die Frage, ob Beziehungen zwischen Keratokonus, Keratoglobus und pelluzidaler marginaler Hornhautdegeneration bestehen [Krachmer 1997, Naumann 1997].

1. 2. 2 Keratokonus

Der Keratokonus ist eine irreversible nichtentzündliche Erkrankung der Hornhaut. Er geht mit einer kegelförmigen Vorwölbung der Hornhaut, basierend auf einer progredienten stromalen Hornhautverdünnung einher.

Das dünnste Areal befindet sich dabei im Bereich des konalen Apex. Die Größe des Konus kann variieren. Er findet sich selten im Bereich des optischen Zentrums, sondern ist meist geringfügig nach nasal oder temporal unten dezentriert.

Die Erkrankung beginnt häufig innerhalb des 2. Lebensjahrzehnts, jedoch sind auch Fälle mit einem wesentlich späteren Beginn beschrieben.

Erstes klinisches Anzeichen ist in der Regel eine progrediente Verschlechterung der Sehschärfe, einhergehend mit einer Myopisierung und einer schwankenden Brillenstärke, sowie das bei der Skiaskopie zu beobachtende Scherenphänomen.

Typische Zeichen des Keratokonus sind der Fleischer-Ring, Vogt'sche Linien im tiefen Stroma und in der Descemet'schen Membran und feine Narben im vorderen Stroma aufgrund von Heilungsprozessen nach idiopathischen wiederkehrenden Aufbrüchen im Bereich der Bowman-Membran. Durch Risse in der Descemet'schen Membran kommt es zu einem akuten stromalen Ödem im Bereiche des Konus (akuter Keratokonus). Das Ödem ist

in der Regel innerhalb von 3-4 Monaten rückläufig, es resultiert jedoch meistens eine stromale Hornhautnarbe.

Aufgrund eines zunehmenden irregulären Astigmatismus ist ein vollständiger refraktiver Ausgleich durch die Korrektur mit Brillengläsern meist nicht möglich. Im fortgeschrittenen Stadium können eine monokulare Diplopie oder Polyopie, eine zunehmende Lichtscheu oder Halos hinzukommen.

Obwohl in den meisten Fällen die Erkrankung sporadisch auftritt, sind eine kleine Anzahl von Familien mit einem autosomal-dominanten, einem autosomal-rezessiven oder einem X-chromosomalen Vererbungsgang dokumentiert [Bechara et al. 1996; Rabinowitz et al. 1990; Redmont 1968]. Es wird vermutet, daß die prädisponierenden Faktoren vererbt werden (vollständige Penetranz), es aber zu einer unterschiedlichen klinischen Ausprägung kommt (variable Expressivität) [Wang 2000]. Heterozygote Mutationen im VSX1-Gen sind bei einigen Patienten als ursächlicher Gendefekt beschrieben worden [Bisceglia et al. 2005].

Ein Zusammenhang mit anderen systemischen und ophthalmologischen Veränderungen, wie einer Trisomie 21 (Down-Syndrom), einer Monosomie X (Turner-Syndrom), einer Leberschen kongenitalen Amaurose, einem Mitralklappenprolaps, Erkrankungen des atopischen Formenkreises, Kollagenosen, einer Retinopathia pigmentosa und einem Marfan-Syndrom sind beschrieben [Cullen et al. 1963; Elder 1994; Harrison et al. 1989; Macsai et al. 1997; Maumenee 1981; Rabinowitz 1998].

1. 2. 3 Pelluzidale marginale Hornhautdegeneration

Bei der pelluzidalen marginalen Hornhautdegeneration (PMCD) handelt es sich um eine bilaterale progrediente Hornhautektasie, die in der 3. bis 5. Lebensdekade erstmals manifest wird. Im Spaltlampenbefund sieht man einen mittelperipheren bandförmigen Bereich der Stromaverdünnung von 4 bis 8 Uhr, wobei der Bereich zwischen der Verdünnung und dem Limbus normal erscheint. Das Epithel im Bereich der Verdünnung ist intakt. Aufgrund des veränderten Spannungsverhältnisses kommt es zu einer progredienten Hornhautvorwölbung oberhalb des verdünnten Bereiches. Beide Augen können in unterschiedlichem Ausmaß betroffen sein. Das degenerative Areal kann in seltenen Fällen in der oberen Hornhauthälfte liegen [Krachmer 1978; Rabinowitz 1998; Sridhar et al. 2004]. Als Komplikationen sind ein Hornhautödem und eine spontane Perforation beschrieben worden [Aldave et al. 2003; Carter et al. 1989; Orlin et al. 1998].

1.3 Diagnostik

1.3.1 Hornhautdystrophien

Durch molekulargenetische Untersuchungen sind seit ungefähr 10 Jahren ein Teil der betroffenen Gene und zugrunde liegende Mutationen aufgedeckt worden.

Die von uns untersuchten Gene sollen im Folgenden näher beschrieben werden:

- *BIGH3-Gen*

Dieses Gen liegt auf dem langen Arm des Chromosoms 5 (5q31) und besteht aus 17 Exons. Mutationen in diesem Gen sind ursächlich für einen großen Teil autosomal-dominant vererbter Hornhautdystrophien epithelialen Ursprungs. Es ist vollständig homolog zu einem Teil des TGFB1-Gens [Stone 1994; Munier 1997]. Sein Genprodukt ist das Keratoepithelin, welches vorwiegend im Hornhautepithel exprimiert wird.

Immunhistochemische Untersuchungen an nichtbetroffenen Hornhäuten zeigten, dass das Keratoepithelin, welches im Epithel gebildet wird, sich vorwiegend in der Bowman-Schicht abgelagert. Eine Expressionszunahme ist bei der epithelialen und stromalen Wundheilung zu finden. Sowohl normales Keratoepithelin, als auch Keratoepithelin mit veränderter Proteinstruktur kann aufgrund seines geringen Molekulargewichtes leicht ins Stroma diffundieren. Verändertes Keratoepithelin wird jedoch nicht mehr vollständig abgebaut und führt zu Ablagerungen, die zunächst epithelial und subepithelial liegen, im Laufe der Erkrankung aber auch in der Tiefe zunehmen [Korvatska et al. 1998; Korvatska et al. 1999; Streeten et al. 1999].

Das Keratoepithelin stellt den Hauptteil der pathologischen Ablagerungen bei den gittrigen und den granulären Hornhautdystrophieformen, der Avellino-Dystrophie und der Reis-Bücklers-Dystrophie [Klintworth et al. 1998; Streeten et al. 1999].

Die häufigsten Phänotypen BIGH3-gekoppelter Hornhautdystrophien werden von Missense-Mutationen in sogenannten hot-spots hervorgerufen.

Solche hot-spot-Mutationen im Exon 4 mit einem Aminosäureaustausch an Position 124 des Keratoepithelins führen zur gittrigen Dystrophie Typ I (Biber-Haab-Dimer; Aminosäureaustausch Arginin gegen Cystein) und zur granulären Dystrophie Typ II (Avellino; Aminosäureaustausch Arginin gegen Histidin). Hot-spot-Mutationen im Exon 12 mit einem Aminosäureaustausch an Position 555 des Keratoepithelins sind dagegen für Patienten mit granulärer Hornhautdystrophie Typ I (Groenouw; Aminosäureaustausch Arginin gegen Tryptophan) und mit granulärer Dystrophie Typ III (Reis-Bücklers; Aminosäureaustausch Arginin gegen Tryptophan) beschrieben [Dighiero et al. 2000; Ellies et al. 2002; El Ashry et al. 2003; El Ashry et al. 2005 Fujiki et al. 2000; Gupta et al. 1998;

Grünauer-Kloevekorn et al. 2005 (c); Klintworth et al. 2004; Korvatska et al. 1998; Munier et al. 2002]. Weitere seltene Mutationen führen zu Hornhautdystrophieformen mit außergewöhnlichen Phänotypen und Krankheitsverläufen [Auw-Hädrich und Witschel 2002; Eifrig et al. 2004; Endo et al. 1999; Fujiki et al. 1998; Hirano et al. 2001; Stewart et al. 1999]. In einigen Publikationen werden Mutationen im Exon 12 mit Aminosäureaustausch an Position 555 des Keratoepithelins (Aminosäureaustausch Arginin gegen Glutamin) als molekulargenetische Ursache der Thiel-Behnke-Dystrophie beschrieben [Dighiero et al. 2000; El Ashry et al. 2005].

- *CHST6-Gen*

Das CHST6-Gen liegt auf dem langen Arm des Chromosoms 16 (16q22) und besteht aus drei Exons. Die kodierende Sequenz befindet sich im Exon 3. Mutationen in diesem Gen führen zur autosomal rezessiv vererbten makulären Hornhautdystrophie [Akama et al. 2000]. Das Genprodukt ist die korneale N-Acetylglukosamin-6-O-Sulfotransferase, ein aus 395 Aminosäuren bestehendes Protein. Dieses Enzym sulfatiert unsulfatierte Keratanketten am Lumican. Beim Lumican handelt es sich um ein Keratansulfat-enthaltendes Proteoglykan, welches sich im Hornhautstroma befindet. Es interagiert mit den Kollagenfibrillen, indem es ihre kritische Größe und Struktur aufrecht erhält. Desweiteren beeinflusst es über die Hydratation der Hornhaut ihre Transparenz [Cornet et al. 1994; Funderburgh et al. 1986; Scott 1992].

Bei Patienten mit makulärer Hornhautdystrophie verändern die nur noch gering löslichen unsulfatierten Keratan-Ketten des Lumicans das kollagene Maschenwerk und reduzieren die Hornhauttransparenz [Akama et al. 2000; Cornet et al. 1994; Funderburgh et al. 1986; Scott 1992].

Bisher sind eine Vielzahl verschiedener Missense-Mutationen und eine geringere Anzahl an Nonsense- oder Frameshift-Mutationen als molekulargenetische Ursache der makulären Hornhautdystrophie Typ 1 und Rearrangements in der upstream-Region des CHST6-Gens als molekulargenetische Ursache der makulären Hornhautdystrophie Typ 2 beschrieben worden. Häufiger fanden sich Missense-Mutationen mit einem Aminosäureaustausch im Codon 200 (Aminosäureaustausch Leucin gegen Arginin) und mit einem Aminosäureaustausch im Codon 211 (Aminosäureaustausch Arginin gegen Glycin oder Arginin gegen Tryptophan). Eine den BIGH3-gekoppelten Hornhautdystrophien vergleichbare Genotyp-Phänotyp-Korrelation konnte bisher, wohl auch wegen der Seltenheit des Krankheitsbildes und der Vielzahl an Mutationen, nicht festgestellt werden [Abbruzzese et al. 2004; Aldave et al. 2004; El Ashry et al. 2002; El Ashry et al. 2005; Ha et al. 2003; Iida-Hasegawa et al. 2003; Niel et al. 2003; Sultana et al. 2003; Warren et al. 2003].

Es ist jedoch in Einzelfällen beschrieben, dass Nonsense- und frameshift-Mutationen zu einem schwereren Krankheitsverlauf führen [El Ashry et al. 2005].

1. 3. 2 Ektatische Hornhauterkrankungen

Seit Einführung der computergesteuerten Videokeratographie ist die Diagnostik ektatischer Hornhauterkrankungen deutlich vereinfacht worden. In erster Linie erfolgt heute die Einschätzung des Befundes durch die Beurteilung der farbkodierten Darstellungen von Sagittalradien.

Obwohl dadurch die Einordnung individueller Befunde in vielen Fällen möglich ist, eignen sich diese farbkodierten Aufnahmen nicht zur statistischen Einschätzung verschiedener Gruppen von Erkrankungen. Desweiteren kann, insbesondere bei Frühformen von Hornhautektasien, wie zum Beispiel der pelluzidalen marginalen Hornhautdegeneration (PMCD) oder dem Keratokonus, die sichere Diagnosestellung und diagnostische Zuordnung allein auf der Basis der farbcodierten Darstellungen erhebliche Schwierigkeiten bereiten. Aus diesem Grund sind Parameter entwickelt worden, welche eine statistische Aussage und eine frühe Diagnostik bei unterschiedlichen Hornhautpathologien ermöglichen [Bürki 2003; Keller und van Saarloos 1997; Oshika et al. 1998; Rabinowitz und Rasheed 1999; Rao et al. 2000]. Neben verschiedenen Indizes, die je nach verwendetem Videokeratographen variieren können, bieten sich die Werte der Fourier-Analyse, die Zernike-Polynome der Wellenfront-Analyse und die Exzentrizität als Maß der Abweichung der Hornhautperipherie vom Zentralradius als überschaubare und meistverfügbare Parameter an [Auffarth et al. 2000; Barbero et al. 2002; Baron 1991; Hjortdal et al. 1995; Keller und van Saarloos 1997; Maeda et al. 2002; Mandell et al. 1996].

Verschiedene Veröffentlichungen beschreiben die pathologischen Abweichungen, entweder der Zernike-Polynome oder der Parameter der Fourier-Analyse, beim Keratokonus [Barbero et al. 2002; Bürki 2003; Maeda et al. 2002; Oshika et al. 2002]. Bis heute fehlen sowohl die intraindividuellen Vergleiche von Wellenfront-Parametern und Parametern der Fourier-Analyse unter den gleichen Meßbedingungen als auch die verschiedenen Parameter bei Patienten mit PMCD.

1. 4 Therapie

1. 4. 1 Chirurgische Möglichkeiten

- *Keratoplastik*

Die erste erfolgreiche Hornhautübertragung wurde vor 100 Jahren von Konrad Zirm in Olmütz durchgeführt [Zirm 1906]. Seitdem ist die Rate der erfolgreich durchgeführten Keratoplastiken durch das bessere Verständnis der Hornhautanatomie, –physiologie und -immunologie, durch die Möglichkeit der Transplantataufbereitung und –konservierung in Hornhautbanken, durch die Entwicklung mikrochirurgischer Techniken und entzündungshemmender und immunsupprimierender Medikamente auf über 90% angestiegen [Price et al. 1993]. Die Hornhaut ist heute das am häufigsten transplantierte Gewebe beim Menschen [Eye bank association of America 1996]. Als Indikation einer perforierenden Keratoplastik wird in 10-30% eine ektatische Hornhauterkrankung (am häufigsten Keratokonus) und in 5 bis 20% eine Hornhautdystrophie (am häufigsten Hornhautendotheldystrophie Typ Fuchs) angegeben. Ungefähr die Hälfte aller perforierenden Keratoplastiken wird demzufolge aufgrund einer ektatischen oder dystrophischen Hornhauterkrankungen durchgeführt [Hyman et al. 1992; Mamalis et al. 1992; The Australian Corneal Graft Registry 1993; Sharif und Casey 1993].

In den letzten 15 Jahren kam es, zum einen durch die Entwicklung des Excimer-Lasers, zum anderen durch neue molekulargenetische Ergebnisse in Zusammenhang mit der Ursache und Pathogenese der hereditären Hornhautdystrophien, zu einschneidenden Veränderungen in der Behandlung hereditärer epithelialer und stromaler Hornhautdystrophien.

- *Phototherapeutische Keratektomie mit dem 193-nm-Excimer-Laser (PTK)*

Der Excimer-Laser steht seit ungefähr 15 Jahren für die Behandlung verschiedener Hornhauterkrankungen zur Verfügung. Die PTK kann für drei Gruppen von Symptomen eingesetzt werden:

- PTK bei rezidivierenden Hornhauterosionen
- PTK bei epithelialen und oberflächlich stromalen Trübungen
- PTK zur Behandlung einer irregulären Hornhautoberfläche, welche einen irregulären Astigmatismus verursacht.

Durch die Behandlung von Hornhautdystrophien mit PTK wird häufig mehr als eins der oben genannten Symptome gleichzeitig behandelt. Hauptziel der PTK ist sowohl die Visusverbesserung, als auch die Verhinderung der rezidivierenden schmerzhaften Hornhauterosionen. Das ultraviolette Licht mit einer Wellenlänge von 193 nm separiert und teilt bei einer PTK die Moleküle in der Hornhaut, wobei durch jeden Puls ca. 0,25 µm des

Hornhautgewebes abgetragen werden [Campos et al. 1993; Fagerholm 2003; Foerster et al. 1997; Gartry et al. 1991; Rapuano 1997; Talamo et al. 1992]. Die PTK wird insbesondere bei Patienten mit BIGH3-gekoppelten Hornhautdystrophien sehr erfolgreich durchgeführt. Zum einen können die in der ersten Lebensdekade auftretenden rezidivierenden Hornhauterosionen gut behandelt werden, zum anderen kommt es bei vielen Patienten durch die Abtragung der oberflächlichen Trübungen zu einem Visusanstieg. Verschiedene Autoren berichteten über die erfolgreiche Durchführung von PTK's bei Patienten mit gittrigen und granulären Hornhautdystrophien.

Besonders gute Ergebnisse liegen in großer Zahl bei Patienten mit einer granulären Hornhautdystrophie Typ I, Groenouw, vor. Die Trübungen liegen meist oberflächlich genug, und die Patienten haben einen zusätzlichen Gewinn durch die Behandlung der rezidivierenden Hornhauterosionen. Es kommt jedoch bei den meisten Patienten innerhalb von 7-18 Monaten zu einem Rezidiv mit dichteren, konfluierenden granulären Trübungen [Dogru et al. 2001; Mclean et al. 1996; Nassaralla et al. 1996; Seitz et al. 2004].

Bei Patienten mit einer gittrigen Hornhautdystrophie liegen die Trübungen häufig zu tief im Stroma, um komplett entfernt zu werden. Bei den meisten Patienten kommt es dennoch zu einem erstaunlich guten Visusanstieg und, im Vergleich zur granulären Dystrophie, zu einem deutlich späteren Rezidiv. Als weitere Komplikation wurde eine verzögerte Epithelialisierung der Hornhaut beschrieben [Das et al. 2005; Dinh et al. 1999; Nassaralla et al. 1996; Stewart et al. 2002; Seitz et al. 2004; Seitz et al. 2005].

Über die Ergebnisse einer PTK bei granulärer Hornhautdystrophie Typ II, Avellino, liegen nur wenige Ergebnisse vor. Alle Autoren beschreiben einen guten Visusanstieg und, im Vergleich zur granulären Hornhautdystrophie Typ I, Groenouw, eine deutlich verzögerte Rezidivrate mit einem rezidivfreien Intervall von 9,5 bis 38,4 Monaten [Inoue et al. 2001, Inoue et al. 2002].

Bei der Reis-Bücklers-Dystrophie konnten mit der PTK durch die Behandlung der Hornhauterosionen und durch die Behandlung der Trübungen, die für eine Sehverschlechterung verantwortlich sind, bisher gute Erfolge erzielt werden. Die Rezidivrate ist jedoch relativ hoch mit einem Wiederauftreten der Trübungen nach ungefähr 12 Monaten [Dinh et al. 1999; Lawless et al. 1993; McDonnell et al. 1992; Rogers et al. 1993].

Für die Behandlung der wabenförmigen Hornhautdystrophie Thiel-Behnke mit PTK liegen bisher lediglich die Behandlungsergebnisse für 8 Augen von 4 Patienten aus 2 Studien vor. Beide Arbeitsgruppen konnten gute funktionelle Ergebnisse erzielen, wobei es jedoch relativ rasch zu einem Rezidiv der Hornhautdystrophie kommen kann [Amm 1999; Sorour et al. 2005].

Bei den meisten Berichten zur PTK bei epithelialen Hornhautdystrophien beruht die Diagnosefindung allein auf dem klinischen Erscheinungsbild der Erkrankung. Der

entscheidende diagnostische Nachteil bei der PTK ist, dass kein Hornhautscheibchen zur histopathologischen Untersuchung gewonnen werden kann. Diese diagnostische Möglichkeit bleibt durch die Einführung des Excimer-Lasers in die Therapie von Hornhautdystrophien zunehmend verschlossen.

Bei Patienten mit makulärer Hornhautdystrophie können sowohl die rezidivierenden Erosionen als auch der Sehschärfenverlust, zum einen durch die irreguläre Hornhautoberfläche, zum anderen durch die oberflächlichen Hornhauttrübungen, einer PTK zugeführt werden. Da die Trübungen in der Regel das gesamte Hornhautstroma und auch das Endothel betreffen, scheint der Effekt der PTK jedoch fragwürdig. Zum anderen werden Rezidive nach PTK bei makulärer Hornhautdystrophie deutlich häufiger als bei anderen Hornhautdystrophieformen gesehen [Fagerholm 2003]. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung liegen bei der makulären Hornhautdystrophie bisher nur wenige Ergebnisse zur Behandlung mit dem Excimer-Laser vor [Fagerholm 2003; Hafner et al. 2005; Wagoner et al. 1999]. Bei allen diesen Berichten gibt es keine molekulargenetischen Untersuchungen zur Diagnosesicherung und genotypischen Einordnung der Patienten.

- *Chirurgische Behandlungsmöglichkeiten beim Keratokonus*

Zu den chirurgischen Möglichkeiten der Behandlung eines Keratokonus zählen die perforierende Keratoplastik, die tief lamelläre Keratoplastik, die Epikeratophakie, sowie die Verwendung von Intacs und kornealen Ringen und Ringsegmenten [Hellstedt et al. 2005; Levinger et al. 2005; Spitznas et al. 2002; Watson et al. 2004].

Als neue Möglichkeit bietet sich die biochemische Vernetzung der Kollagenfibrillen durch die Verwendung von Riboflavin A und nachfolgende Bestrahlung der Hornhaut mit UVA-Licht an. Dabei kommt es zu einer Vernetzung und Versteifung der Kollagenfibrillen und damit zu einer Stabilisierung des Keratokonus mit einer Verhinderung der Progression [Wollensak et al. 2003].

- *Chirurgische Behandlungsmöglichkeiten bei pelluzidaler marginaler Hornhautdegeneration*

Als chirurgische Maßnahmen stehen intrastromale korneale Ringe und eine große Bandbreite verschiedener Arten der Hornhautübertragung zur Verfügung. Dazu zählen große exzentrische Keratoplastiken, Thermokauterisationen, perforierende Keratoplastiken, denen lamelläre Keratoplastiken vorausgehen, Epikeratoplastiken, Keilexzisionen der Hornhaut sowie hufeisenförmige lamelläre und perforierende Keratoplastiken. Eine weitere Möglichkeit ist die Verwendung von Intacs oder intrakornealen Ringen oder Ringsegmenten [Biswas et al. 2000; Fronterre und Portesani 1991; Mularoni et al. 2005; Varley et al 1990].

Keine dieser chirurgischen Maßnahmen bietet jedoch eine sichere und in den meisten Fällen befriedigende Verbesserung der Sehschärfe, so daß die Kontaktlinsenanpassung nach wie vor die Methode der Wahl ist.

- *Chirurgische Maßnahmen zur Korrektur eines irregulären Astigmatismus nach perforierender Keratoplastik*

Der postoperative Astigmatismus ist der Hauptgrund für ungenügende Visusergebnisse bei Patienten nach perforierender Keratoplastik. Die Anzahl der Augen mit einem Astigmatismus $\leq 3D$ 2 Jahre nach Transplantation liegt zwischen 27% und 34% in Abhängigkeit von der Grunderkrankung [Claesson et al. 2002; Szczotka et al. 2003]. Um einen Visusanstieg und damit die Binokularität zu erreichen, muß der hohe postoperative Astigmatismus suffizient korrigiert werden.

Eine Anzahl chirurgischer Maßnahmen stehen dabei zur Verfügung.

Bereits vor ca. 40 Jahren wurden erste Möglichkeiten zur Behebung eines hohen postoperativen Astigmatismus beschrieben [Krachmer 1980; Troutman 1977]. Die Nahtjustierung oder die frühe Entfernung einer Naht sind eine erste Möglichkeit, um den Astigmatismus zu reduzieren [McNeill und Wessels 1989; Hovding 1994; Musch et al. 1988; Shimazaki et al. 1998; Touzeau et al. 2001]. Liegt ein regulärer Astigmatismus mit einer klar definierten steilen Achse vor, können periphere Inzisionen den Astigmatismus reduzieren. Aufgrund der nicht ausreichenden Vorhersagbarkeit resultiert bei diesem Verfahren jedoch häufig eine Unterkorrektur [Krachmer 1980; Jain et al. 2002; Lindstrom 1990; Seiler 2000]. Das sphärische Äquivalent sollte nicht größer als 1,5D sein, da die Inzisionen eine Abflachung der Hornhaut und damit eine Hyperopisierung bewirken [Seiler 2000]. Die Korrektur der übrigbleibenden sphärischen Refraktion kann dann schwierig sein. Die entscheidenden Kriterien für den Erfolg sind die Anzahl der Inzisionen, die Inzisionslänge und -tiefe, sowie Alter und Geschlecht des Patienten [Price et al. 1995].

Bisher sind eine Vielzahl an Möglichkeiten zur Korrektur eines postoperativen Astigmatismus mit dem Excimer-Laser beschrieben worden [Amm et al. 1996; Campos et al. 1992; McDonnell et al. 1991; Spigelman et al. 1994]. Bei einem myopen Astigmatismus von bis zu 6D kann eine Laser *in situ* Keratomileusis in 2 Schritten durchgeführt werden [Alio et al. 2004; Buzard et al. 2004; Forseto et al. 1999; Hardten et al. 2004; Malecha et al. 2002]. Obwohl die Therapie auch höherer Werte ($>6D$) prinzipiell möglich ist, kommt es bei diesen Patienten jedoch häufig zu einer Regression und einem Sehschärfenverlust von mehreren Zeilen [Buzard et al. 2004].

Bei höheren Astigmatismen von mehr als 8D und im Fall einer bestehenden Linsentrübung ist die Implantation einer torischen Hinterkammerlinse via clear-cornea-Schnitt in der steilen Achse empfehlenswert [Amm und Halberstadt 2002; Gerten et al. 2001; Nuijts et al. 2004].

Steht die irreguläre Hornhautoberfläche im Vordergrund, empfiehlt sich eine Glättung mit dem Excimer-Laser unter Verwendung glättender Substanzen [Alio et al. 2001; Gibraltar et al. 1994]. Komplikationen, wie z. B. ein Rest-Astigmatismus, das Auftreten feiner oberflächlicher Hornhautnarben oder eine Gefäßeinsprossung und eine Regression nach Korrektur von mehr als 3D sind nach der Behandlung mit dem Excimer-Laser häufiger beschrieben [Amm et al. 1996; Epstein und Robin 1994; Hersh et al. 1993; Lam et al. 1998]. Nur etwa 50% der Augen können erfolgreich mit dem Excimer-Laser behandelt werden [Amm et al. 1996].

Alle diese chirurgischen Maßnahmen, mit Ausnahme der Nahtentfernung und –justierung, sollten frühestens 3 Monate nach Nahtentfernung durchgeführt werden, und der Erfolg hängt in entscheidendem Maße von stabilen Bedingungen ab [Lam et al. 1998].

1. 4. 2 Nichtchirurgische Therapiemöglichkeiten

Als nichtchirurgische Möglichkeit zur optischen Rehabilitation bei hohem oder irregulärem Astigmatismus stehen Kontaktlinsen zur Verfügung.

Kontaktlinsen können entweder primär zur visuellen Rehabilitation bei irregulärer Hornhautoberfläche oder sekundär zur visuellen Rehabilitation nach perforierender Keratoplastik bei irregulärer Hornhautoberfläche eingesetzt werden. Innerhalb der verschiedenen Arten von Kontaktlinsen werden für die oben genannten Fälle in der Regel feste gasdurchlässige Kontaktlinsen ausgewählt, weil dieser Linsentyp einen hohen regulären oder irregulären Astigmatismus gut korrigieren kann, eine hohe Sauerstoffdurchlässigkeit aufweist und, im Vergleich zu Kontaktlinsen aus weichen Materialien, ein deutlich geringeres Risiko für eine schwere Hornhautinfektion oder eine Hornhautvaskularisation aufweist [Chan et al. 1996; Cheng et al. 1999; Dart et al. 1991]. Aufgrund der besonderen Hornhautsituationen bei Patienten mit ektatischen Hornhauterkrankungen oder nach perforierender Keratoplastik kommen in der Regel nur Kontaktlinsen mit speziellem Rückflächendesign für die Anpassung in Frage.

- Kontaktlinsenanpassung bei Keratokonus

Für Patienten mit Keratokonus steht bei fortgeschrittener Erkrankung ein spezielles Rückflächendesign zur Verfügung. Wählt man eine Flachanpassung mittels einer asphärischen oder dreikurvigen Kontaktlinse, so führt diese durch die Abflachung des Apex zu einem deutlich besseren Visus, wobei die Ausbildung von Hornhautfalten und Hornhautnarben in Kauf genommen werden muß. Hier ist jedoch nicht mit einer Keratokonusprogredienz zu rechnen. Wählt man eine Apex-überbrückende Anpassung

mittels eines Keratokonusdesigns, ist neben einem schlechteren Visus mit einer Zunahme der Hornhautradialen und demzufolge mit einer Progression des Keratokonus zu rechnen. Aus diesem Grund wird heute als Mittelweg ein „three point touch“ mit nahezu freiem Apex, einer mittelperipheren Auflage für den Halt der Kontaktlinse und einem freien Kontaktlinsenrand empfohlen, um alle oben genannten Risiken soweit wie möglich zu minimieren [Baron 1991; Leung 1999; McMonnies 2005].

- *Kontaktlinsenanpassung bei pelluzidaler marginaler Hornhautdegeneration*

Wegen des inversen Astigmatismus und der häufig tieferen Lage der Protrusionszone ist die Anpassung von Kontaktlinsen meist schwieriger als beim Keratokonus. Publikationen zur Kontaktlinsenanpassung bei PMCD sind selten [Kompella et al. 2002; Raizada et al. 2003]. Lediglich in einer Fallvorstellung ist die Verwendung eines speziellen Rückflächendesigns (hier: reverse Geometrie) beschrieben [Liu et al. 2005].

- *Kontaktlinsenanpassung nach perforierender Keratoplastik*

Die Hornhautvorderfläche verändert nach perforierender Keratoplastik insbesondere in der Übergangszone von Wirtshornhaut und Transplantat in entscheidendem Maß ihre Form. Durch diese problematische Form der Hornhautvorderfläche nach perforierender Keratoplastik ist es sehr schwierig, einen optimalen Kontaktlinsensitz mit gutem Visusanstieg und Kontaktlinsentoleranz zu erreichen [Szczołka und Lindsay. 2003; Lim et al. 2000; Smiddy et al. 1992; Wietharn und Driebe 2004].

1.5 Zielstellungen

Ziel dieser Arbeit ist es, neue Möglichkeiten in der Diagnostik und Therapie bei Patienten mit dystrophischen und degenerativen Hornhautrekrankungen aufzufinden.

Hornhautdystrophien

Bei den dystrophischen Hornhautrekrankungen beruhte die Diagnosefindung bisher auf dem klinischen Bild und, sofern vorhanden, auf der histopathologischen Beurteilung des Hornhautscheibchens. In dieser Arbeit untersuchen wir die Möglichkeiten der molekulargenetischen Diagnostik bei Patienten mit Hornhautdystrophien. Neben der Darstellung des Mutationsspektrums bei deutschen Patienten soll die Frage der Genotyp-Phänotyp-Korrelation sowohl bei epithelialen als auch bei makulären Hornhautdystrophien genauer erläutert werden.

Aufbauend auf diesen diagnostischen Ergebnissen ist es unser Ziel, die funktionellen Ergebnisse und die Komplikationen nach Phototherapeutischer Keratektomie in Abhängigkeit vom Genotyp zu untersuchen.

Hornhautektasien

Bisher erfolgte die Diagnostik von Patienten mit Hornhautektasien, und hier insbesondere der pelluzidalen marginalen Hornhautdegeneration, allein aufgrund des klinischen Bildes und anhand der farbkodierten Abbildungen der Sagittalradien nach Hornhauttopographie. Ziel unserer Arbeit ist es, quantitative Parameter zu evaluieren, die eine sichere Diagnose und Differentialdiagnose und eine statistische quantitative Darstellung bei Hornhautektasien möglich machen.

Ein wesentlicher Bestandteil der visuellen Rehabilitation von Patienten mit Hornhautektasien ist die Anpassung von Kontaktlinsen zum Ausgleich der irregulären Hornhautoberfläche. Dazu liegen bisher lediglich Einzelfalldarstellungen vor. Wir möchten die Frage klären, mit welchem speziellen Kontaktlinsendesign eine optimale Kontaktlinsenversorgung der Patienten mit pelluzidaler marginaler Hornhautdegeneration in Abhängigkeit von den gewonnenen quantitativen Parametern möglich ist.

Zustand nach perforierender Keratoplastik

Zu den häufigsten Erkrankungsgruppen, die eine perforierende Keratoplastik notwendig machen, zählen die Hornhautektasien (am häufigsten Keratokonus) und die Hornhautdystrophien (am häufigsten Fuchssche Hornhautendotheldystrophie). Ein postoperativ hoher oder irregulärer Astigmatismus kann in Folge zu einer eingeschränkten Visusentwicklung führen. Ziel dieser Arbeit ist es, die Möglichkeiten der visuellen

Rehabilitation von Patienten nach perforierender Keratoplastik zu untersuchen. Dazu werden Kontaktlinsen mit speziellem Rückflächendesign in Abhängigkeit von gewonnenen quantitativen Parametern angepasst. Es soll die Frage geklärt werden, welche Kontaktlinse in welcher Hornhautsituation sinnvoll ist. Desweiteren möchten wir die Visusentwicklung, den Tragekomfort und die Risiken dieser Kontaktlinsenanpassung darstellen.

2 Patienten und Methoden

2.1 Hornhautdystrophien

2.1.1 Patienten mit BIGH3-gekoppelten Hornhautdystrophien

Wir untersuchten insgesamt 36 Patienten, 28 Mitglieder von 13 Familien und 8 Einzelpersonen ohne bekannte Familiengeschichte mit dem klinischen Bild einer hereditären epithelialen Hornhautdystrophie. Bei allen Familien zeigten die Stammbäume ein autosomal-dominantes Vererbungsmuster.

Dabei handelte es sich bei 6 Patienten um das klinische Bild einer gittrigen Hornhautdystrophie Typ I, Biber-Haab-Dimmer. Bei 15 Patienten zeigte sich eine granuläre Dystrophie Typ I, Groenouw. Bei 7 Patienten diagnostizierten wir klinisch eine granuläre Dystrophie Typ II, Avellino und bei 5 Patienten eine wabenförmige Dystrophie Thiel-Behnke. Bei 3 Patienten gelang aufgrund des klinischen Bildes keine ausreichende Zuordnung zu einer der Untergruppen einer hereditären Hornhautdystrophie.

- *Gittrige Hornhautdystrophie Typ I, Biber-Haab-Dimmer*

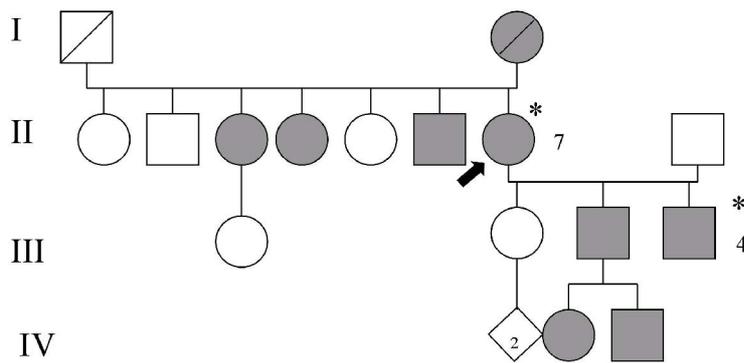
Es wurden 6 betroffene Familienmitglieder von 3 Familien mit dem klinischen Bild einer gittrigen Hornhautdystrophie Typ I (Biber-Haab-Dimmer) untersucht. Die Stammbäume der Familien sind in Abbildung 1 dargestellt. Alle Familien sind deutscher Herkunft.

Die molekulargenetische Untersuchung erfolgte bei den Patienten II/7 und III/4 der Familie A1 (Abb. 1a) und bei den Patienten III/2, IV/1 und IV/2, bei dem nicht betroffenen Familienmitglied III/1 der Familie A/2 (Abb. 1b), sowie bei der Patientin II/2 der Familie A3 (Abb. 1c).

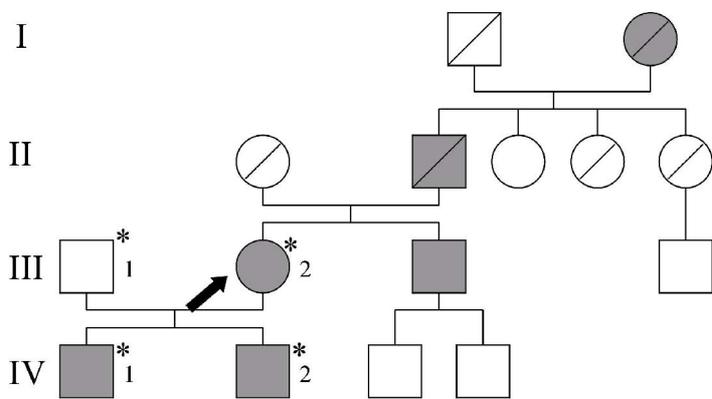
Die histopathologische Untersuchung des Hornhautscheibchens nach perforierender Keratoplastik wurde bei der Patientin II/7 der Familie A1 und bei den Patienten IV/1 und IV/2 der Familie A2 durchgeführt.

Klinisch fanden sich bei allen Patienten beidseits symmetrisch feine gitterartige subepitheliale Einlagerungen, die zentral zum Teil in eine dichte grau-weiße Trübung des gesamten vorderen Hornhautstromas übergingen (Abb. 2a bis d).

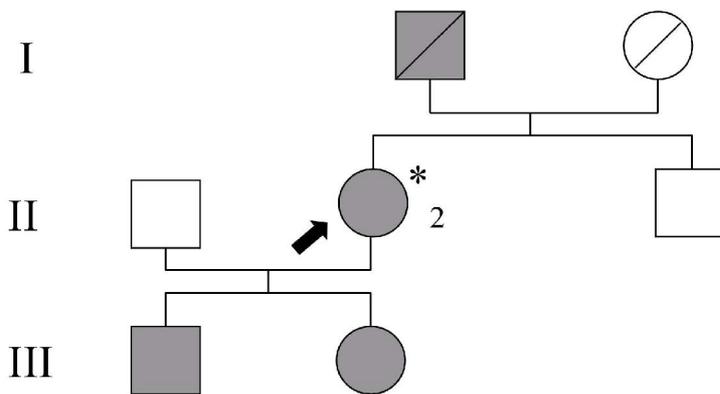
Alle Patienten litten in der ersten und zweiten Lebensdekade unter rezidivierenden Hornhauterosionen mit zunehmender Sehverschlechterung und geringer Blendung.



1a



1b



1c

Abbildung 1

Stammbäume der Familien mit gittriger Hornhautdystrophie Typ I, Biber-Haab-Dimmer

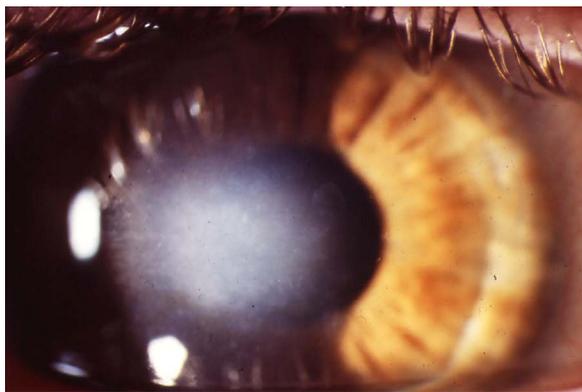
1a Familie A1

1b Familie A2

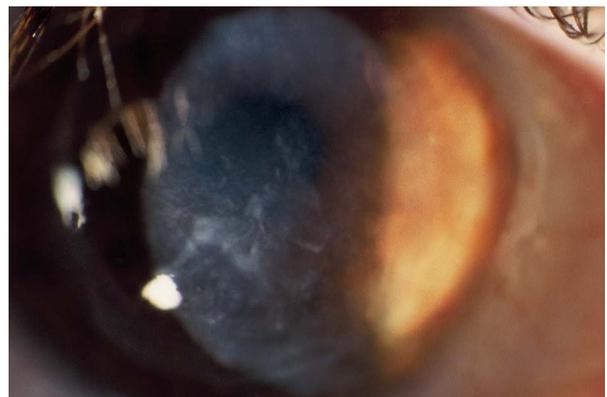
1c Familie A3

□ = männlich ○ = weiblich

Der Indexpatient ist jeweils mit einem Pfeil markiert. Die betroffenen Familienmitglieder sind schraffiert. Die untersuchten Familienmitglieder wurden mit einem * gekennzeichnet. Die verstorbenen Familienmitglieder sind durchgestrichen.



2a



2b



2c



2d

Abbildung 2

Spaltlampenbilder der Familien mit gittriger Hornhautdystrophie Typ I, Biber-Haab-Dimmer

- 2a** Patient A2 IV/1 Fortgeschrittene nahezu vollständige homogene Hornhauttrübung mit irregulär angeordneten weißen linearen Ablagerungen in der mittleren Peripherie
- 2b** Patient A1 III/4 Beginnende Rezidivtrübung auf einem Transplantat
- 2c** Patient A1 II/71 fortgeschrittene Rezidivtrübung auf einem Transplantat (rechtes Auge)
- 2d** Patient A1 II/71 fortgeschrittene Rezidivtrübung auf einem Transplantat (linkes Auge)

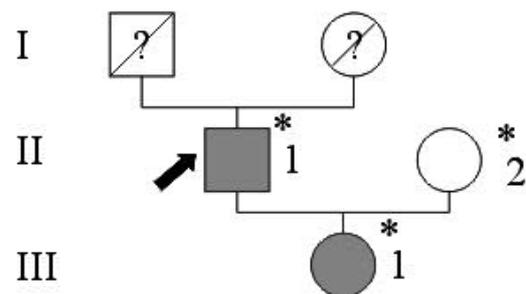
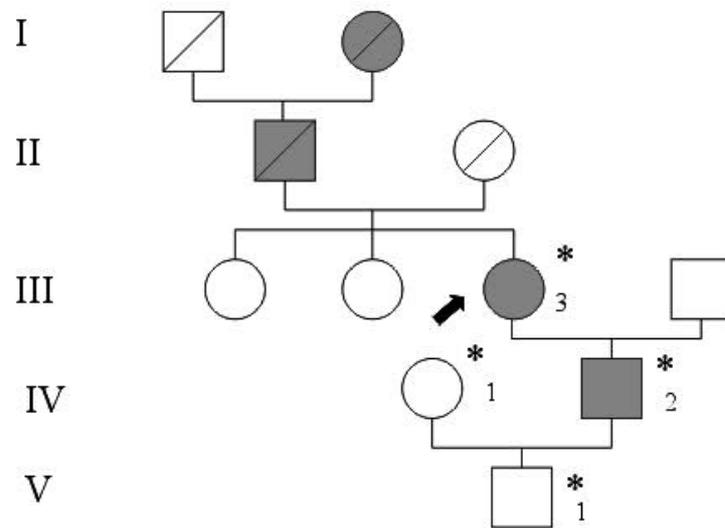
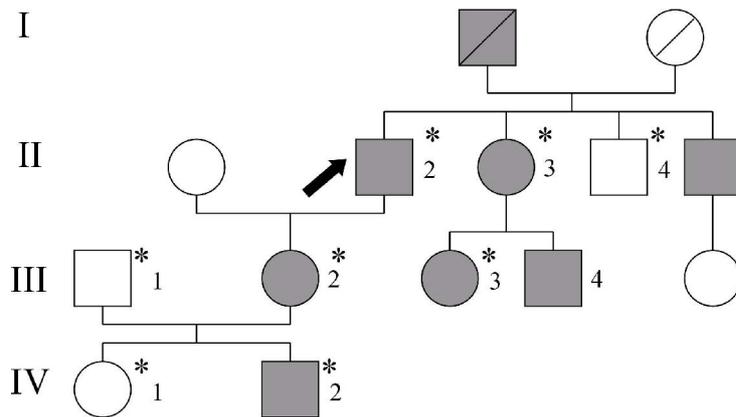
- Granuläre Hornhautdystrophie Typ I, Groenouw

Wir schlossen 12 Patienten von 5 Familien und 3 Einzelpersonen B6 bis B8 in unsere Studie mit ein. Die Stammbäume der Familien sind in Abbildung 3 dargestellt.

Wir führten eine molekulargenetische Untersuchung bei den Patienten II/2, II/3, III/2, III/3 und IV/2 und den nichtbetroffenen Familienmitgliedern II/4, III/1 und IV/1 der Familie B1 (Abb. 3a), bei den Patienten III/3 und IV/2 und den nichtbetroffenen Familienmitgliedern IV/1 und V/1 der Familie B2 (Abb. 3b), bei den Patienten II/ 1 und III/1 der Familie B3 (Abb. 3c), bei dem Patienten II2 und dem nichtbetroffenen Familienmitglied III/1 der Familie B4 (Abb. 3d), beiden Patienten II/2 und III/1 der Familie B5 (Abb. 3e) und bei den Einzelpersonen B6, B7 und B8 durch. Die histopathologische Untersuchung nach perforierender Keratoplastik

erfolgte bei der Patientin II/3 der Familie B1, dem Patienten II/2 der Familie B5 und bei beiden Einzelpersonen B6 und B7.

Klinisch fanden sich bei allen Patienten beidseitige, zum Teil konfluierende granulaartige grauweiße Ablagerungen im vorderen, zentralen Hornhautstroma mit einer zunehmenden Blendungsempfindlichkeit, rezidivierenden Hornhauterosionen und einem moderaten Visusverlust (Abb. 4).



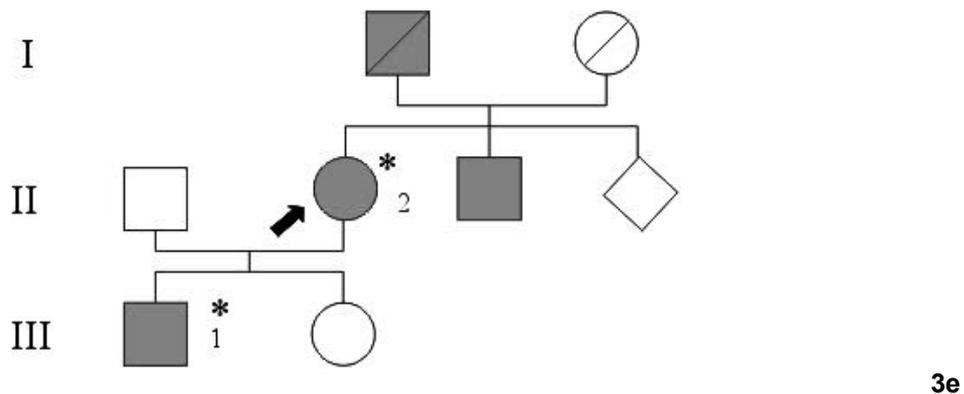
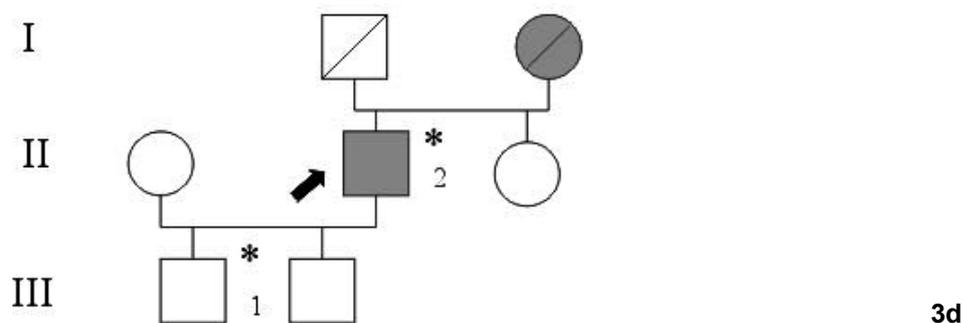


Abbildung 3

Stammbäume der Familien mit granulärer Hornhautdystrophie Typ I, Groenouw

3a Familie B1

3b Familie B2

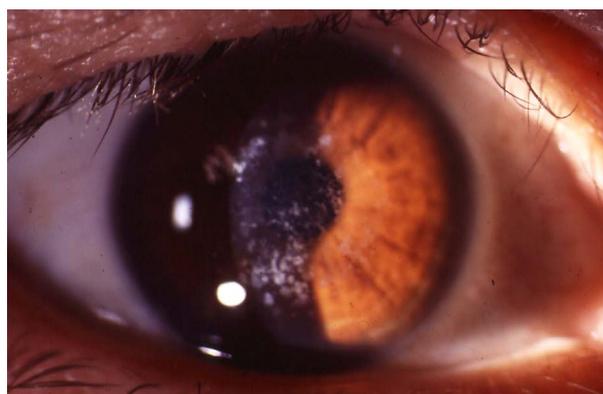
3c Familie B3

3d Familie B4

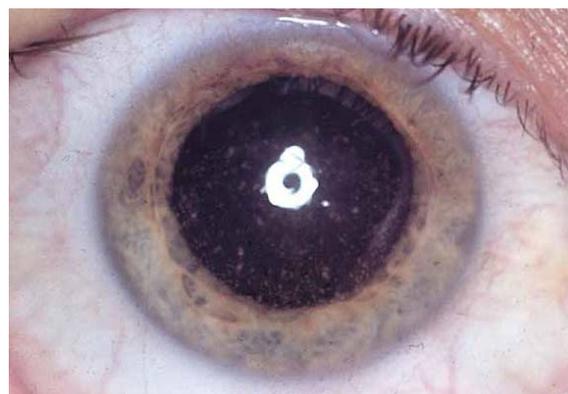
3e Familie B5

□ = männlich ○ = weiblich

Der Indexpatient ist jeweils mit einem Pfeil markiert. Die betroffenen Familienmitglieder sind schraffiert. Die untersuchten Familienmitglieder wurden mit einem * gekennzeichnet. Die verstorbenen Familienmitglieder sind durchgestrichen.



4a



4b



4c



4c

Abbildung 4

Spaltlampenbilder der Familien mit granulärer Hornhautdystrophie Typ I, Groenouw

- | | |
|----------------------------|---|
| 4a Patient B2 III/3 | Multiple grau-weiße granulaartige Ablagerungen im zentralen vorderen Hornhautstroma |
| 4b Patient B3 II/1 | Multiple grau-weiße granulaartige Ablagerungen im zentralen vorderen Hornhautstroma |
| 4c Patient B1 III/2 | |
| 4c Patient B4 II/2 | Rezidivtrübung in einem Transplantat |

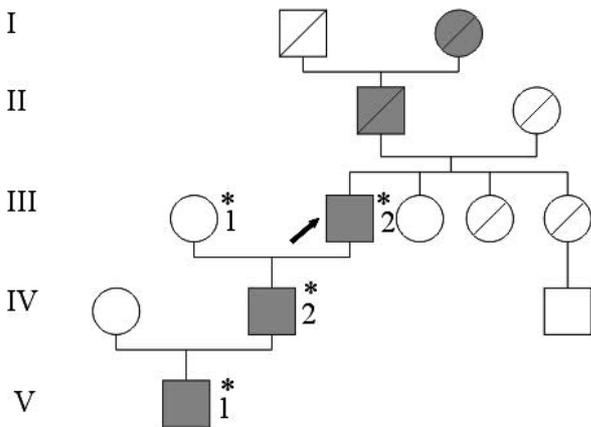
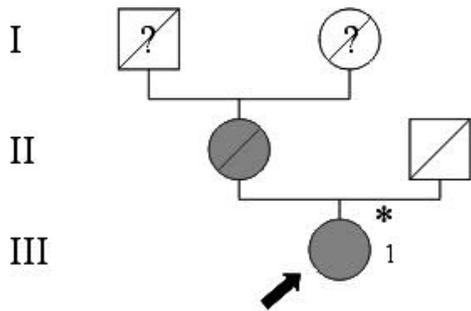
- *Granuläre Hornhautdystrophie Typ II, Avellino*

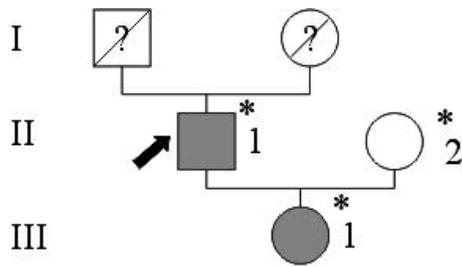
Wir untersuchten 6 Patienten von 3 Familien und 1 Einzelperson mit dem klinischen Bild einer granulären Hornhautdystrophie vom Typ Avellino. Die Stammbäume der Familien sind in Abbildung 5 dargestellt.

Die molekulargenetische Untersuchung erfolgte bei der Patientin III/1 der Familie C1 (Abb. 5a), bei den Patienten III/2, IV/2 und V/1 und dem nichtbetroffenen Familienmitglied III/1 der Familie C2 (Abb. 5b), bei den Patienten II/1 und III/1 der Familie C3 (Abb. 5c) und bei der Einzelperson C4.

Histopathologische Ergebnisse erhielten wir von dem Patienten III/2 der Familie C2 und dem Patienten C4.

An der Spaltlampe zeigten sich bei allen Patienten subepitheliale und im vorderen Hornhautstroma gelegene bröcklige, scheiben- und sternartige Trübungen unterschiedlicher Verteilung unter Aussparung des Limbus mit einem moderaten Visusverlust und geringer Blendungsempfindlichkeit (Abb. 6).





5c

Abbildung 5

Stammbäume der Familien mit granulärer Hornhautdystrophie Typ II, Avellino

Abb. 5a Familie C1

Abb. 5b Familie C2

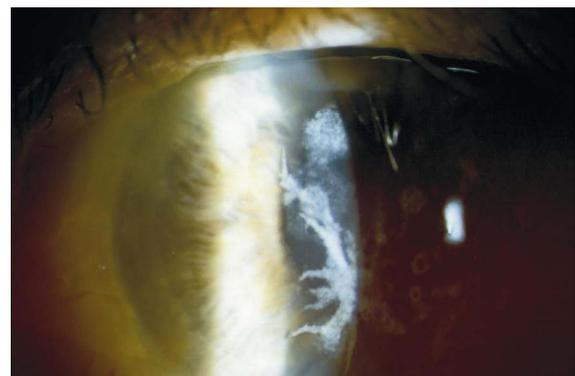
Abb. 5c Familie C3

□ = männlich ○ = weiblich

Der Indexpatient ist jeweils mit einem Pfeil markiert. Die betroffenen Familienmitglieder sind schraffiert. Die untersuchten Familienmitglieder wurden mit einem * gekennzeichnet. Die verstorbenen Familienmitglieder sind durchgestrichen.



6a



6b



6c



6d

Abbildung 6

Spaltlampenbilder der Familien mit granulärer Hornhautdystrophie Typ II, Avellino

6a Patient C2 III/2 Große sternartige und scheibenförmige Ablagerungen im zentralen vorderen

6b Patient C2 III/2 Hornhautstroma

6c Patient C3 II/1

6d Patient C3 II/1

- *Wabenförmige Hornhautdystrophie, Typ Thiel-Behnke*

Es wurden die Familienmitglieder II/2 und III/1 der Familie D1 (Abb. 7), sowie die Einzelpersonen D2, D3 und D4 untersucht. Von diesen Patienten lagen uns keine histopathologischen Untersuchungsergebnisse vor.

An der Spaltlampe fanden wir bei allen Patienten ein zentral gelegenes, subepitheliales, wabenförmiges und zum Teil wolkiges Trübungsmuster (Abb. 8). Die Patienten litten seit der ersten Lebensdekade unter rezidivierenden Hornhauterosionen.

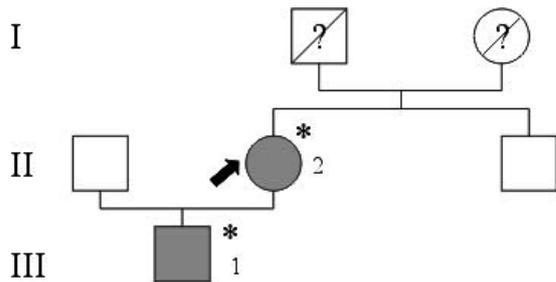


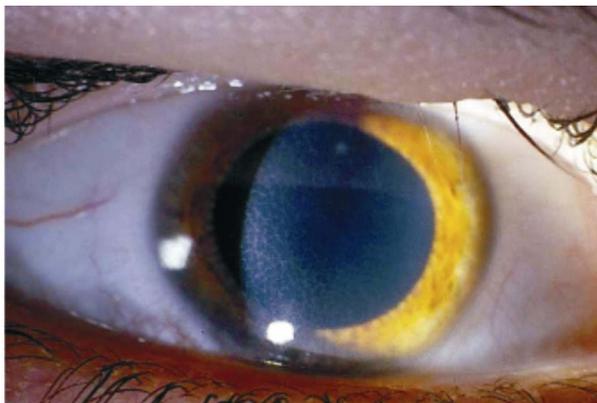
Abbildung 7

Stammbaum der Familie mit wabenförmiger Hornhautdystrophie Thiel-Behnke

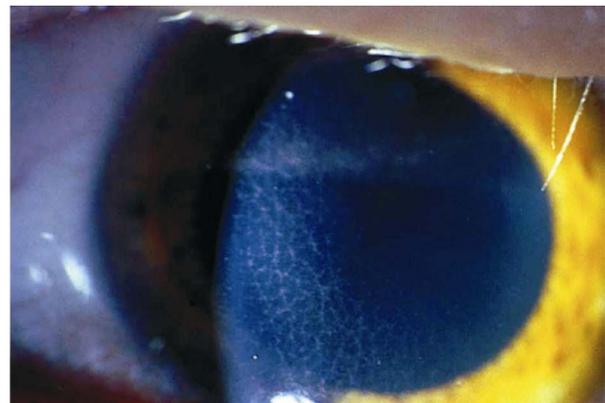
Familie D1

□ = männlich ○ = weiblich

Der Indexpatient ist jeweils mit einem Pfeil markiert. Die betroffenen Familienmitglieder sind schraffiert. Die untersuchten Familienmitglieder wurden mit einem * gekennzeichnet. Die verstorbenen Familienmitglieder sind durchgestrichen.



8a



8b

Abbildung 8

Spaltlampenbilder der Familie mit wabenförmiger Hornhautdystrophie Thiel-Behnke

8a Patient D1 II/2 Wabenförmiges oberflächlich stromal gelegenes Trübungsmuster

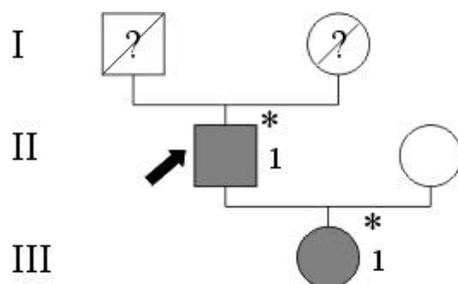
8b Patient D1 II/2

- Nicht zuordenbare Hornhautbefunde

Familie E1

Wir untersuchten die Familienmitglieder II/1 und III/1 der Familie E1 (Abb. 9). Es lagen uns von beiden Patienten histologische Schnittbilder vor.

Im klinischen Bild an der Spaltlampe fanden wir eine landkartenartige eher wolkige Trübung des vorderen und mittleren zentralen Hornhautstromas mit einzelnen dazwischenliegenden Granula (Abb. 10a und b). Bei Patient E1 II/1 fanden wir auf dem Transplantat eine landkartenartige Rezidivtrübung im Übergangsbereich von Transplantat auf die Wirtshornhaut (Abb. 10 d und e).

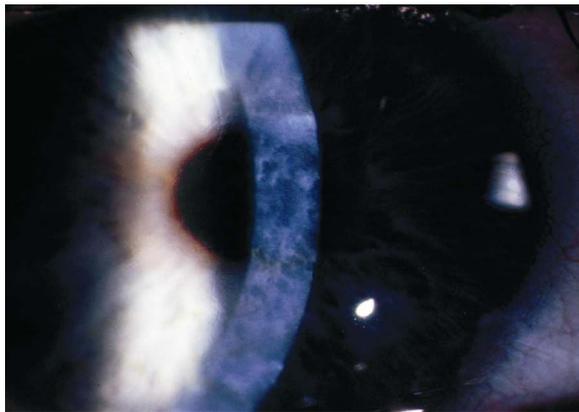
**Abbildung 9**

Stammbaum der Familie mit nicht zuordenbarer Form einer Hornhautdystrophie

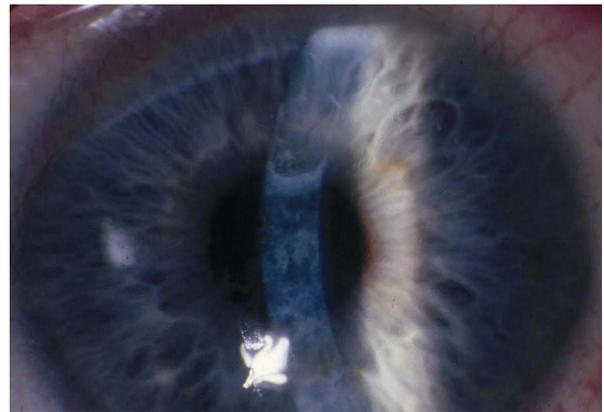
Familie E1

□ = männlich ○ = weiblich

Der Indexpatient ist jeweils mit einem Pfeil markiert. Die betroffenen Familienmitglieder sind schraffiert. Die untersuchten Familienmitglieder wurden mit einem * gekennzeichnet. Die verstorbenen Familienmitglieder sind durchgestrichen.



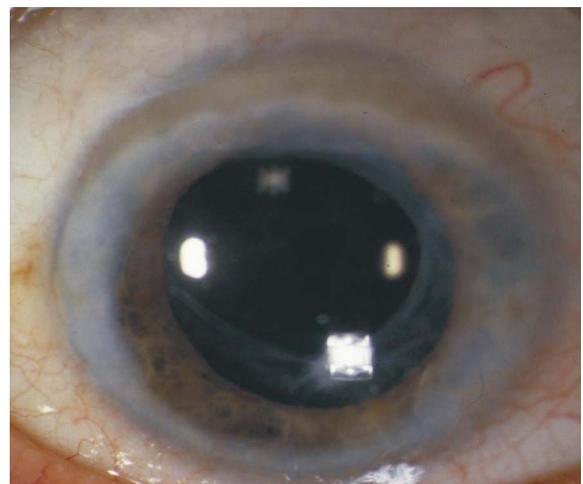
10a



10b



10c



10d

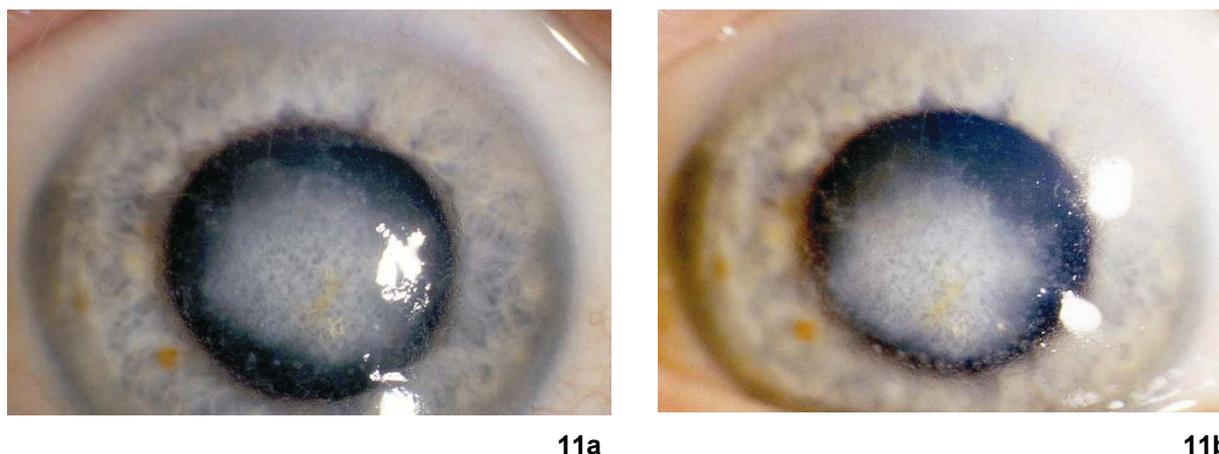
Abbildung 10*Spaltlampenbilder der Familie E1*

- 10a** Patient E1 III/1 landkartenartige eher wolkige Trübung des vorderen und mittleren zentralen
10b Patient E1 III/ Hornhautstromas mit einzelnen dazwischenliegenden Granula
10c Patient E1 II/1 Wirbelförmige Rezidivtrübung auf dem Hornhauttrans-plantat. Die Trübung
10d Patient E1 III/1 geht vom Transplantat-rand aus.

Patient E2

Bei der 56-jährigen Einzelperson E2 zeigte sich an der Spaltlampe beidseits eine zentral gelegene, das gesamte Hornhautstroma betreffende grau-weiße Trübung, die sich in der mittleren Peripherie gitterartig verdünnte (Abb. 11). Die Hornhautveränderungen hatten zu einem langsam progredienten Visusverlust ohne wesentliche Blendungsempfindlichkeit geführt. Eine Beteiligung anderer Familienmitglieder war ihm nicht bekannt, er selber war geschwister- und kinderlos.

Von diesem Patienten lagen die histopathologischen Untersuchungsergebnisse beider Hornhäute nach durchgeführter perforierender Keratoplastik vor.

**Abbildung 11***Spaltlampenbilder des Patienten E2*

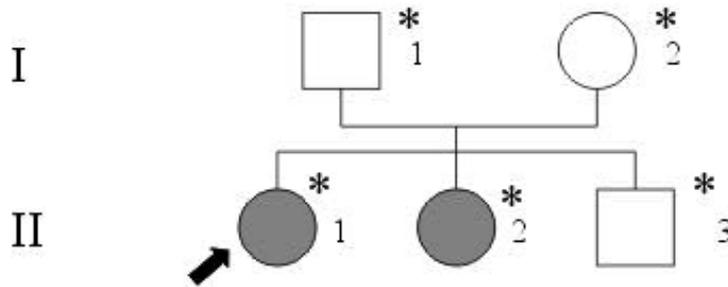
Unregelmäßige Hornhautoberfläche. Dichte zentrale grau-weiße Hornhauttrübung, welche gitterartig in die Peripherie ausläuft.

2. 1. 2 Patienten mit CHST6-gekoppelten Hornhautdystrophien

In dieser Gruppe untersuchten wir insgesamt 5 Patienten, 2 Mitglieder einer Familie und 3 Einzelpersonen. Die Diagnose wurde aufgrund des klinischen Bildes und, bei 2 Patienten, aufgrund der histopathologischen Untersuchung von Hornhautpräparaten, gestellt. Bei der untersuchten Familie wurde aufgrund des Vererbungsmodus ein autosomal-rezessiver Erbgang festgestellt. Die nichtbetroffenen Familienmitglieder der Familie wurden ebenfalls klinisch untersucht und in die molekulargenetischen Untersuchungen mit eingeschlossen.

Familie F1

Die Abbildung 12 zeigt den Stammbaum der Familie F1. Die Indexpatientin ist die älteste von 3 Geschwistern mit gesunden Eltern und Großeltern. Sowohl sie als auch ihre jüngere Schwester litten seit ihrem 1. Lebensjahrzehnt unter rezidivierenden Hornhauterosionen mit Photophobie. Im Hornhautstroma fand sich zu diesem Zeitpunkt eine feine oberflächliche hazeförmige zentrale Narbe. Bis zur zweiten Lebensdekade entwickelten sie multiple, unscharf begrenzte hauptsächlich oberflächliche, zum Teil aber auch tief im Hornhautstroma gelegene und den Limbus einbeziehende Trübungen mit einer progredienten Sehverschlechterung (Abb. 13). Sowohl ihr jüngerer Bruder als auch die Eltern zeigten bei der klinischen Untersuchung keine auffälligen Hornhautveränderungen bei voller Sehschärfe. Eine Konsanguinität ist in der Familie nicht bekannt.

**Abbildung 12**

Stammbaum der Familie F1 mit makulärer Hornhautdystrophie

□ = männlich ○ = weiblich

Der Indexpatient ist jeweils mit einem Pfeil markiert. Die betroffenen Familienmitglieder sind schraffiert. Die untersuchten Familienmitglieder wurden mit einem * gekennzeichnet. Die verstorbenen Familienmitglieder sind durchgestrichen.

**13a****13b****Abbildung 13**

Spaltlampenbilder der Familie F1 mit makulärer Hornhautdystrophie

13a Patient F1 II/1 Fleckförmige Trübungen im gesamten Hornhautstroma bis an den Limbus

13b Patient F1 II/2 reichend

Patientin F2 litt, ebenso wie die Patientinnen F1 II/1 und F1 II/2 unter rezidivierenden Hornhauterosionen bei vergleichbarem klinischen Bild sowie einem moderaten Visusabfall.

Bei *Patientin F3 und Patient F4* fanden wir einen rasch progredienten fortgeschrittenen beidseitigen Visusverlust aufgrund eines hauptsächlich tief stromalen Trübungsmusters. Beide Patienten berichteten, dass nur innerhalb der ersten Lebensdekade vergleichsweise moderate rezidivierende Hornhauterosionen aufgetreten seien (Abb. 14).



14a



14b

Abbildung 14

Spaltlampenbilder der Patientin F3 mit makulärer Hornhautdystrophie

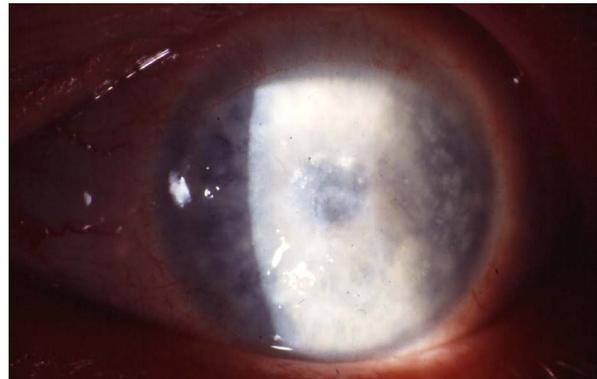
14a rechtes Auge Fleckförmige Trübungen im gesamten Hornhautstroma bis an den Limbus

14b linkes Auge reichend

Bei *Patient F4* fanden sich an der Spaltlampe zusätzlich Veränderungen, die dem klinischen Bild einer sekundären nodulären Hornhautdegeneration Salzmann entsprachen (Abb. 15).



15a



15b

Abbildung 15

Spaltlampenbilder des Patienten F4 mit makulärer Hornhautdystrophie und sekundärer nodulärer Degeneration Salzmann

15a rechtes Auge Irreguläre Hornhautoberfläche, fleckförmige Trübungen im gesamten

15b linkes Auge Hornhautstroma bis an den Limbus reichend, weiße kalkartige Einlagerungen in Höhe des Epithels

2. 1. 3 Diagnostisches Vorgehen

Die DNA wurde gemäß Standardprotokoll aus peripheren Lymphozyten nach Blutabnahme in EDTA-Röhrchen gewonnen (Proteinaussalzung nach Miller et al.) [Miller et al. 1988], und zwar von den in den Stammbäumen mit einem * markierten Patienten und nicht betroffenen

Familienmitgliedern und von allen Einzelpersonen (Invisorb blood giga kit, Firma Invitex, Berlin, Deutschland).

Es wurde ein Pool mit 100 nichtbetroffenen, nicht verwandten Probanden als Kontrollgruppe gebildet.

- *Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR)*

BIGH3-Gen

Die Primer zur PCR-Amplifizierung der Exons 1 bis 17 und zum direkten Sequenzieren wurden, wie in Tabelle 1a (Anhang) beschrieben, verwendet [Munier et al. 1997].

Es erfolgte die Amplifizierung von 200nmol DNA-Template in einem 50µl Standardreaktionsansatz (0,2mM dNTP, MgCl₂ (Konzentration siehe Tabelle 1a), jeweils 10pM Primer forward und reverse und 5U/µl AmpliTaq Gold Polymerase in AmpliTaq Puffer II; PCR-Bedingungen: 5 min bei 96°C; danach 35 Zyklen: 30 sec bei 96°C, 30 sec bei 52°C bis 60°C (in Abhängigkeit vom Exon; Tabelle 1a) und 45 sec bei 72°C; 5 min bei 72°C). Nach Darstellung der Produkte auf einem 2,5% Metaphorgel reinigten wir mit QIA quick (Qiagen®).

CHST6-Gen

Für die Amplifizierung der kodierenden Region des CHST6-Gens teilten wir das Exon 3 mit der kodierenden Sequenz aufgrund seiner Länge in 4 Abschnitte und verwendeten die in Tabelle 1b (Anhang) beschriebenen Primer [El Ashry et al. 2002].

Wir amplifizierten 200nmol DNA-Template in einem 50µl Standardreaktionsansatz (0,2mM dNTP, MgCl₂ (Konzentration siehe Tabelle 1b), jeweils 10pM Primer forward und reverse und 5U/µl AmpliTaq Gold Polymerase in AmpliTaq Puffer II; PCR-Bedingungen: 5 min bei 96°C; danach 35 Zyklen: 30 sec bei 96°C, 30 sec bei 62°C bis 66°C (in Abhängigkeit vom Exon; Tabelle 1b) und 45 sec bei 72°C; 5 min bei 72°C). Die Produkte wurden auf einem 2,5% Metaphorgel dargestellt und danach mit QIA quick (Qiagen®) gereinigt.

- *Direkte Sequenzierung*

Für die direkte Sequenzierung wurden die Produkte nach Einzelstrangsynthese mit dem BigDye DNA sequencing kit (Perkin Elmer®) auf dem ABI Prism 377 Sequencer (Perkin Elmer®) nach Herstellerangaben aufgetragen und ausgewertet.

Bei den Familien und Einzelpersonen mit der klinischen Diagnose

- Gittrige Hornhautdystrophie Typ I, Biber-Haab-Dimmer (Gruppe A),
- Granuläre Hornhautdystrophie Typ I, Groenouw (Gruppe B)
- Granuläre Hornhautdystrophie Typ II, Avellino (Gruppe C)

sequenzierten wir das Exon 4 und das Exon 12 des BIGH3-Gens, in dem bereits hot-spots für diese Untergruppen beschrieben worden waren.

Bei der Familie D1 und den Einzelpersonen D2, D3 und D4 mit der klinischen Diagnose einer Hornhautdystrophie vom Typ Thiel-Behnke und bei der Familie E1 und dem Patienten E2 mit einem nicht zuordenbaren Hornhautbefund sequenzierten wir alle 17 Exons des BIGH3-Gens.

Bei der Familie F1 und den Patienten F2 bis F4 mit der klinischen Diagnose einer makulären Hornhautdystrophie sequenzierten wir alle 4 Teilabschnitte des Exon 3 des CHST6-Gens.

Die gewonnenen Sequenzen verglichen wir mit der für das BIGH3-Gen publizierten Gensequenz (GenBank accession number M77349) und mit der für das CHST6-Gen publizierten Gensequenz (GenBank accession number AF2199990). Wurden Mutationen entdeckt, führten wir die erneute PCR-Reaktion des entsprechenden Exons und eine direkte Sequenzierung des reverse-Strangs durch.

- *Indirekter Mutationsnachweis mit Restriktionsenzymen*

Handelte es sich um bisher noch nicht beschriebene Mutationen, bestätigten wir die Ergebnisse nach erneuter PCR durch den Restriktionsverdau (Restriktionsfragmentlängen-Polymorphismus; PCR-RFLP) mit einem Restriktionsenzym. Wir amplifizierten mit Hilfe der PCR die DNA des betroffenen Exons aller erkrankten sowie von gesunden Familienmitgliedern und von nichtverwandten gesunden Probanden mit Hilfe des für dieses Exon oben beschriebenen Primerpaars unter denselben Bedingungen. Die Produkte wurden auf einem 7%igen Polyacrylamidgel aufgetragen.

Die in Frage kommenden Restriktionsenzyme wählten wir mit Hilfe der Datenbank NEBcutter V2.0 (tools.neb.com/NEBcutter2/index.php) aus. Um eventuelle Polymorphismen auszuschließen, wurde der Restriktionsverdau ebenfalls bei 100 gesunden, nichtverwandten Probanden durchgeführt.

2. 1. 4 Therapeutisches Vorgehen

- *BIGH3-gekoppelte Hornhautdystrophien*

Wir behandelten insgesamt 16 Augen von 9 Patienten mit einer PTK. Dabei wurde die PTK in 2 Fällen bei einem Rezidiv nach Hornhauttransplantation durchgeführt. Wir diagnostizierten bei diesen Patienten in einem Fall (ein Auge) den Aminosäureaustausch Arg124Cys (=gittrige Hornhautdystrophie Typ I, Biber-Haab-Dimmer) in 5 Fällen (9 Augen) den Aminosäureaustausch Arg555Trp (=granuläre Hornhautdystrophie Typ I, Groenouw) und in 2 Fällen (4 Augen) den Aminosäureaustausch Arg124His (granuläre

Hornhautdystrophie Typ II, Avellino). In 1 Fall (beide Augen) wurde die klinische Diagnose einer wabenförmigen Hornhautdystrophie Thiel-Behnke ohne molekulargenetische Ursache im BIGH3-Gen gestellt. Bei den Patienten C1 III/1 B3 II/1 passten wir zusätzlich aufgrund einer irregulären Hornhautoberfläche mit nachfolgendem irregulären Astigmatismus formstabile gasdurchlässige Kontaktlinsen auf beiden Augen an.

Der mittlere Nachbeobachtungszeitraum betrug 16,2 Monate.

Wir erhoben den korrigierten präoperativen und den letzten korrigierten postoperativen Visus, die Komplikationsrate und die Rezidivrate. Dabei werteten wir ein Wiederauftreten der Trübungen an der Spaltlampe bei einem gleichzeitigen Visusverlust um 2 Zeilen als Rezidiv.

- *CHST6-gekoppelte Hornhautdystrophie*

Bei beiden Patienten der Familie F1 (Patientin F1 II/1 und F1 II/2) und bei Patientin F2 wurde eine phototherapeutische Keratektomie in der 3. Lebensdekade durchgeführt. Die PTK wurde bei Patientin F2 am rechten Auge aufgrund wiederkehrender Hornhauterosionen mit Photophobien und Visusabfall auf der Basis oberflächlicher Hornhauttrübungen einmal wiederholt. Nach Durchführung der PTK bei Patientin F1 II/1 am linken Auge lehnte sie eine PTK am rechten Auge aufgrund des nur moderaten Visusanstieges ab. Aus diesem Grund führten wir am rechten Auge eine perforierende Keratoplastik durch.

Bei der Patientin F2 II/2 passten wir 2 und 14 Monate nach PTK aufgrund einer irregulären Hornhautoberfläche mit nachfolgendem irregulären Astigmatismus zusätzlich formstabile gasdurchlässige dreikurvige Kontaktlinsen auf beiden Augen an. Bei der Patientin F3 führten wir im 25. und 26. Lebensjahr eine perforierende Keratoplastik als primären chirurgischen Eingriff durch. Der Patient F4 wurde im 45. bzw. 47. Lebensjahr mit einer perforierenden Keratoplastik als Ersteingriff versorgt. Bei beiden Patienten konnte aufgrund tief stromal gelegener Trübungen mit einem progredienten Visusverlust keine PTK durchgeführt werden.

2. 2 Ektatische Hornhauterkrankungen und Zustand nach perforierender Keratoplastik

2. 2. 1 Patienten

- *Keratokonus und pelluzidale marginale Hornhautdegeneration (PMCD)*

Es wurden die Daten von 45 Augen von Patienten mit PMCD oder mit Keratokonus erhoben, die sich zwischen November 2000 und Januar 2005 vorstellten. Es handelte sich um 13 Augen von 9 Patienten mit PMCD, und um 32 Augen mit einem frühen und einem fortgeschrittenen Stadium eines Keratokonus (Keratokonus Stadium 1-2 nach Amsler: 15 Augen; Keratokonus Stadium 3-4 nach Amsler: 17 Augen). Die Datenerhebung schloß Alter, ophthalmologische Anamnese, besten brillenkorrigierten und besten kontaktlinsenkorrigierten Visus mit ein. Mit Hilfe des Oculus-Keratographen (Oculus, Wetzlar; Software Version 1.64) ermittelten wir die topographischen Parameter der Exzentrizität, der Fourier-Analyse und der Zernike-Koeffizienten. Wir dokumentierten das verwendete Rückflächendesign der Kontaktlinse und die Kontaktlinsentoleranz der Patienten.

- *Patienten mit pelluzidaler marginaler Hornhautdegeneration*

Bei allen 13 Augen sahen wir an der Spaltlampe eine mittelperiphere bandförmige Stromaverdünnung in der unteren Hornhauthälfte (ca.4 bis 8 Uhr) mit intaktem Hornhautepithel. Oberhalb des verdünnten Areals kam es zu einer Hornhautektasie unterschiedlichen Ausmaßes. Der Bereich zwischen der Verdünnung und dem Limbus stellte sich normal dar. Bei 5 Patienten waren beide Augen betroffen (Abb. 16).



16a



16b

Abbildung 16

Spaltlampenbilder eines Patienten mit pelluzidaler marginaler Hornhautdegeneration
Stromaverdünnung in der unteren Hornhauthälfte (ca.4.30 bis 7 Uhr) mit intaktem Hornhautepithel.
Oberhalb des verdünnten Areals Hornhautektasie

- *Patienten mit Keratokonus*

Wir sahen bei allen Patienten ein positives Munson-Zeichen (V-förmige Ausbuchtung des Unterlides beim Abblick als Folge der kegelförmigen Hornhautvorwölbung). Bei 19 Augen fanden wir einen Fleischer-Ring (ringförmige Eiseneinlagerungen im Bereich der Konusbasis), bei 5 Patienten Vogt'sche Linien (vertikale Falten im tiefen Stroma und in der Descemet'schen Membran parallel zur steilen Achse des Konus) und bei 4 Augen feine Narben im vorderen Stroma (durch Heilungsprozesse nach idiopathischen wiederkehrenden Aufbrüchen im Bereich der Bowman-Membran).

- *Zustand nach perforierender Keratoplastik*

Wir schlossen in die Untersuchung 28 Augen von 21 Patienten (13 männliche Patienten, 8 weibliche Patienten) ein. Die Patienten erhielten zwischen Januar 2000 und April 2004 eine Kontaktlinsenanpassung nach perforierender Keratoplastik.

Wir erhoben die Daten zum Alter, der ophthalmologischen Anamnese, der Hornhauterkrankung, aus deren Grund eine perforierende Keratoplastik durchgeführt wurde, die Zeit von der perforierenden Keratoplastik bis zur Kontaktlinsenanpassung, prä- und postoperativen bestkorrigierten Visus mit Brille und postoperativen kontaktlinsenkorrigierten Visus. Wir maßen mit dem Okulus-Keratographen (Oculus, Wetzlar; Software Version 1.64) die topographischen Parameter der Exzentrizität, der Fourier-Analyse und der Zernike-Koeffizienten. Das verwendete Rückflächendesign der Kontaktlinse und die Kontaktlinsentoleranz wurden dokumentiert.

2. 2. 2 Diagnostisches Vorgehen

- *Hornhautvorderfläche*

Die Hornhautvorderfläche besitzt eine komplexe Form [Baron 1991; Douthwaite 1995; Mandell 1996]. Um diese Form statistisch auf der Basis topographischer videokeratoskopisch gemessener Daten auszuwerten, wurden verschiedene quantitative Parameter, wie die Fourier-Analyse, die Zernike-Koeffizienten und die Exzentrizität entwickelt. Die Daten der Fourier-Analyse eignen sich dabei besonders zur Beschreibung des irregulären Astigmatismus. Verschiedene Parameter, die aus den Zernike-Koeffizienten entwickelt wurden, wie z. B. der Aberrationskoeffizient, sind für die quantitative Darstellung der Wellenfrontaberrationen sinnvoll. Die Exzentrizität ist ein entscheidender Parameter zur Auswahl des Kontaktlinsen-Rückflächendesigns [Baron 1991; Douthwaite et al. 1999; Hjortdal et al. 1995; Keller und van Saarloos 1997; Kiely et al. 1982; Lingelbach 1999; Schwiegerling 1995; Schwiegerling und Greivenkamp 1997; Thibos et al. 2000].

- *Fourier-Analyse*

Die Fourier-Analyse ist ein effektives Meßverfahren, um Hornhautirregularitäten quantitativ zu beschreiben [Hjortdal et al. 1995; Keller und van Saarloos 1997; Oshika et al. 1998; Tanabe et al. 2004]. Die Hornhauttopographiedaten werden in einzelne konzentrische Ringe aufgeteilt. Die Fourier-Transformation zerlegt daraufhin den Krümmungsverlauf jedes einzelnen Rings in eine Reihe trigonometrischer Sinus- und Cosinusschwingungen. Die Dioptrienzahl eines Ringes i , $F_i(\sigma)$, wird dabei in trigonometrische Komponenten mit folgender Gleichung zerlegt:

$$F_i(\sigma) = a_0 + c_1 \cos(\sigma - \alpha_1) + c_2 \cos 2(\sigma - \alpha_2) + c_3 \cos 3(\sigma - \alpha_3) + \dots + c_n \cos n(\sigma - \alpha_n)$$

Diese Berechnungen wurden erstmals von Hjortdal und Coautoren beschrieben [Hjortdal et al. 1995]. Dabei ist die Grundschiwingung (entspricht 1. Ordnung) eine Sinusschwingung mit der gleichen Periode wie die zu analysierende Schwingung. Die Schwingung 2. Ordnung weist die halbe Schwingungsdauer (entsprechend 2 Sinuswellen) auf, die Schwingung 3. Ordnung 1/3 Schwingungsdauer usw.. Die berechneten Ergebnisse der einzelnen Ringe werden zusammengeführt und nach folgenden Gruppen ausgewertet:

0. Ordnung	sphärisches Äquivalent	arithmetisches Mittel aller Radien auf jedem einzelnen Ring
1. Ordnung	Dezentration	Maß für die Verkippung zwischen optischer Achse und dem optischen Hornhautscheitelpunkt
2. Ordnung	Regulärer Astigmatismus	entspricht dem subjektiv meßbaren Astigmatismus
3. Ordnung	Irregularität	alle restlichen Schwingungskomponenten

Das sphärische Äquivalent und der reguläre Astigmatismus können mit sphärozyklindrischen Brillengläsern korrigiert werden; die übrigen Komponenten (Dezentration und Irregularität) bilden den irregulären Astigmatismus [Hortdal et al. 1995; Keller und van Saarloos 1997; Oshika et al. 1998; Tanabe et al. 2004].

Der Normbereich der Fourierindizes ist als Mittelwert $\pm 2 \cdot SD$ bei der Messung einer Normalpopulation von Tanabe und Co-Autoren festgelegt worden [Tanabe et al. 2004].

		Normbereich
0. Ordnung	Sphärisches Äquivalent	7,13-8,23 mm
1. Ordnung	Dezentration	0-0,20 mm
2. Ordnung	Regulärer Astigmatismus	0-0,20 mm
3. Ordnung	Irregularität	0-0,003

- *Wellenfront-Analyse*

Optische Aberrationen des menschlichen Auges spielen eine entscheidende Rolle bei einer reduzierten Abbildungsqualität auf der Netzhaut. Sie werden in Form von Wellenfront-Abweichungen beschrieben. Unter Wellenfront-Abweichungen versteht man die Differenz zwischen einer idealen Wellenfront und der gemessenen Wellenfront eines optischen Systems [Schwiegerling et al. 1995; Schwiegerling und Greivenkamp 1997; Thibos et al. 2000]. Diese Abweichungen werden in der Regel als Zernike-Polynome beschrieben und tragen jeweils den Namen des Abbildungsfehlers, den sie wiedergeben (z. B. Astigmatismus, Coma oder sphärische Aberration) [Lingelbach 1999; Thibos et al. 2000]. Je größer die Gesamt-Aberration eines optischen Systems ist, umso mehr Polynome sind zu ihrer exakten Darstellung erforderlich. Zur Beschreibung einer normalen Cornea reichen meist 4-6 Ordnungen. Zur Charakterisierung von Hornhautpathologien sind jedoch mindestens 8-12 Ordnungen erforderlich.

Die Werte der 0. Ordnung (Höhenkonstante), der 1. Ordnung (Verkipfung) und der 2. Ordnung (Astigmatismus) können mit einer sphärozyklindrischen Brille ausgeglichen werden. Die Aberrationen ab der 3. Ordnung bezeichnet man als Aberrationen höherer Ordnung. Sie sind verbunden mit Symptomen, wie Halos und vermindertem Kontrastsehen [Schwiegerling et al. 1995; Schwiegerling und Greivenkamp 1997; Thibos et al. 2000].

Bei den kornealen Aberrationen ist eine breite individuelle und eine geringe altersabhängige Variabilität beschrieben [Amano et al. 2004; Gobbe et al. 2002; Wang et al. 2003].

Higher order aberration root mean square

Um eine statistische Vergleichbarkeit zu erreichen, kann aus den Aberrationen höherer Ordnung ein root-mean-square-error berechnet werden (HOA RMS-Wert: Quadratwurzel der Summe der quadrierten Koeffizienten der 3. bis 6. Ordnung).

Der Normbereich wurde von Wang und Mitarbeitern an einer Normalpopulation ermittelt und liegt zwischen 0.100-0.670 μm [Wang et al. 2003].

Aberrationskoeffizient

Sämtliche Koeffizienten der Polynome 1. - 8. Grades dienen zur Ermittlung einer einfachen Maßzahl. Dabei wird für jedes einzelne Polynom ein Quotient gebildet, bei welchem der Messwert durch den Mittelwert der Normalgruppe plus dessen dreifacher Standardabweichung dividiert wird. Für ein gesundes Auge liegt dieser Quotient unter 1,0. Erreicht die Aberration den Grenzwert der dreifachen Standardabweichung, so beträgt der Quotient genau 1,0, für größere Aberrationen liegt er über 1,0. Der Mittelwert aller mindestens 1,0 erreichenden Quotienten bildet schließlich den Aberrationskoeffizienten [Bürki 2003].

- *Exzentrizität*

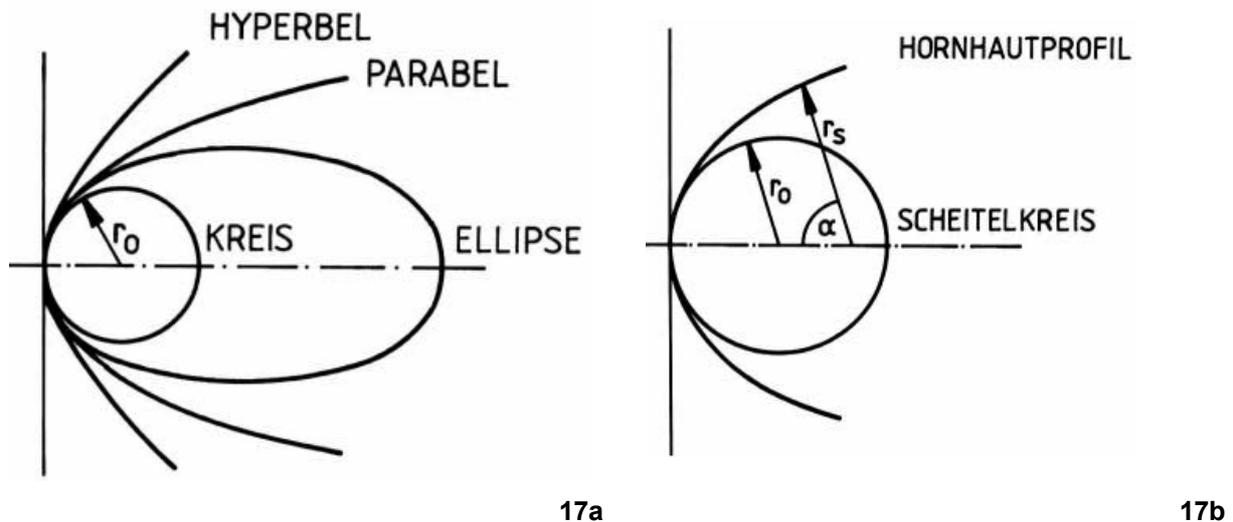
Die Hornhautvorderfläche besitzt ein asphärisches Profil, das in Form von Kegelschnitten darstellbar ist (Abb. 17). Den Kegelschnitten ist gemeinsam, daß ihre Krümmung vom Scheitelpunkt beginnend eine stetige Abflachung erfährt. Das Maß der Abflachung wird durch die Exzentrizität (ϵ) angegeben [Kiely et al. 1982, Baron 1991, Douthwaite 1995, Douthwaite et al. 1999].

Zur Berechnung der Exzentrizität können die Saggitalradien herangezogen werden, welche durch keratometrische Messungen gewonnen werden.

$$\epsilon = (1/\sin\alpha) \cdot \sqrt{1 - (r_0/r_s)^2}$$

ϵ =Exzentrizität
 α =Messwinkel
 r_0 =Zentralradius
 r_s =Sagittalradius

Das Hornhautprofil setzt sich demzufolge aus dem Scheitelradius der Fläche (zentraler Hornhautradius, r_0 in Abb. 17) und der Exzentrizität zusammen.

**Abb. 17***Darstellung des Hornhautprofils***17a** Hornhautprofil in Form von Kegelschnitten r_0 =Zentralradius**17b** Abweichung vom Scheitelkreis (Exzentrizität) r_0 =Zentralradius r_s =Sagittalradius

Das Profil einer gesunden Hornhaut kann durch Ellipsenabschnitte mit Exzentrizitäten zwischen 0,5 und 0,7 beschrieben werden [Kiely et al. 1982, Baron 1991, Douthwaite 1995, Douthwaite et al. 1997] (Abb. 17a). Die Exzentrizität kann für jeden einzelnen Hornhautsektor (nasal, inferior, temporal, superior) berechnet werden. Der Mittelwert der vier sektorialen Exzentrizitäten ergibt die Gesamtexzentrizität.

$$\epsilon_{\text{ges}} = (\epsilon_{\text{sup}} + \epsilon_{\text{inf}} + \epsilon_{\text{nas}} + \epsilon_{\text{temp}}) / 4$$

Eine Exzentrizität außerhalb des Normbereiches wird zum einen in Augen mit Hornhautpathologien, z. B. bei ektatischen Hornhauterkrankungen, zum anderen nach operativen Eingriffen, z. B. nach perforierender Keratoplastik, gemessen.

Bei ektatischen Hornhauterkrankungen, wie zum Beispiel beim Keratokonus kommt es zu einer Abflachung der peripheren Hornhautanteile im Vergleich zum zentralen Hornhautradius. Dadurch steigt die Exzentrizität an.

Bei Patienten nach perforierender Keratoplastik kann sich die Exzentrizität unterschiedlich darstellen. Findet sich ein relativ steiles Transplantat in einer flachen Wirtshornhaut, steigt die Exzentrizität an. Findet sich ein flaches Transplantat in einer steilen Wirtshornhaut wird die Exzentrizität kleiner oder negativ.

Nahzu alle kommerziell verfügbaren Kontaktlinsen werden in ihrer Rückflächenform durch den Zentralradius und durch die Exzentrizität beschrieben. Auf Basis dieser beiden Werte erfolgt in der Regel die Kontaktlinsenanpassung.

- *Patienten*

Wir führten bei insgesamt 91 Augen eine computerassoziierte Videokeratographie durch (Oculus-Keratograph, Firma Oculus, Wetzlar, Software 1,64). Es handelte sich um

- 13 Augen mit PMCD
- 15 Augen mit Keratokonus Stadium 1-2 nach Amsler
- 17 Augen mit Keratokonus Stadium 3-4 nach Amsler
- 28 Augen nach perforierender Keratoplastik

Es wurden die zentralen Hornhautradien und die Exzentrizität gemessen, sowie eine Fourier-Analyse und eine Wellenfront-Analyse durchgeführt.

Danach bildeten wir eine Kontrollgruppe mit 18 Augen von 9 ophthalmologisch gesunden Probanden, bei denen in gleicher Weise die computerassoziierte Videokeratographie durchgeführt wurde.

2. 2. 3 Therapeutisches Vorgehen - Kontaktlinsenrückflächendesign und Hornhautvorderfläche

In Abhängigkeit von den zentralen Hornhautradien und der Exzentrizität wählten wir spezielle Rückflächendesigns der Kontaktlinsen aus. Folgende Arten von Kontaktlinsen mit speziellem Rückflächendesign wurden angepasst. Alle Kontaktlinsen bestanden aus formstabilem, gasdurchlässigen Material.

- *Rotationssymmetrische asphärische Kontaktlinse*

Hierbei handelt es sich um eine Kontaktlinsenform, mit der die meisten formstabilen gasdurchlässigen Kontaktlinsen ausgestattet sind, und die in der Regel bei einer regulären Hornhautvorderfläche verwendet werden kann. Es findet sich eine zentrale sphärische Rückfläche bis zu einem Winkel von 12° . Danach wird die Rückfläche asphärisch flacher und erreicht bei einem Winkel von 30° ihrer definierte Exzentrizität.

- *Dreikurviges Design (Abb. 18a)*

Die Rückfläche dieser Kontaktlinse besteht aus drei Rückflächenradien. Der periphere Radius r_2 ist um 0,8 mm größer als der zentrale Radius r_0 . Radius r_1 verbindet r_0 und r_2 .

Kontaktlinsen mit dreikurvigem Rückflächendesign sind die einzigen Kontaktlinsen, die bis zu einer Differenz der Zentralradien von 2,5 mm als rückflächentorische Kontaktlinsen (das heißt mit zwei unterschiedlichen Zentralradien) zur Verfügung stehen. Besitzt die Kontaktlinse eine zusätzliche vorderflächentorische Form, um einen Restastigmatismus oder einen induzierten Astigmatismus auszugleichen, spricht man von einer bitorischen Kontaktlinse.

- *Keratokonus-Design (Abb. 18b)*

Dieses spezielle Rückflächendesign weist im Vergleich zum dreikurvigen Design eine größere Differenz zwischen dem Zentralradius r_0 und r_2 auf. Der am weitesten peripher gelegene Radius r_3 ist im Vergleich zu r_0 sehr groß und damit sehr flach.

- *Vierkurviges reverses Design (Abb. 18c)*

Der Radius der 1. Zone r_1 ist bei diesem Kontaktlinsenrückflächendesign signifikant steiler als der Zentralradius r_0 . Dadurch wird der Begriff „reverse“ beschrieben. Die zweite periphere Zone r_2 ist wiederum flacher als die erste reverse Zone, jedoch steiler oder ebenso steil wie der Zentralradius r_0 . Der Radius r_3 ist deutlich flacher als r_2 und sorgt für eine gute Unterspülung.

- *Oblonges Design*

Hierbei handelt es sich ebenfalls um eine Kontaktlinse mit reversen Eigenschaften. Die Peripherie verändert sich jedoch stufenlos asphärisch oblong und nicht sphärisch revers, wie bei der vierkurvigen Kontaktlinse. Die endgültige Exzentrizität bei 30° einer Kontaktlinse mit oblongem Design ist negativ und liegt zwischen -0,4 und -0,9.

- *Wahl der Kontaktlinse*

Die Wahl der Kontaktlinse hängt in entscheidendem Maß von der Exzentrizität ab.

Fand sich eine Exzentrizität zwischen 0 und 0,4, passten wir zunächst eine Kontaktlinse mit dreikurvigem Design an. Fand sich eine reguläre Exzentrizität zwischen 0,5 und 0,7, wählten wir primär eine rotationssymmetrische asphärische Kontaktlinse. Bei Exzentrizitäten größer 0,7 passten wir im ersten Schritt eine Kontaktlinse mit Keratokonusdesign an. Im Fall einer negativen Exzentrizität wählten wir im ersten Schritt eine Kontaktlinse mit reversem Rückflächendesign. Die Entscheidung, ob in einem weiteren Schritt ein oblonges Design probiert wurde, hing im entscheidenden Maß vom Sitz der erstgewählten Kontaktlinse ab.

Fand sich ein hoher regulärer Astigmatismus über die gesamte Hornhautvorderfläche, z. B. nach perforierender Keratoplastik sowohl auf dem Transplantat als auch auf der Wirtshornhaut, konnte durch die Wahl eines rückflächentorischen Designs der

Kontaktlinsensitz häufig deutlich verbessert werden. Ein übrigbleibender regulärer Astigmatismus konnte durch eine zusätzliche vorderflächentorische Form (=bitorisches Design) ausgeglichen werden.

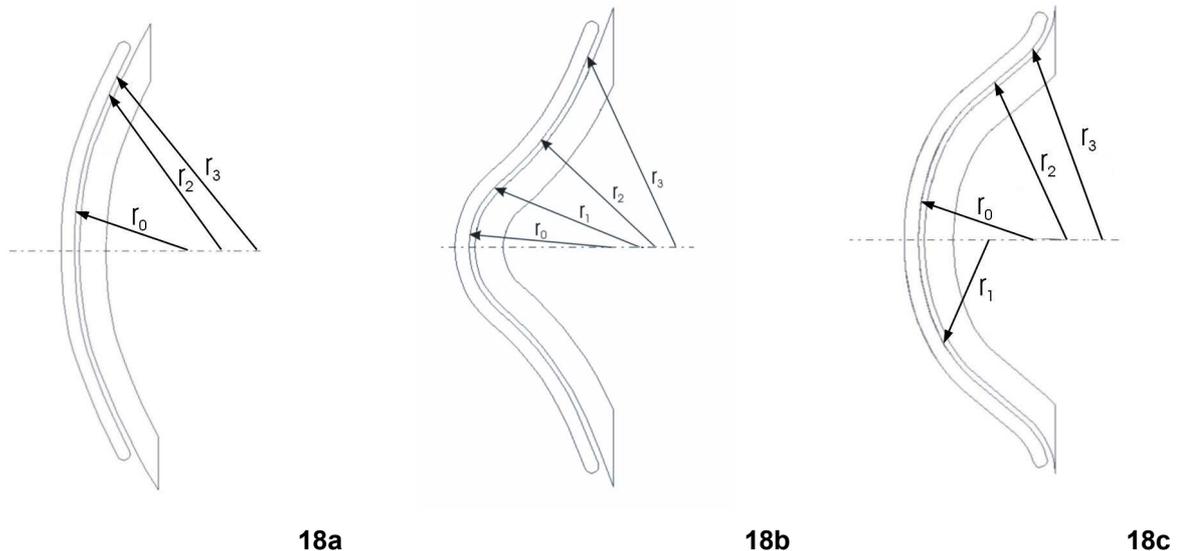


Abbildung 18

Kontaktlinsentrückflächenprofile (Paraxialradien)

- 18a** (dreikurviges Design) Der periphere Radius r_2 ist um 0,8 mm größer als der zentrale Radius r_0 . Radius r_1 verbindet r_0 und r_2
- 18b** (Keratokonus-Design) Größere Differenz zwischen dem Zentralradius r_0 und r_2 (im Vergleich zum dreikurvigen Design). Der am weitesten peripher gelegene Radius ist im Vergleich zu r_0 groß damit flach.
- 18c** (Reverse-Design) Der periphere Radius r_1 ist signifikant steiler als r_0 . Dadurch wird der Begriff „reverse“ beschrieben.

- Patienten mit PMCD

Die Tabelle 2 zeigt das Profil und die Klassifikation der 13 Augen von Patienten mit pelluzidaler marginaler Hornhautdegeneration (PMCD) und die Arten von Kontaktlinsen, die angepasst wurden. Das mittlere Alter betrug zum Zeitpunkt der Anpassung 41,5 Jahre.

Die Differenz der zentralen Hornhautradien lag zwischen 0,3 mm und 3,74 mm. In 5 Fällen war die Radiendifferenz größer 1,0 mm. Bei keinem der 13 Augen von 8 männlichen und einem weiblichen Patienten konnten wir aufgrund der komplizierten Hornhautsituation eine rotationssymmetrische asphärische Kontaktlinse anpassen. Bei allen Patienten führte nur die Anpassung von Kontaktlinsen mit einem speziellen Rückflächendesign (entweder Keratokonusdesign oder bitorisches dreikurviges Design) zu einem befriedigenden Anpassergebnis.

Wir wählten die erste Kontaktlinse in Abhängigkeit sowohl von den Zentralradien und der Exzentrizität, als auch von der farbkodierten Darstellung der Höhendaten aus. Lediglich bei 3 Augen mit einer Differenz der zentralen Hornhautradien von mehr als 1,0 mm konnte eine

Kontaktlinse mit Keratokonusdesign angepasst werden. Die Basiskurve dieser Kontaktlinse wurde aufgrund des Mittelwertes beider zentraler Hornhautradien bestimmt. In 10 Fällen passten wir ein bitorisches dreikurviges Design an. Dabei flachten wir den steileren zentralen Hornhautradius ab, um einen optimalen Sitz und eine bessere Unterspülung und Beweglichkeit zu erreichen. Der nach der Kontaktlinsenanpassung vorhandene Restastigmatismus wurde durch ein zusätzliches vorderflächentorisches Design korrigiert. Der mittlere Nachbeobachtungszeitraum betrug 22,2 Monate.

Gesamt		13
<i>männlich</i>		8
<i>weiblich</i>		1
<i>beidseitig</i>		4
Alter		Mittelwert 41,5 Jahre (minimal 26 Jahre; maximal 60 Jahre)
Nachbeobachtungszeitraum		Mittelwert 22.5 Monate (minimal 13 Monate; maximal 50 Monate)
Kontaktlinsen- material	<i>formstabil, gasdurchlässig</i>	13
	<i>flexibel</i>	0
Kontaktlinsen- design	<i>bitorisch</i>	10
	<i>Keratokonus</i>	3

Tabelle 2

Profil, Klassifikation und Kontaktlinsendesign der Patienten mit PMCD

- *Patienten nach perforierender Keratoplastik*

In Tabelle 3 demonstrieren wir das Profil und die Klassifikation der 28 Augen von 13 männlichen und 8 weiblichen Patienten, bei denen zwischen Januar 2000 und April 2004 eine Kontaktlinse zur visuellen Rehabilitation nach perforierender Keratoplastik angepasst wurde.

Bei allen Patienten lag die Exzentrizität außerhalb des Normbereiches von 0,5-0,7.

Auch hier konnte bei keinem Patienten aufgrund der komplizierten Hornhautsituation eine rotationssymmetrische asphärische Kontaktlinse angepasst werden.

Die Grunderkrankung die eine perforierende Keratoplastik notwendig machte, war in 20 Fällen (71,5%) eine dystrophische oder ektatische Hornhauterkrankung (14 Fälle mit Keratokonus (50%), in 6 Fällen eine endotheliale Hornhautdystrophie vom Typ Fuchs

(21,5%), in 4 Fällen eine Hornhautnarbe unklarer Ursache (14,2%), in 2 Fällen ein Zustand nach einem Hornhautulkus (7,1%) und in 2 Fällen eine rezidivierende Herpesinfektion der Hornhaut mit nachfolgender Narbenbildung (7,1%).

Bei 19 Augen (67,9%) waren beide fortlaufende Nähte, bei 2 Augen (7,1%) eine fortlaufende Naht entfernt und bei 7 Augen (25%) war bisher keine Nahtentfernung erfolgt.

In Abhängigkeit von den zentralen Hornhautradien und der Exzentrizität passten wir 11 Kontaktlinsen mit einem dreikurvigen Design, 5 davon als bitorische und eine als vorderflächentorische Kontaktlinse, 3 Kontaktlinsen mit einem Keratokonusdesign und 14 Kontaktlinsen mit einem reversen Design, 10 davon mit einem vierkurvigen und 4 mit einem oblongen Design, an.

Der Nachbeobachtungszeitraum betrug 15,5 Monate und der Zeitraum zwischen Keratoplastik und Erstanpassung einer Kontaktlinse betrug 42,5 Monate.

Gesamt		28
<i>männlich</i>		13
<i>weiblich</i>		8
<i>beidseitig</i>		7
Alter		Mittelwert 43 Jahre (minimal 20 Jahre; maximal 61 Jahre)
Indikation zur perforierenden Keratoplastik	<i>Keratokonus</i>	14 (50%)
	<i>Hornhautendotheldystrophie Typ Fuchs</i>	6 (21,4%)
	<i>Hornhautnarbe</i>	4 (14,3%)
	<i>Hornhautulkus</i>	2 (7,1%)
	<i>Z. n. Herpesinfektion</i>	2 (7,1%)
Nachbeobachtungszeitraum		Mittelwert 15.5 Monate (minimal 4 Monate; maximal 50 Monate)
Zeitraum zwischen Keratoplastik und Kontaktlinsenanpassung		Mittelwert 42.5 Monate (minimal 2 Monate; maximal 336 Monate)
Hornhautnähte entfernt?	<i>Eine Naht</i>	2
	<i>Beide Nähte</i>	19
	<i>Keine Naht</i>	7
Kontaktlinsenmaterial	<i>formstabil, gasdurchlässig</i>	28
	<i>flexibel</i>	0
Rückflächen-design der Kontaktlinse	<i>dreikurvig</i>	11 (39,3%)
	<i>davon bitorisch</i>	5 (45,5%)
	<i>Keratokonus</i>	3 (10,7%)
	<i>reverse</i>	14 (50%)
	<i>davon vierkurvig</i>	10 (71,4%)
	<i>davon oblong</i>	4 (28,6%)
Vorderflächen-design	<i>vorderflächentorisch</i>	1

Tabelle 3

Profil, Klassifikation und Kontaktlinsendesign der Patienten nach perforierender Keratoplastik

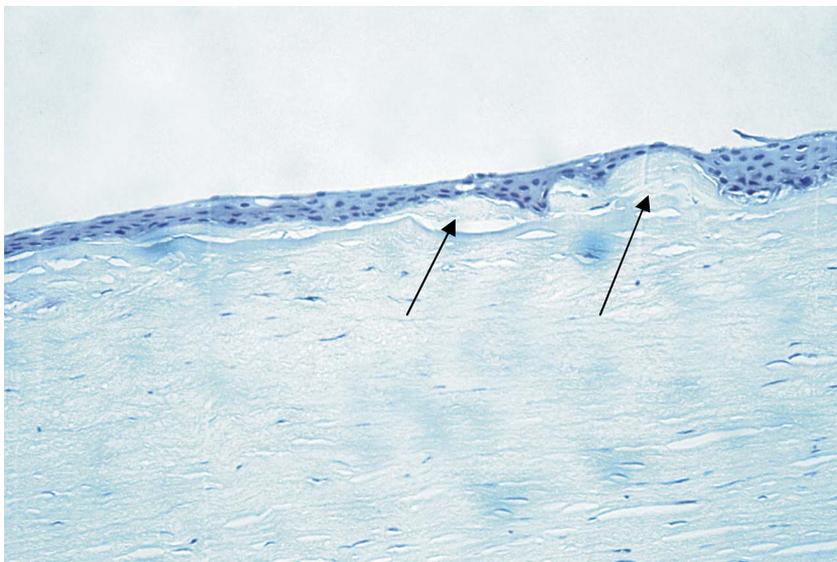
3 Ergebnisse

3.1 Hornhautdystrophien

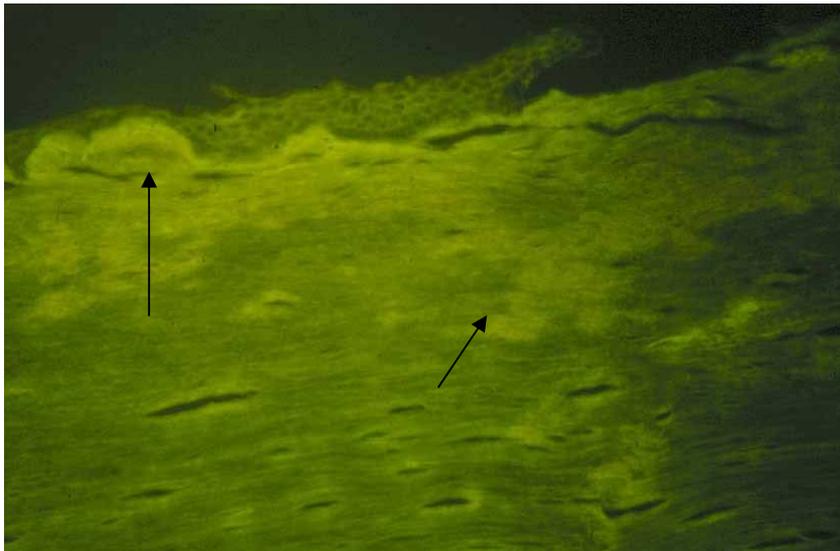
3.1.1 Histopathologische Ergebnisse bei BIGH3-gekoppelten Hornhautdystrophien

- *Histopathologische Ergebnisse bei Gruppe A (gittrige Hornhautdystrophie Typ I, Biber-Haab-Dimmer); Patienten A1 (II/7), A2 (IV/1 und IV/2)*

Bei allen histologischen Schnittbildern fand sich in der lichtmikroskopischen Untersuchung eine unregelmäßige Schichtung des Hornhautepithels mit subepithelialen Ablagerungen und Aufbrüchen in der Basalmembran. Die Depots reichen bis in das vordere Hornhautstroma. Bei der Anfärbung mit Thioflavin-T zeigten sich neben den subepithelialen Veränderungen lineare amyloidartige Ablagerungen in Höhe der Bowman-Schicht und im vorderen Stroma (fluoreszeierend). Die seitlichen Stromaanteile, die tieferen Stromaschichten, die Descemetmembran und das Hornhautendothel stellen sich regelrecht dar (Abb. 19).



19a



19b

Abbildung 19

Histopathologische Schnittbilder (gittrige Hornhautdystrophie Typ I, Biber-Haab-Dimmer)

19a *Kongorot-Färbung, 100fache Vergrößerung*

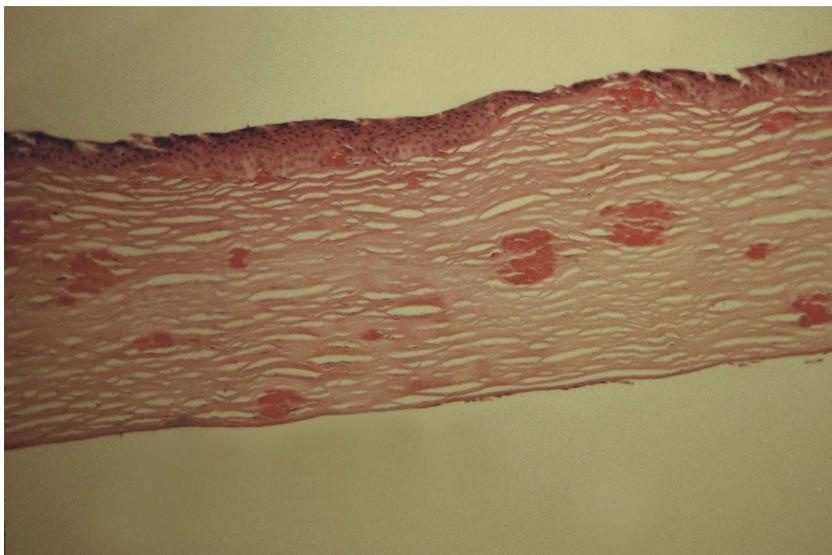
Hornhautepithel mit unregelmäßiger Schichtung, subepithelialen lamellären Einlagerungen und Aufbrüchen in der Bowman-Lamelle. Die seitlichen und tiefen Stromaschichten, die Descemetmembran und das Hornhautendothel sind regelrecht

19b *Thioflavin-Färbung, 200fache Vergrößerung*

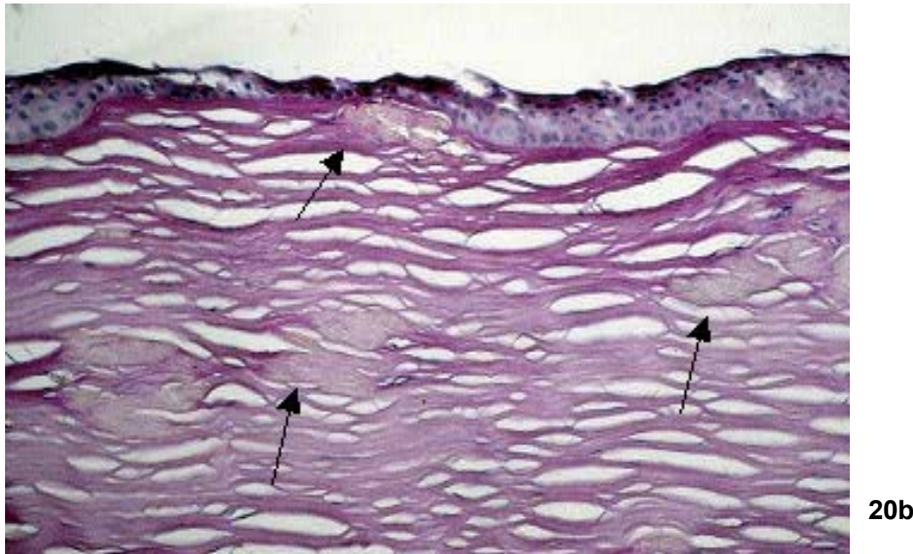
Fluoreszierende amyloidartige Ablagerungen in Höhe der Bowman-Schicht und im vorderen Hornhautstroma (Pfeile)

- *Histopathologische Ergebnisse bei Gruppe B (granuläre Hornhautdystrophie Typ I, Groenouw); Patienten B1 (II/3), B6 und B7*

Bei allen untersuchten Patienten war das Hornhautepithel unregelmäßig geschichtet, und wir fanden verschieden große hyalinartige, PAS-negative kugelige Ablagerungen im gesamten vorderen Hornhautstroma. Die seitlichen Stromaanteile, die tieferen Stromaschichten, die Descemetmembran und das Hornhautendothel waren regelrecht (Abb. 20).



20a

**Abbildung 20**

Histopathologische Schnittbilder (granuläre Hornhautdystrophie Typ I, Groenouw)

20a HE-Färbung, 100fache Vergrößerung

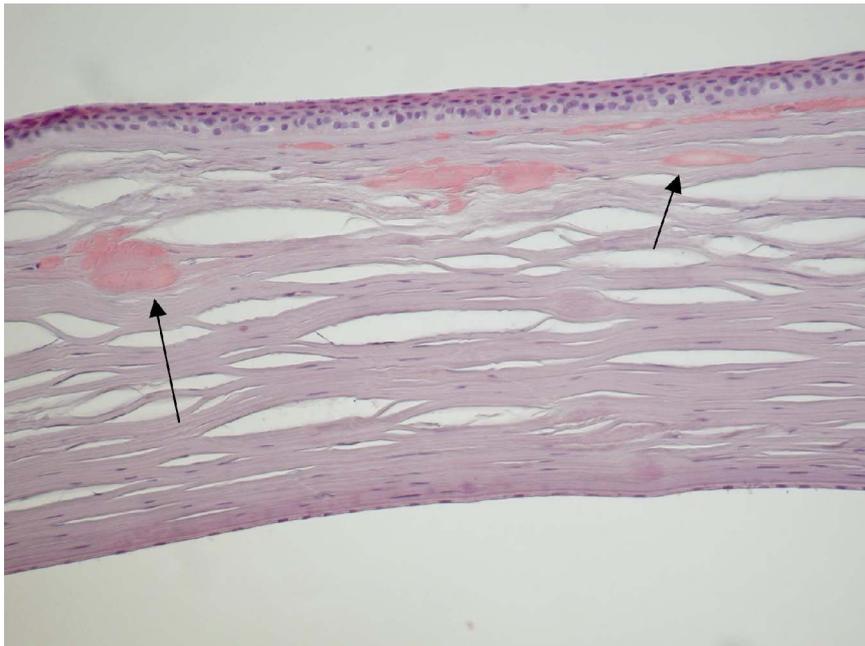
Hornhautepithel mit unregelmäßiger Schichtung, Stromale granuläre Einlagerungen. Die seitlichen und tiefen Stromaschichten, die Descemetmembran und das Hornhautendothel sind regelrecht

20b PAS-Färbung, 200fache Vergrößerung

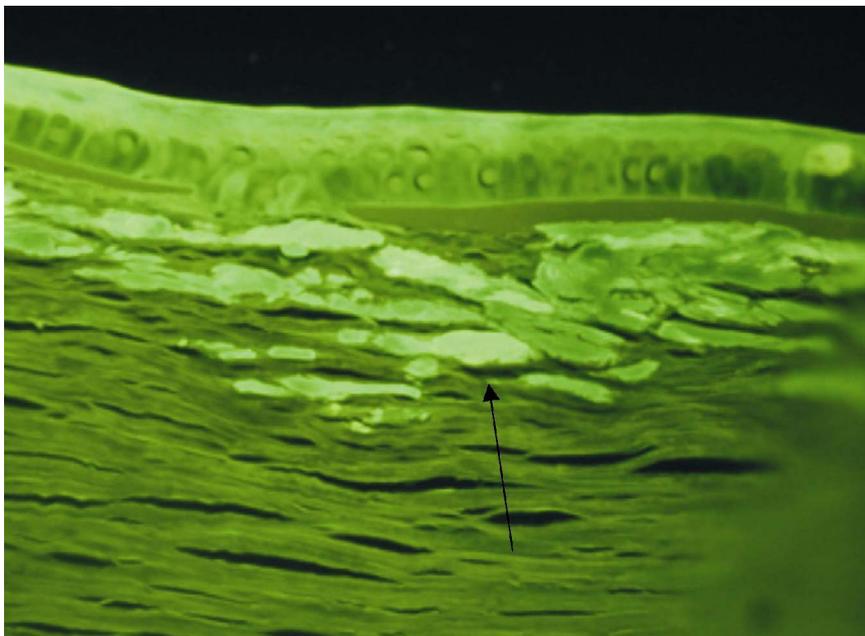
Die Einlagerungen stellen sich PAS-negativ dar (hyalinartige Ablagerungen; Pfeile)

- *Histopathologische Ergebnisse bei Gruppe C (granuläre Hornhautdystrophie Typ II, Avellino); Patienten C2 (III/2), Patient C4*

Es zeigte sich bei allen histopathologischen Schnittbildern bei der lichtmikroskopischen Untersuchung ein unregelmäßiges Hornhautepithel, sowie kleine bis mittelgroße Ablagerungen im gesamten vorderen Stroma. Im Bereich der Bowman-Lamelle und des vorderen Stromas stellen sich diese Depots eher linien- und strichförmig dar, während sie im tieferen Stroma als eher kugelig imponieren. Im Thioflavin-T-Schnitt ist unter dem Fluoreszenzmikroskop eine deutliche Anfärbung der amyloidartigen linearen Ablagerungen zu erkennen. Die seitlichen Stromaanteile, die tieferen Stromaschichten, die Descemetmembran und das Hornhautendothel sind intakt (Abb. 21).



21a



21b

Abbildung 21

Histopathologische Schnittbilder (granuläre Hornhautdystrophie Typ II, Avellino)

21a HE-Färbung, 100fache Vergrößerung

Unregelmäßig geschichtetes Hornhautepithel. Im gesamten Stroma finden sich kleine bis mittelgroße granuläre Ablagerungen, im Bereich der Bowman-Lamelle und des vorderen Stromas eher lamellenartig, im tieferen Stroma als kugelige Depots (Pfeil).

21b Thioflavin-Färbung, 200fache Vergrößerung

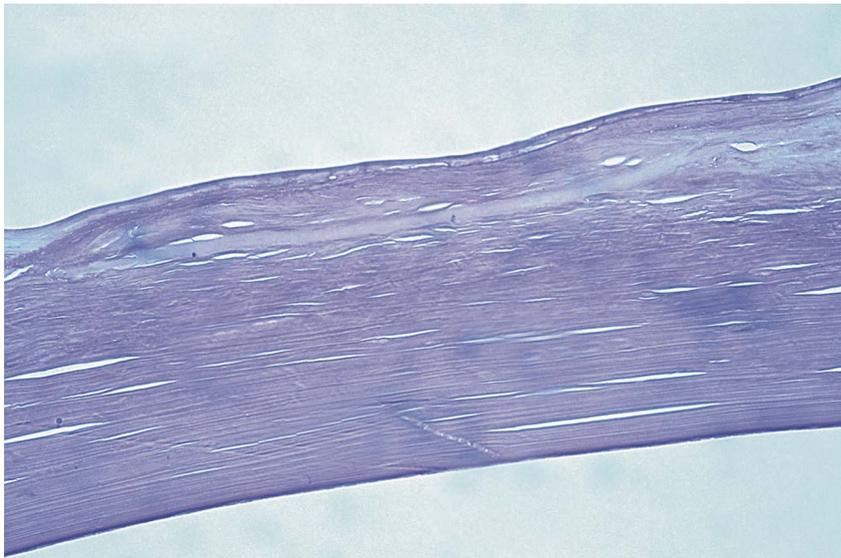
Aufbruch der Bowman-Lamelle. Die linearen amyloidartige Ablagerungen im vorderen Stroma fluoreszieren im blaufreien Licht (Pfeil).

- *Histopathologische Ergebnisse bei Gruppe E; Patienten E1 (E1 II/1 und III/1)*

Wir fanden bei der histopathologischen Untersuchung ein unregelmäßig geschichtetes Hornhautepithel. Die Basalmembran war teilweise durch Einlagerungen unterbrochen.

Die Bowman-Membran war von der Basalmembran abgehoben und teilweise unterbrochen. Zwischen Basalmembran und den Resten der Bowman-Membran und im gesamten vorderen und zentralen Stroma fanden wir lamellenartig angeordnete PAS-negative Massen, in den mittleren Stromaschichten dagegen einzelne, ebenfalls PAS-negative granuläre Ablagerungen.

Die seitlichen Stromaanteile, die tieferen Stromaschichten, die Descemetmembran und das Hornhautendothel waren intakt (Abb. 22).



22a

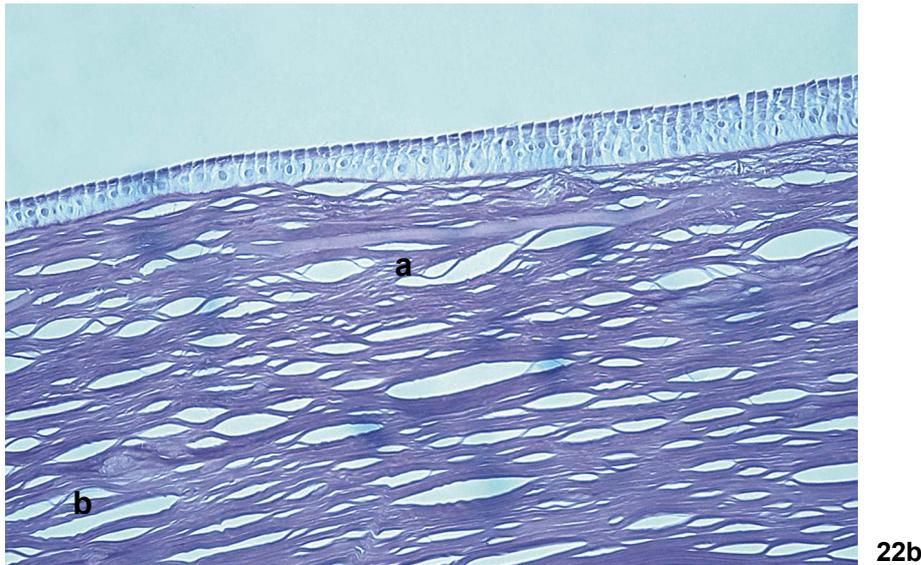


Abbildung 22

Histopathologische Schnittbilder –Familie E1

22a PAS-Färbung, 100fache Vergrößerung

Unregelmäßig geschichtetes Hornhautepithel. Die Bowman-Lamelle ist zeitweilig unterbrochen. Zwischen Basalmembran und Bowman-Lamelle und unterhalb der Bowman-Membran dichte PAS-negative lamelläre Ablagerungen

22b PAS-Färbung, 200fache Vergrößerung

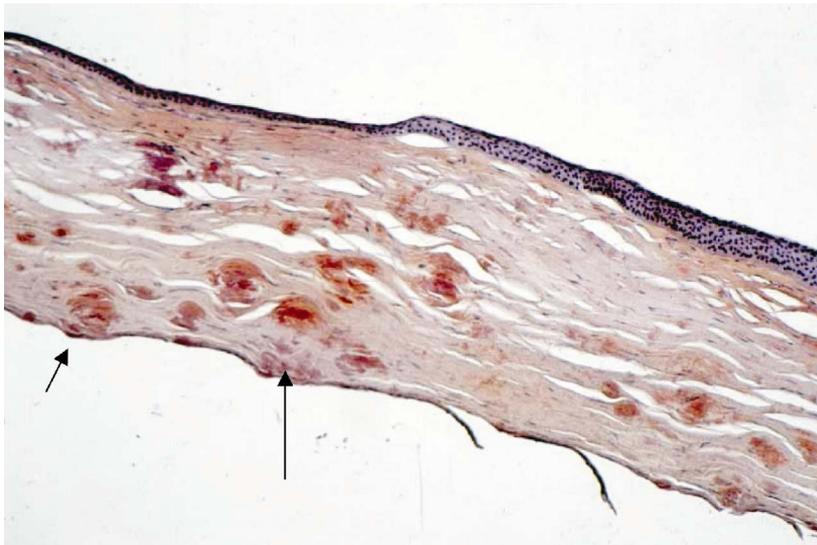
Zusätzlich granuläre PAS-negative hyaline Ablagerungen im tieferen Hornhautstroma

a=Bowman-Membran

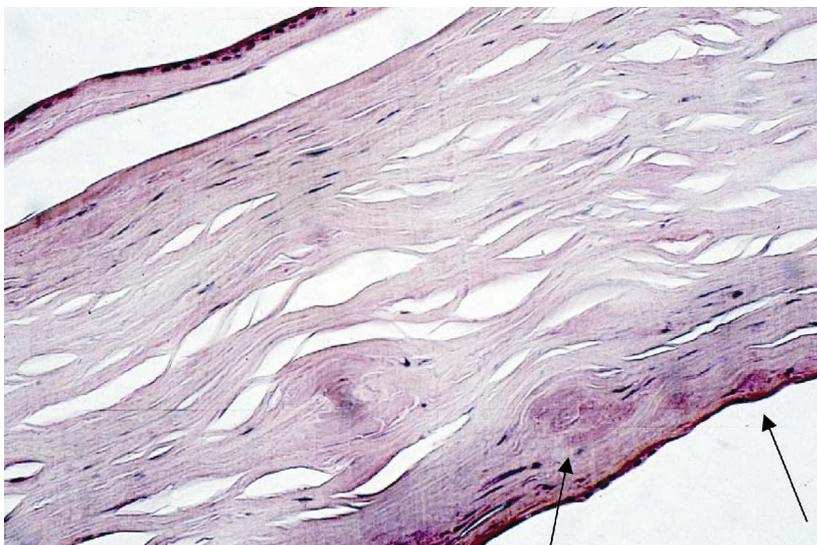
b=granuläre Ablagerung

- *Histopathologische Ergebnisse bei Gruppe E; Patient E2*

Wir fanden eine weitestgehend unregelmäßige Schichtung des Hornhautepithels. Über das gesamte Stroma verteilten sich kugelförmige unregelmäßig große und unregelmäßig begrenzte amyloidartige Ablagerungen, die zum Teil bis an die Descemet-Membran reichten. Das hintere Stroma war deutlich stärker als das vordere Stroma betroffen, und die Ablagerungen reichten bis in die Hornhautperipherie. Sowohl die Descemet-Membran, als auch das Endothel waren intakt (Abb. 23).



23a



23b

Abbildung 23

Histopathologische Schnittbilder Patient E2

23a HE-Färbung, 100fache Vergrößerung

Unregelmäßig geschichtetes Hornhautepithel. Im gesamten Stroma finden sich kleine bis mittelgroße granuläre Ablagerungen, die bis an die Descemet-Membran heranreichen (Pfeile).

23b PAS-Färbung, 200fache Vergrößerung

Die Ablagerungen sind PAS-positiv (amyloidartig) (Pfeile)

3. 1. 2 Molekulargenetische Ergebnisse bei BIGH3-gekoppelten Hornhautdystrophien

Alle molekulargenetischen Ergebnisse sind in Tabelle 4 dargestellt.

- *Molekulargenetische Ergebnisse bei Gruppe A (gittrige Hornhautdystrophie Typ I, Biber-Haab-Dimmer)*

Bei den betroffenen Mitgliedern der Familie A1 (II/7 und III/4), der Familie A2 (III/2, IV/1 und IV/2) und bei der Familie A3 (II/2) wurde in der direkten Sequenzierung ein heterozygoter Einzelbasenaustausch 417C>T im Exon 4 festgestellt (Abb. 24a). Dieser heterozygote

Einzelbasenaustausch fand sich bei dem nichtbetroffenen Familienmitglied II/1 der Familie A2 nicht. Das Codon 124 kodiert nicht mehr für die Aminosäure Arginin, sondern für die Aminosäure Cystein (Arg124Cys).

- *Molekulargenetische Ergebnisse bei Gruppe B (granuläre Hornhautdystrophie Typ I, Groenouw)*

Bei den betroffenen Mitgliedern der Familie B1 (II/2, II/3, III/2, III/3 und IV/2), der Familie B2 (III/3 und IV/2), der Familie B3 (II/ 1 und III/1), der Familie B4 (II/2), der Familie B5 (II/2 und III/1) und bei den Einzelpersonen B6, B7 und B8 stellten wir einen heterozygoten Einzelbasenaustausch 1710C>T im Exon 12 fest. Aus diesem Grund kodiert das Codon 555 nicht mehr für die Aminosäure Arginin, sondern für die Aminosäure Tryptophan (Arg555Trp) (Abb. 24b). Diese Mutation fand sich nicht bei den nichtbetroffenen Familienmitgliedern der Familie B1 (II/4, III/1 und IV/1), den nichtbetroffenen Familienmitgliedern der Familie B2 (IV/1 und V/1) und dem nichtbetroffenen Familienmitglied der Familie B4 (III/1).

- *Molekulargenetische Ergebnisse bei Gruppe C (granuläre Hornhautdystrophie Typ II, Avellino)*

Wir fanden bei dem betroffenen Familienmitglied der Familie C1 (III/1), der Familie C2 (III/2, IV/2 und V/2), der Familie C3 (II/1 und III/1) und der Einzelperson C4 einen heterozygoten Einzelbasenaustausch 418G>A im Exon 4. Das Codon 124 kodiert deshalb nicht mehr für die Aminosäure Arginin, sondern für die Aminosäure Histidin (Arg124His) (Abb. 24c). Diese Mutation konnte bei dem nichtbetroffenen Familienmitglied der Familie C2 (III/1) nicht nachgewiesen werden.

- *Molekulargenetische Ergebnisse bei Gruppe D (Wabenförmige Hornhautdystrophie Thiel-Behnke)*

Wir fanden weder bei den betroffenen Familienmitgliedern der Familie D1, noch bei den Einzelpersonen D2, D3 und D4 einen Einzelbasenaustausch in den Exons 1 bis 17 des BIGH3-Gens, der zu einem Aminosäureaustausch geführt hätte.

- *Molekulargenetische Ergebnisse bei Gruppe E (nicht zuordenbarer Hornhautbefund)*

Bei beiden betroffenen Familienmitgliedern der Familie E1 (II/1 und III/1) fanden wir einen heterozygoten Basenaustausch 1572T>C im Exon 11. Dadurch kodiert das Codon 509 nicht mehr für die Aminosäure Leucin, sondern für die Aminosäure Prolin (Leu509Pro) (Abb. 24d). Da diese Mutation bisher nicht beschrieben ist, bestätigten wir sie mittels Restriktionsverdau mit dem Restriktionsenzym Acu I (NEB, Ipswich, MA, USA) durch. Wir fanden bei beiden Patienten E1 II/1 und E1 III/1 drei Fragmente mit einer Länge von 57, 166 und 223

Basenpaaren und bei der nichtbetroffenen Kontrolle zwei Fragmente mit 57 und 166 Basenpaaren (Abb. 25). Bei 100 nichtverwandten Kontrollen fanden wir ebenfalls 2 Fragmente mit 57 und 166 Basenpaaren.

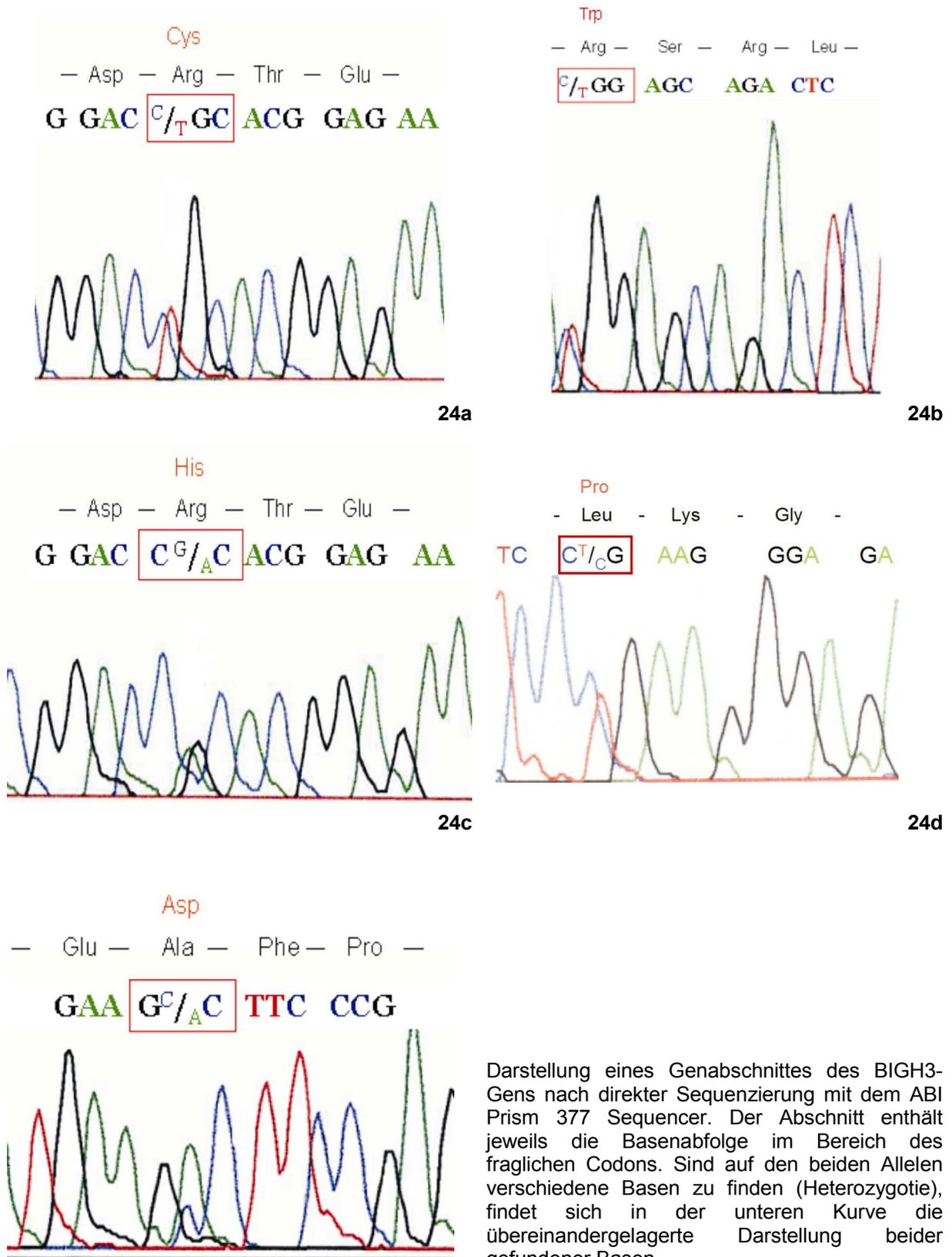
Bei dem Patienten E2 entdeckten wir einen heterozygoten Einzelbasenaustausch 1684C>A im Exon 12. Durch diesen Einzelbasenaustausch kodiert das Codon 546 nicht mehr für die Aminosäure Arginin, sondern für die Aminosäure Asparagin (Arg546Asp) (Abb. 24e).

Gittrige Dystrophie Typ I (Biber-Haab-Dimmer) (Gruppe A)			
<i>Familien</i>	<i>Patienten</i>	<i>Einzelperson</i>	
3	6	0	Arg124Cys
Granuläre Dystrophie Typ 1 (Groenouw) (Gruppe B)			
<i>Familien</i>	<i>Patienten</i>	<i>Einzelperson</i>	<i>Aminosäurenaustausch</i>
5	12	3	Arg555Trp
Granuläre Dystrophie Typ II (Avellino) (Gruppe C)			
<i>Familien</i>	<i>Patienten</i>	<i>Einzelperson</i>	<i>Aminosäurenaustausch</i>
3	6	1	Arg124His
Wabenförmige Hornhautdystrophie Typ Thiel-Behnke (Gruppe D)			
<i>Familien</i>	<i>Patienten</i>	<i>Einzelperson</i>	<i>Aminosäurenaustausch</i>
1	2	3	kein
Nicht zuordenbarer Hornhautbefund (Gruppe E)			
E1			
<i>Familie</i>	<i>Patienten</i>	<i>Einzelperson</i>	<i>Aminosäurenaustausch</i>
1	2	0	<i>Leu509Pro</i>
E2			
<i>Familien</i>	<i>Patient</i>	<i>Einzelperson</i>	<i>Aminosäurenaustausch</i>
0		1	Ala546Asp

Tabelle 4

Molekulargenetische Ergebnisse im *BIGH3*-Gen

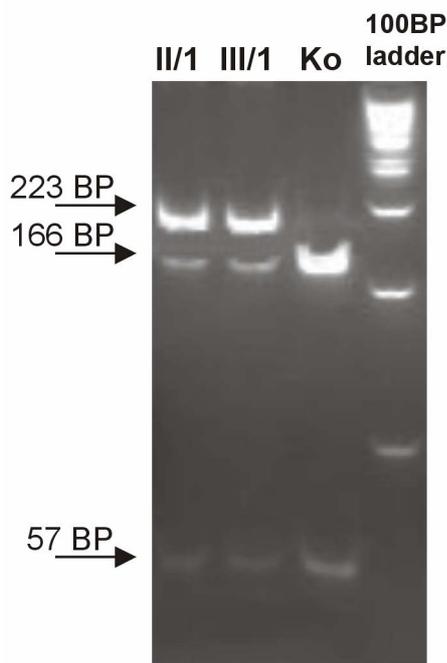
Die neugefundene Mutation ist ***kursiv*** dargestellt.



Darstellung eines Genabschnittes des BIGH3-Gens nach direkter Sequenzierung mit dem ABI Prism 377 Sequencer. Der Abschnitt enthält jeweils die Basenabfolge im Bereich des fraglichen Codons. Sind auf den beiden Allelen verschiedene Basen zu finden (Heterozygotie), findet sich in der unteren Kurve die übereinandergelagerte Darstellung beider gefundener Basen.

Abbildung 24
 Molekulargenetische Ergebnisse im BIGH3-Gen

24a (Patientengruppe A) <i>gittrige Hornhautdystrophie</i> <i>Typ I Biber-Haab-Dimmer</i>	<u>Exon 4 Codon 124</u> Heterozygoter Einzelbasenaustausch 417C>T im Exon 4. Das Codon 124 kodiert nicht mehr für die Aminosäure Arginin, sondern für die Aminosäure Cystein (Arg124Cys).
24b (Patientengruppe B) <i>granul. Hornhautdystrophie</i> <i>Typ I, Groenouw</i>	<u>Exon 12 Codon 555</u> Heterozygoter Einzelbasenaustausch 1710C>T im Exon 12. Das Codon 555 kodiert nicht mehr für die Aminosäure Arginin, sondern für die Aminosäure Tryptophan (Arg555Trp).
24c (Patientengruppe C) <i>Granul. Hornhautdystrophie</i> <i>Typ II, Avellino</i>	<u>Exon 4 Codon 124</u> Heterozygoter Einzelbasenaustausch 418G>A im Exon 4. Das Codon 124 kodiert nicht mehr für die Aminosäure Arginin, sondern für die Aminosäure Histidin (Arg124His).
24d (Familie E1) <i>Neu beschriebene Mutation</i>	<u>Exon 11 Codon 509</u> Heterozygoter Einzelbasenaustausch 1572T>C im Exon 11. Das Codon 509 kodiert nicht mehr für die Aminosäure Leucin, sondern für die Aminosäure Prolin (Leu509Pro).
24e (Patient E2) <i>Polymorphe korneale</i> <i>Amyloidose</i>	<u>Exon 12 Codon 546</u> Heterozygoter Einzelbasenaustausch 1684C>A im Exon 12. Das Codon 546 kodiert nicht mehr für die Aminosäure Alanin, sondern für die Aminosäure Asparagin (Ala546Asp).



*Mutationsnachweis mit dem Restriktionsenzym *Acu I**
E1 II/1 und E1 III/1: drei Fragmente mit einer Länge von 57, 166 und 223 Basenpaaren
Kontrolle: zwei Fragmente mit 57 und 166 Basenpaaren

Abbildung 25

3. 1. 3 Therapeutische Ergebnisse bei BIGH3-gekoppelten Hornhautdystrophien

Die therapeutischen Ergebnisse sind in Tabelle 5 dargestellt. Bei den 16 Patienten mit PTK kam es zu einem Visusanstieg von 3,5 Zeilen (minimal 1 Zeile, maximal 5 Zeilen). 14 von 16 Augen zeigten sich im Nachbeobachtungszeitraum frei von Rezidiven. Bei der Patientin B1 III/2 und bei dem Patienten C3 II/1 kam es klinisch zu einem Rezidiv, jedoch ohne einen signifikanten Visusverlust. Es handelte sich dabei um die Patienten mit der längsten Nachbeobachtungsdauer von mehr als 3 Jahren. Bei 2 Augen wurde die PTK aufgrund einer Rezidivtrübung bei Zustand nach perforierender Keratoplastik durchgeführt. Hierbei kam es bei einem Auge mit molekulargenetisch gesicherter gittriger Hornhautdystrophie Typ I Biber-Haab-Dimmer (Aminosäurenaustausch Arg124Cys) zu einem verzögerten Epithelschluß (Patient A1 II/7). Aufgrund der tiefer gelegenen Trübungen erreichte keines dieser beiden Augen eine Sehschärfe von mehr als 0,5. Bei einem Patienten wurde nach PTK eine Epilasik zur Hyperopiekorrektur erfolgreich durchgeführt.

In 4 Fällen wurde zusätzlich eine formstabile Kontaktlinse angepasst. In 2 Fällen kam es durch die Korrektur eines persistierenden irregulären Astigmatismus zu einem weiteren Visusanstieg um 2 bzw. 4 Zeilen (Patient C1 III/1), in 2 weiteren Fällen (Patient B3 II/1) konnten neben einem Visusanstieg um 2 Zeilen die monokularen Doppelbilder ausgeglichen werden.

3. 1. 4 Histopathologische Ergebnisse bei CHST6-gekoppelten Hornhautdystrophien

- *Patient F1 II/1 und Patient F3*

Wir sahen in allen drei histopathologischen Präparaten eine regelrechte Schichtung des Hornhautepithels. Unterhalb des Epithels und zwischen den Stromalamellen bis an die Descemetsche Membran und an den Limbus heranreichend fanden sich PAS-positive Ablagerungen. In der Alcian Blau Färbung für saure Mukopolysaccharide finden sich diese Ablagerungen im Stroma, in den Keratozyten im Bereich der Descemetschen Membran und in den Endothelzellen (Abb. 25).

Patient	Geschlecht/ Alter	Seite	Follow-up/ Monate	Visus präop	Visus postop	Komplikation
Gittrige Dystrophie Typ I, Biber-Haab-Dimmer (Gruppe A-Mutation p.Arg124Cys)						
A1 II/7	W/ 89	Links	4	1/30	0.1	Z. n. KPL 1987 Verzögerter Epithelschluß
Granuläre Dystrophie Typ, Groenouw (Gruppe B-Mutation p.Arg555Trp)						
B1 II/2	M/ 62	Rechts	18	0,5	1,0	
B1 II/2	M/ 62	Links	18	0,63	0,8	Epilasik zu Hyperopiekorrektur 9/04 Visus ohne Korrektur=1,0
B1 III/2	W/40	Rechts	37	0.3	0.6	
B1 III/2	W/40	Links	38	0,1	0.6	
B2 III/3	W/54	Rechts	4	0,3	0.6	
B2 III/3	W/54	Links	10	0,2	0,6	
B3 II/1	M/ 46	Rechts	4	0,6	0,8	Asphärische KL R/L
B3 II/1	M/ 46	Links	7	0,5	0,8	Visus rechts=1,0 Visus links=1,0
B4 II/2	M/ 67	Links	6	0,25	0,5	Z. n. KPL 8/1996
Granuläre Dystrophie Typ II (Avellino) (Gruppe C-Mutation p.Arg124His)						
C1 III/1	W/ 65	Rechts	14	0,32	0,6	Formstabile vorderflächen- prismatorische KL R/L
C1 III/1	W/ 65	Links	13	0,32	0,6	Visus rechts=0,8 Visus links=1,0
C3 II/1	M/ 74	Rechts	40	0,6	1,0	
C3 II/1	M/ 74	Links	38	0,5	0,8	
Wabenförmige Hornhautdystrophie Typ Thiel-Behnke (Gruppe D)						
D1 II/2	W/ 57	Rechts	6	0,5	0,63	
D1 II/2	W/ 57	Links	6	0,40	0,63	

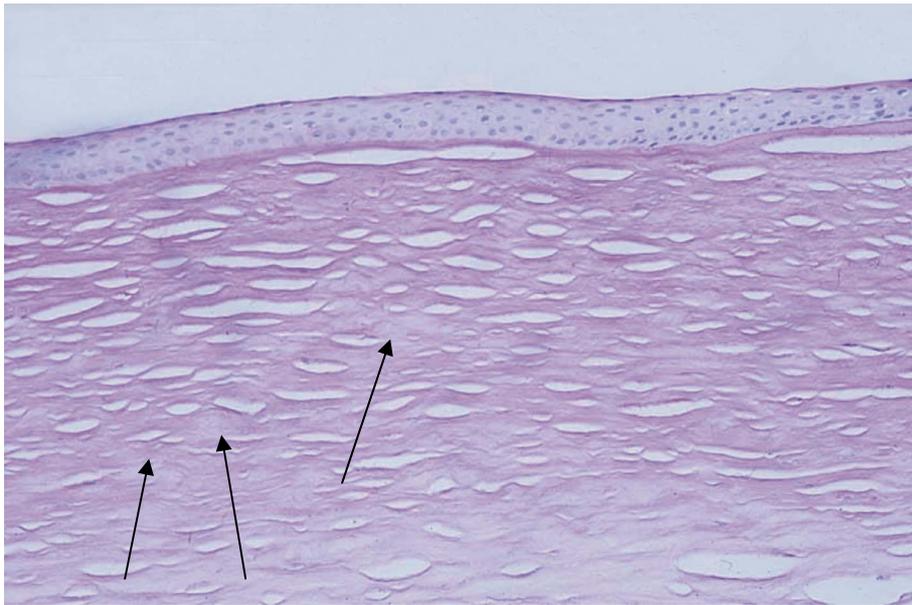
Tabelle 5

Therapeutische Ergebnisse bei BIGH3-gekoppelten Hornhautdystrophien nach PTK in Abhängigkeit vom Genotyp

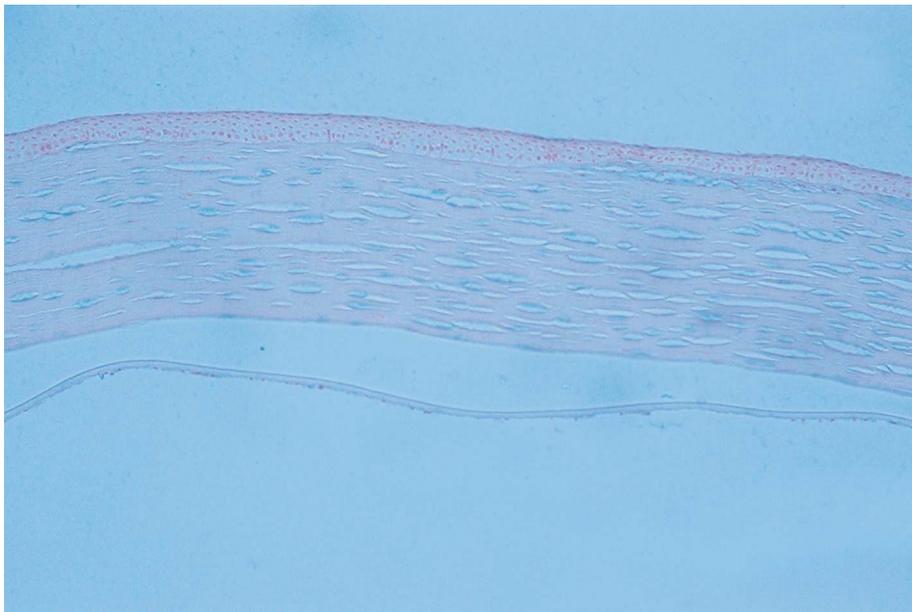
M=männlich W=weiblich

KPL=perforierende Keratoplastik KL=Kontaktlinse

präop=präoperativ Visus postop=Visus nach dem follow-up-Zeitraum



25a



25b

Abbildung 25

Histopathologische Schnittbilder (makuläre Hornhautdystrophie); Patient F3

25a PAS- Färbung, 200fache Vergrößerung

Regelmäßig geschichtetes Epithel

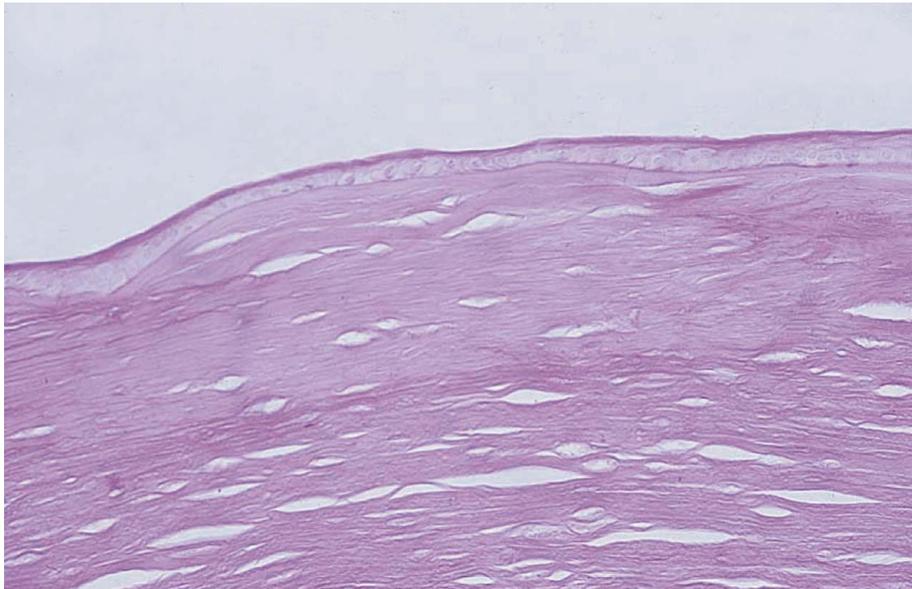
Multiple Einlagerungen zwischen den Stromalamellen

25b Alcian-Blau Färbung, 100fache Vergrößerung

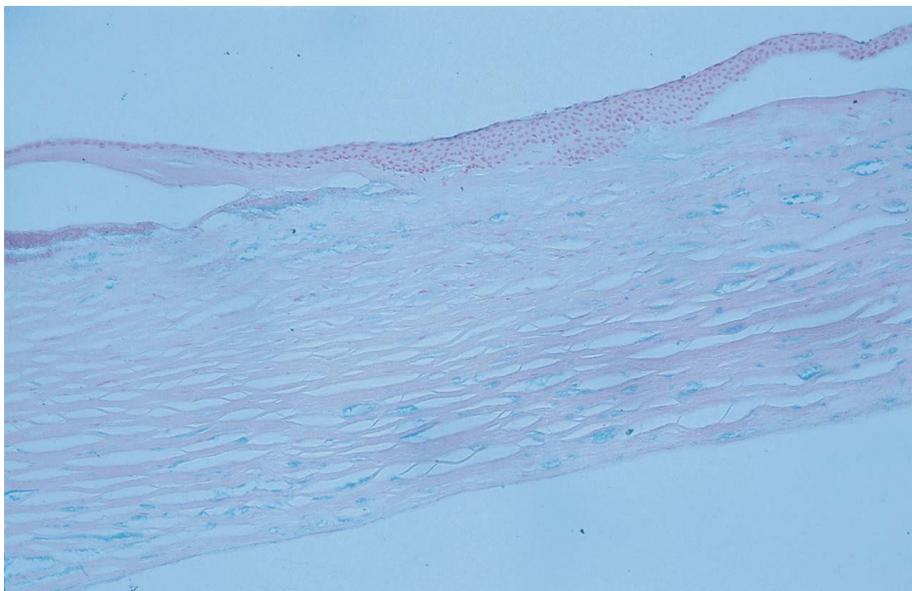
Die Ablagerungen im Stroma, in den Keratozyten im Bereich der Descemet'schen Membran und in den Endothelzellen färben sich blau

- *Patient F4*

Zusätzlich zu den oben beschriebenen Veränderungen sahen wir bei diesen histopathologischen Präparaten eine Degeneration des Epithels mit dem Verlust von Epithelschichten, welches sich zum Teil nur einschichtig darstellte. Die Bowman-Schicht fehlte teilweise und unterhalb des Epithels fanden wir eine plaqueartige hyaline Schicht, die ungefähr ein Drittel des gesamten Stromadurchmessers einnahm (Abb. 26).



26a



26b

Abbildung 26

Histopathologische Schnittbilder (makuläre Hornhautdystrophie) Patient F4

26a PAS-Färbung, 200fache Vergrößerung

Zum Teil nur einschichtiges Epithel. Unter dem Epithel plaqueartige hyaline Schicht

26b Alcian-Färbung, 100fache Vergrößerung

Multiple blaue Ablagerungen im gesamten Stroma, in den Keratozyten im Bereich der Descemetschen Membran und in den Endothelzellen

3. 1. 5 Molekulargenetische Ergebnisse bei CHST6-gekoppelten Hornhautdystrophien

Alle molekulargenetischen Ergebnisse sind in Tabelle 6 dargestellt. Wir fanden innerhalb des Exon 3 (kodierender Bereich) des CHST6-Gens bei Familie F1 und den Patienten F2 bis F4 6 Mutationen, 5 Missense-Mutationen und eine frameshift-Mutation, von denen 3 bisher noch nicht beschrieben wurden.

- *Familie F1*

Bei Familie F1 fanden wir einen homozygoten Basenaustausch 693T>A im Exon 3 (erste Position des Startcodons) bei beiden betroffenen Familienmitgliedern F1 II/1 und F2 II/2. Die nichtbetroffenen Eltern F1 I/1 und F1 I/2 und der nichtbetroffene Bruder F1 II/3 sind heterozygote Träger dieser Mutation. Das Codon 1 kodiert nicht mehr für Methionin, sondern für Leucin (Met1Leu) (Abb. 26a und b).

Diese Mutation ist bisher in der Literatur nicht beschrieben worden. Aus diesem Grund führten wir einen zweiten Mutationsnachweis mit dem Restriktionsenzym NSPI (NEB, Ipswich, MA, USA) durch. Wir fanden bei beiden Schwestern F1 II/1 und F1 II/2 mit homozygotem Genotyp 2 Fragmente mit einer Länge von 171 und 307 Basenpaaren und bei den 3 Familienmitgliedern F1 I/1, F1 I/2 und F1 II/3 mit einem heterozygoten Genotyp 4 Fragmente mit einer Länge von 48, 123, 171 und 307 Basenpaaren (Abb. 27a). Bei den 100 nichtverwandten Kontrollen fanden wir 3 Fragmente mit 48, 123 und 307 Basenpaaren.

- *Patientin F2 und F4*

Bei Patientin F2 und bei Patient F4 sahen wir in der direkten Sequenzierung einen heterozygoten Basenaustausch 1291T>G im Exon 3 (2. Position des Codons 200). Dadurch kodiert das Codon 200 nicht mehr für die Aminosäure Leucin, sondern für die Aminosäure Arginin (Leu200Arg) (Abb. 26c). Eine weitere Mutation konnte bei Patientin F2 nicht entdeckt werden.

Wir fanden jedoch bei beiden Patienten einen heterozygoten Einzelbasenaustausch 1176C>G im Exon 3 (erste Position des Codons 162), Dadurch kodiert das Codon 162 nicht mehr für die Aminosäure Arginin, sondern für die Aminosäure Glycin (Arg162Gly) (Abb. 26d). Dabei handelt es sich jedoch weder um eine sogenannte konservierte Region (=im selben Genabschnitt bei verschiedenen Spezies gleiche Sequenz), noch um einen Polaritätswechsel der Aminosäure. Desweiteren wurde dieser Basenaustausch bereits mit einer Frequenz von 6,3% in der Normalbevölkerung gefunden [Aldave et al. 2004]. Aus diesen Gründen muß davon ausgegangen werden, dass es sich bei diesem Basenpaaraustausch um einen Polymorphismus handelt.

- *Patient F4*

Wir fanden neben den oben beschriebenen Veränderungen einen weiteren heterozygoten Einzelbasenaustausch 1209C>T im Exon 3 (erste Position des Codons 173). Das Codon 173 kodiert aus diesem Grund nicht mehr für die Aminosäure Leucin, sondern für die Aminosäure Phenylalanin (Leu173Phe) (Abb. 26e). Da es sich hierbei ebenfalls um eine bisher nicht beschriebene Mutation handelte, führten wir einen Restriktionsverdau mit dem Restriktionsenzym SmlI (NEB, Ipswich, MA, USA) durch. Wir fanden bei Patient F4 Fragmente mit einer Länge von 159, 211 und 370 Basenpaaren, während wir bei 100 nichtverwandten Kontrollen 2 Fragmente mit 159 und 211 Basenpaaren sahen (Abb. 27b).

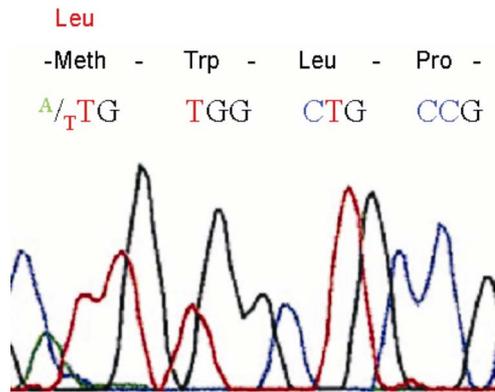
- *Patient F3*

Bei Patientin F3 fanden wir auf einem Allel den schon zuvor beschriebenen Einzelbasenaustausch 1324G>A im Exon 3 (zweite Position des Codons 211). Durch diesen Austausch kodiert das Codon 211 nicht mehr für die Aminosäure Arginin, sondern für die Aminosäure Glutamin (Arg211Gln) (Abb. 26f). Auf dem 2. Allel fanden wir eine bisher noch nicht beschriebene Deletion 1735_1736 delTG an erster und zweiter Position des Codons 276 im Exon 3. Dadurch kommt es zu einer Verschiebung des Leserasters für die Aminosäuren (frameshift) und einem Stop an Position 363 (Abb. 26g). Wir bestätigten diese Mutation mit Hilfe des Restriktionsenzym HpyCH4III (NEB, Ipswich, MA, USA). Die betroffene Patientin hatte nach dem Verdau 4 Fragmente mit einer Länge von 43, 154, 210 und 364 Basenpaaren, während wir bei den 100 nichtverwandten Kontrollen 3 Fragmente mit einer Länge von 43, 154 und 210 Basenpaaren sahen (Abb. 27c).

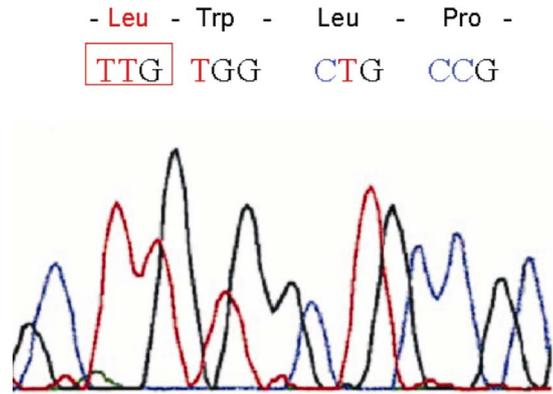
Patient	Mutation	Aminosäurenaustausch	Status des Allels	Art des Aminosäurenaustausches
F1 II/1; II/2	693T>A	Met1Leu	homozygot	Start
F2	1291T>G	Leu200Arg	heterozygot	Neutral/ nicht polar -> nicht-neutral/ polar (basisch) Nicht konserviert
F3	1324G>A	Arg211Gln	heterozygot	nicht-neutral/ polar (basisch)-> neutral/ polar Nicht konserviert
	1734_1735delTG	Cys149fsX363	heterozygot	<i>frameshift</i>
F4	1291T>G	Leu200Arg	heterozygot	Neutral/ nicht polar -> nicht-neutral/ polar (basisch) Nicht konserviert
	1209C>T	Leu173Phe	heterozygot	Neutral/ nicht polar-> Neutral/ nicht polar Konserviert
F2 F4	1176 C->G	Arg162Gly (Polymorphismus)	heterozygot	nicht-neutral/ polar -> neutral/ nicht-polar Nicht konserviert <i>Polymorphismus</i>

Tabelle 6

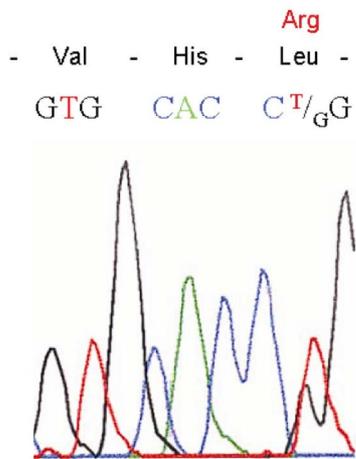
Molekulargenetische Ergebnisse im CHST6-Gen
Die neugefundene Mutation ist ***kursiv*** dargestellt



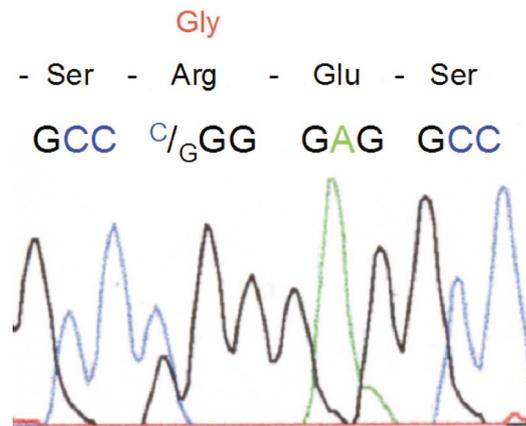
26a



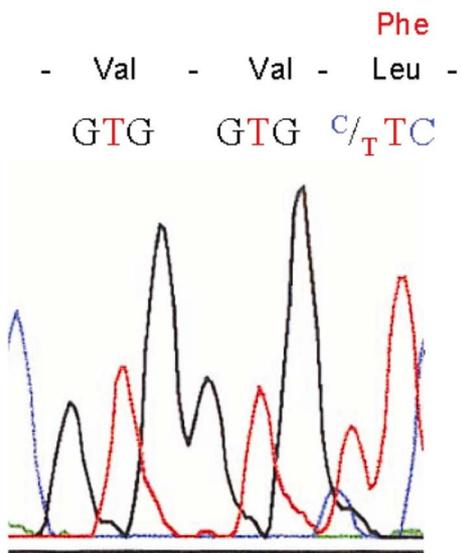
26b



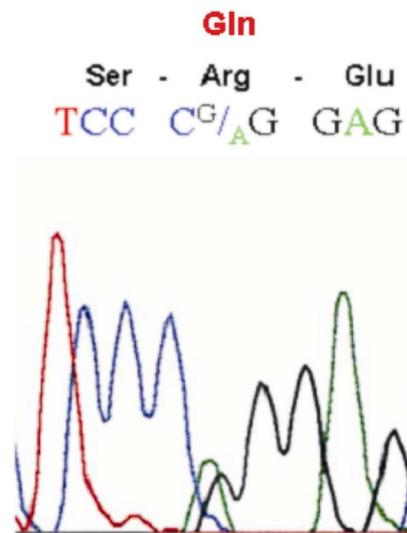
26c



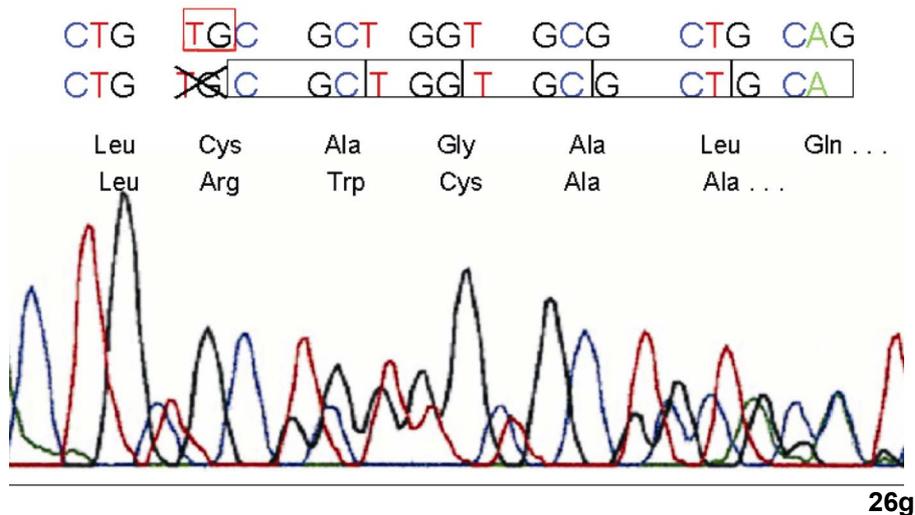
26d



26e



26f

**Abbildung 26***Molekulargenetische Ergebnisse im CHST6-Gen*

Darstellung eines Genabschnittes des CHST6-Gens nach direkter Sequenzierung mit dem ABI Prism 377 Sequencer. Der Abschnitt enthält jeweils die Basenabfolge im Bereich des fraglichen Codons. Sind auf den beiden Allelen verschiedene Basen zu finden (Heterozygotie), findet sich in der unteren Kurve die übereinandergelagerte Darstellung beider gefundenen Basen.

26a (Familie F1) Exon 3; Codon 1

I/1; I/2; II/3

Heterozygoter Einzelbasenaustausch 693A>T im Exon 3. Das Codon 1 kodiert nicht mehr für Methionin, sondern für Leucin (Met1Leu).

26b (Familie F1) Exon 3; Codon 1

II/1 und II/2

Homozygoter Einzelbasenaustausch 693A>T im Exon 3. Das Codon 1 kodiert nicht mehr für Methionin, sondern für Leucin (Met1Leu).

26c (Patient F2 und Patient F4) Exon 3; Codon 200

Heterozygoter Einzelbasenaustausch 1291T>G im Nukleotid. Das Codon 200 kodiert nicht mehr für Leucin, sondern für Arginin (Leu200Arg).

26d (Patient F2 und Patient F4) Exon 3; Codon 162

Heterozygoter Einzelbasenaustausch 1176C>G im Exon 3. Das Codon 162 kodiert nicht mehr für Arginin, sondern für Glycin (Arg162Gly).

26e (Patient F4) Exon 3; Codon 173

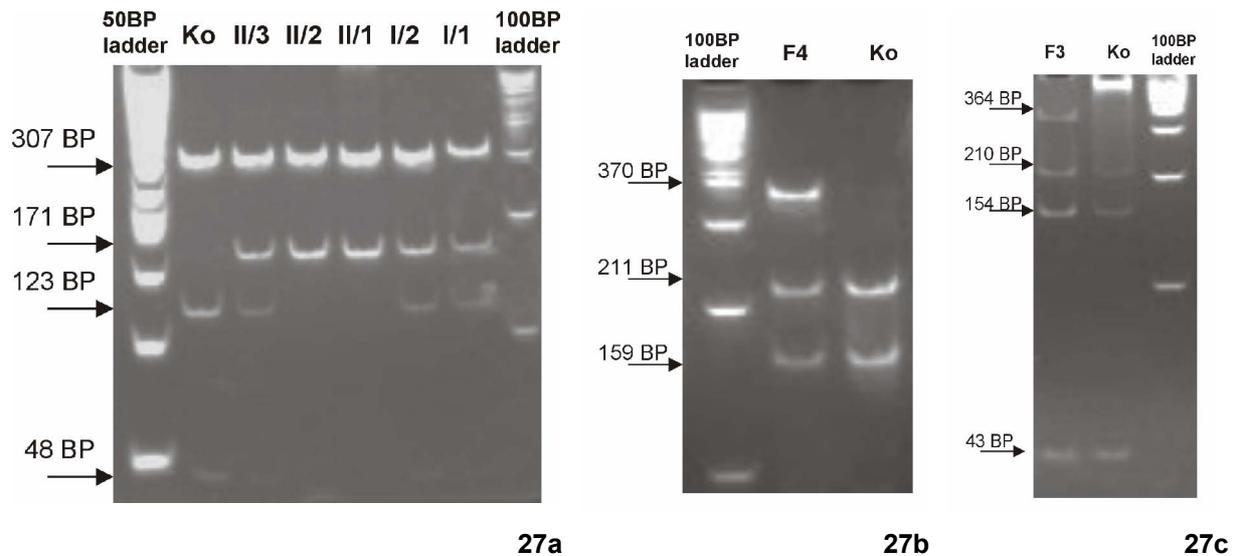
Heterozygoter Einzelbasenaustausch 1209C>T im Exon 3. Das Codon 173 kodiert nicht mehr für Leucin, sondern für Phenylalanin (Leu173Phe).

26f (Patient F3) Exon 3; Codon 211

Heterozygoter Einzelbasenaustausch 1324G>A im Exon 3. Das Codon 211 kodiert nicht mehr für Arginin, sondern für Glutamin (Arg211Gln).

26g (Patient F3) Exon 3; Codon 276

Deletion 1735_1736 delTG. Es resultiert ein Verschiebung des Leserasters für die Aminosäuren (frameshift) und einem Stop im Codon 363.

**Abbildung 27**

Mutationsnachweis mit dem Restriktionsenzym

27a *Mutationsnachweis mit dem Restriktionsenzym NSPI*

F1 II/1 und F1II/2 (homozygoter Genotyp): 2 Fragmente mit einer Länge von 171 und 307 Basenpaaren

F1 I/1, F1 I/2 und F1 II/3 (heterozygoter Genotyp): 4 Fragmente mit einer Länge von 48, 123, 171 und 307 Basenpaaren

Kontrolle (Ko): 3 Fragmente mit 48, 123 und 307 Basenpaaren

27b *Mutationsnachweis mit dem Restriktionsenzym SmlI*

F4: 3 Fragmente mit einer Länge von 159, 211 und 370 Basenpaaren

Kontrolle (Ko): 2 Fragmente mit 159 und 211 Basenpaaren

27c *Mutationsnachweis mit dem Restriktionsenzym HpyCh4III*

F3: 4 Fragmente mit einer Länge von 43, 154, 210 und 364 Basenpaaren

Kontrolle (Ko): 3 Fragmente mit einer Länge von 43, 154 und 210 Basenpaaren

3. 1. 6 **Therapeutische Ergebnisse bei CHST6-gekoppelten Hornhautdystrophien**

Die Ergebnisse der chirurgischen Eingriffe sind in Tabelle 7 dargestellt. Wir konnten den bestkorrigierten Visus bei den Patienten F1 II/1, F1 II/2 und F2 um einen Mittelwert von 2,8 Zeilen verbessern (mindestens 2 Zeilen, maximal 4 Zeilen). Bei 4 von 5 Augen zeigten sich im Nachbeobachtungszeitraum keine rezidivierenden Hornhauterosionen. Wir wiederholten die PTK am rechten Auge der Patientin F2 16 Monate nach der Erstbehandlung wegen wiederkehrender schmerzhafter Hornhauterosionen mit erhöhter Blendungsempfindlichkeit. Danach litt die Patientin nicht mehr unter Beschwerden an diesem Auge. Aufgrund der tiefer gelegenen Trübungen erreichte keines der Augen eine Sehschärfe von mehr als 0,5. Bei Patientin F1 II/2 passten wir 2 bzw. 8 Monate nach der PTK formstabile bitorische Kontaktlinsen an. Hierdurch kam es durch den zusätzlichen Ausgleich der irregulären Hornhautoberfläche zu einem weiteren Visusanstieg um 2 Zeilen. Patientin F3 erreichte

einen Visusanstieg von 3 bzw. 5 Zeilen, Patient F4 von Lichtscheinperzeption auf beiden Seiten auf 0,5 bzw. 0,6. Bei beiden Patienten fand sich im Nachbeobachtungszeitraum kein Rezidiv der makulären Hornhautdystrophie im Transplantat.

Patient	Ge- schlecht Alter/	R/L	Hornhaut- erosionen/ oberflächliche Trübungen	Follow- up Monate	Op	Visus Präop	Visus Postop	Sonstiges	Letzter Visus
F1 /II/1	W/ 25	R	Häufig/ viel	7	KPL	0.2	0.5		
		L	Häufig/ viel	14	PTK	0.2	0.4		
F1 II/2	W/ 27	R	Häufig/ viel	8	PTK	0.1	0.4	Bitorische KL 07/ 05	0.5
		L	Häufig/ viel	14	PTK	0.05	0.4	Bitorische KL 07/ 05	0.5
F2	W/ 22	R	Häufig/ viel	24	PTK	0.4	0.63	Re PTK	0.63
		L	Häufig/ viel	28	PTK	0.4	0.8		
F3	W/ 27	R	Selten/ gering	20	KPL	0.32	0.6		
		L	Selten/ gering	34	KPL	0.25	0.5		
F4	M/ 47	R	Selten/ gering	36	KPL	Licht- perzeption	0.5		
		L	Selten/ gering	28	KPL	Licht- perzeption	0.6		

Tabelle 7

Ergebnisse der chirurgischen Eingriffe bei makulärer Hornhautdystrophie in Abhängigkeit vom Genotyp

M=männlich W=weiblich

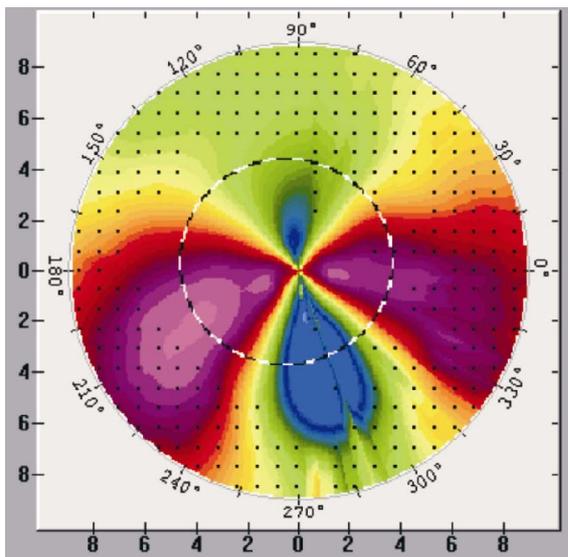
PTK=phototherapeutische Keratektomie KPL=perforierende Keratoplastik KL=Kontaktlinse
präop=präoperativ Visus postop=Visus nach dem follow-up-Zeitraum

3. 2 Ektatische Hornhauterkrankungen

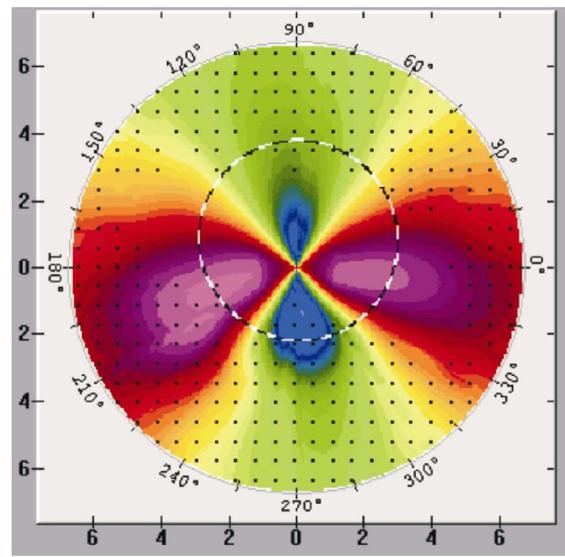
3. 2. 1 Diagnostische Ergebnisse bei pelluzider marginaler Hornhautdegeneration und Keratokonus

- *Farbkodierte Darstellung des Höhenprofils- PMCD*

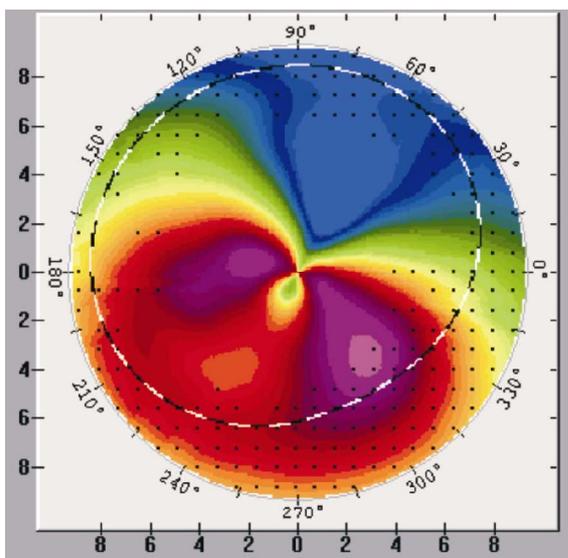
Wir fanden bei allen Patienten einen Astigmatismus gegen die Regel mit einer inferioren, schmetterlingsartigen Aufsteilung („kissing birds“/ „moustache“/ „claw“/ „butterfly“ , Abb. 28).



28a



28b



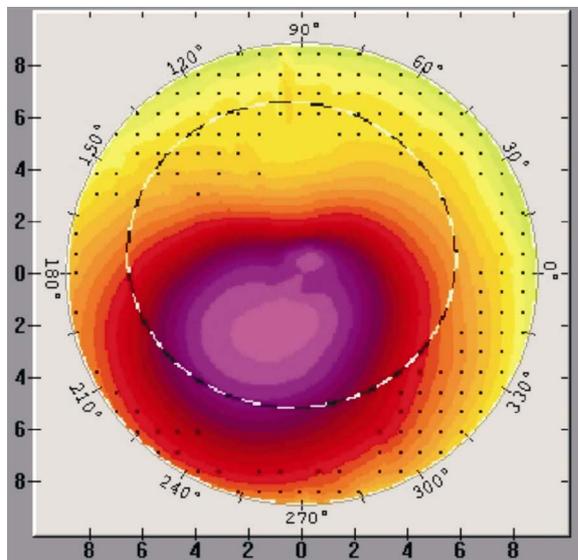
28c

Astigmatismus gegen die Regel mit einer inferioren Ansteilung und der Ausbildung einer schmetterlingsartigen Figur (butterfly/ kissing birds) entlang des nasal und des temporalen Hemimeridians.

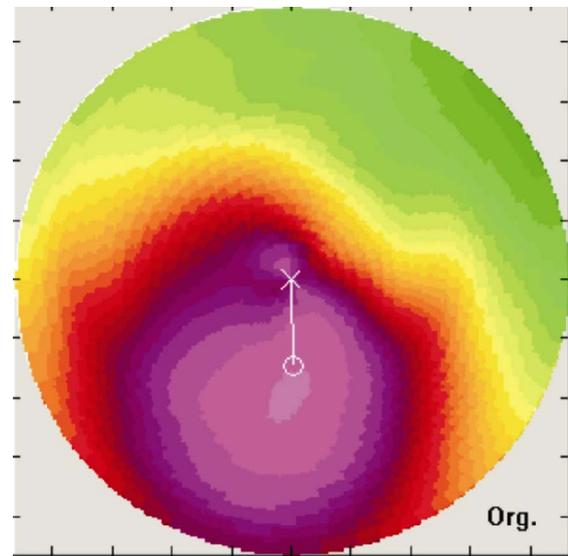
Abbildung 28
Farbkodierte Darstellung des Höhenprofils PMCD

- *Farbkodierte Darstellung des Höhenprofils- Keratokonus*

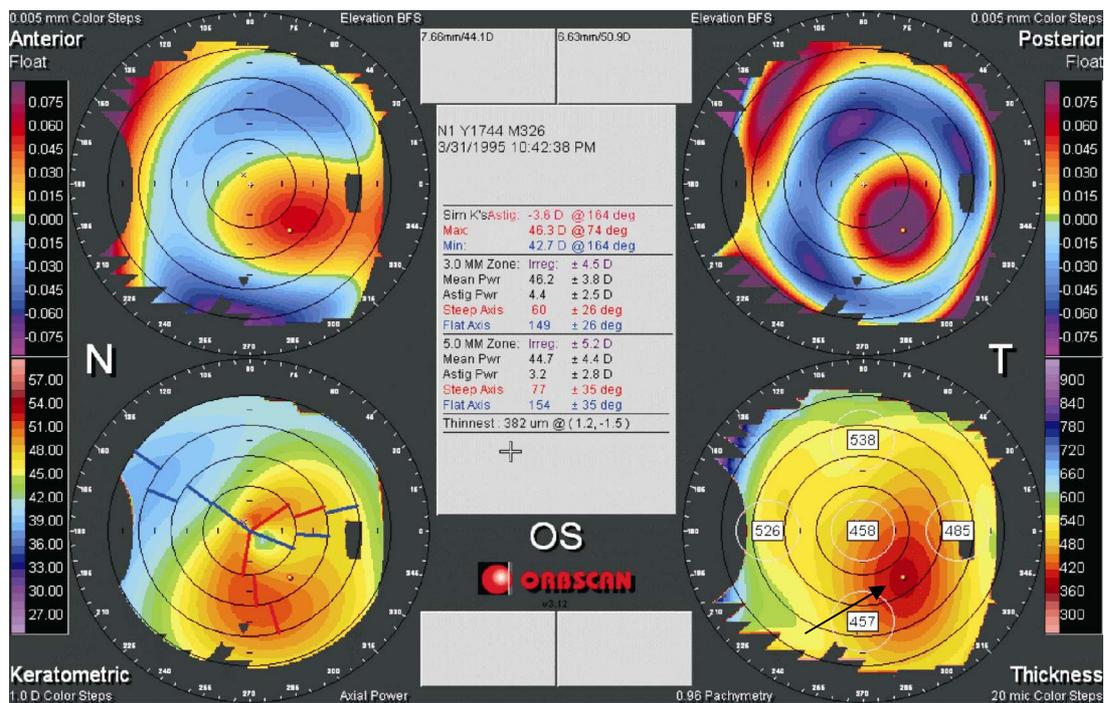
Im Höhenprofil fanden wir eine parazentrale Vorwölbung mit Ausbildung eines Apex (peaks), der bei allen Patienten im temporal unteren Quadranten lag. In der Pachymetrie war die Hornhautdicke bei allen Patienten im Bereich des peaks $<500\mu\text{m}$ (Abb. 29).



29a



29b



29c

Abbildung 29

Farbkodierte Darstellung des Höhenprofils und Pachymetrie Keratokonus

29a Parazentrale Vorwölbung

29b Parazentrale Vorwölbung

29c Topographie und Pachymetrie eines Auges mit Keratokonus mit dem Orbscan (Bausch und Lomb). Im Höhenprofil erkennt man eine parazentrale Vorwölbung (Abbildung links oben). Die Pachymetrie zeigt eine zentrale Stromaverdünnung auf $458\mu\text{m}$ und eine Stromaverdünnung an der dünnsten Stelle (Pfeil) auf $382\mu\text{m}$ (Abbildung rechts unten).

- *Quantitative topographische Messungen-PMCD*

Tabelle 8 faßt die keratometrischen Daten der Patienten mit pelluzidaler marginaler Hornhautdegeneration zusammen. Bei allen Augen fand sich eine Irregularität der Hornhautvorderfläche. Bei den Messungen der Fourier-Analyse lag das sphärische Äquivalent bei 6 von 13 Augen (46,15%) außerhalb des Normbereiches. Alle Augen zeigten einen erhöhten regulären zentralen Astigmatismus und einen irregulären Astigmatismus. Hierbei war die Dezentration bei allen Augen und die Irregularität bei 9 von 13 Augen (69,2%) erhöht.

Bei der Wellenfrontanalyse fand sich bei 7 Augen (53,8%) eine erhöhte Aberration (HOA RMS-Wert). Fünf dieser 7 Augen hatten eine Abweichung der Zentralradien von mehr als 1 mm. Der Aberrationskoeffizient (berechnet aus den Zernike-Koeffizienten der 1. bis 8. Ordnung) [Bürki 2003] lag bei allen Augen außerhalb des Normbereiches.

Nr			Fourier-Analyse					Wellenfrontanalyse	
	simK	Achse	SÄ	Reg. Ast. 3 mm	Reg. Ast. 6 mm	Dezentration	Irregularität	HOA RMS	Aberrationskoeffizient
			Normbereich (mm)					Normbereich (μm)	Normbereich
			7,13-8,23	0-0,2	0-0,2	0-0,45	0-0,030	0,100-0.670	0-1
Abweichung der Zentralradien der Hornhaut<1mm									
1	-2.2	115.7	6,71	0,19	0,22	0,75	0,033	0.324	1.8
2	-2	112.5	7,92	0,37	0,12	0,51	0,049	0.240	1.5
3	-2.6	66.9	7,19	0,47	0,16	1,50	0,022	0.216	3.1
4	-3.8	59.6	6,93	0,27	0,13	0,61	0,024	0.348	1.7
5	-3.4	70.4	7,77	0,40	0,16	1,50	0,026	0.763	2.6
6	-4.7	62.2	6,72	0,34	0,15	0,39	0,1	0.423	2.0
7	-3.8	116.6	7,70	0,44	0,12	1,68	0,028	0.823	2.6
8	-5.2	59.9	7,56	0,60	0,22	0,51	0,080	0.473	1.8
Abweichung der Zentralradien der Hornhaut>1mm									
9	-8	109.3	6,49	0,30	0,41	1,60	0,072	1.029	3.2
10	-11.5	64.3	7,70	1,12	0,37	1,77	0,089	1.005	3.0
11	-15.4	106.3	7,83	1,92	0,93	0,38	0,170	0.964	6.6
12	-12.8	97.5	8,77	1,71	0,77	1,45	0,156	0.918	4.5
13	-18.6	99.8	7,86	1,65	0,90	0,39	0,383	1.314	3.5
<i>Mittelwert \pmSA</i>									
			7,37 \pm 0,62mm	0,75 \pm 0,57mm	0,39 \pm 0,32mm	0,91 \pm 0,57mm	0,093 \pm 0,092	0.672 \pm 0.336 μm	2.91 \pm 1.4

Tabelle 8

Keratometrische Daten der Patienten mit pelluzidaler marginaler Hornhautdegeneration

SÄ=sphärisches Äquivalent Reg. Ast=regulärer Astigmatismus 3mm=zentral 6mm=peripher
 HOA RMS=Higher order aberration root mean square error SA=Standardabweichung
 Alle Werte außerhalb des Normbereiches sind **kursiv** dargestellt.

- *Vergleich der Daten PMCD und Keratokonus-Fourier-Analyse*

Das sphärische Äquivalent wurde, im Vergleich zur Kontrollgruppe, bei Patienten mit Keratokonus, entsprechend der Abnahme der zentralen Hornhautradien, kleiner. Bei Patienten mit PMCD kam es, im Gegensatz zum Keratokonus, nicht zu einer Abnahme des sphärischen Äquivalentes im Vergleich zur Kontrollgruppe (Tabelle 9, Abbildung 30).

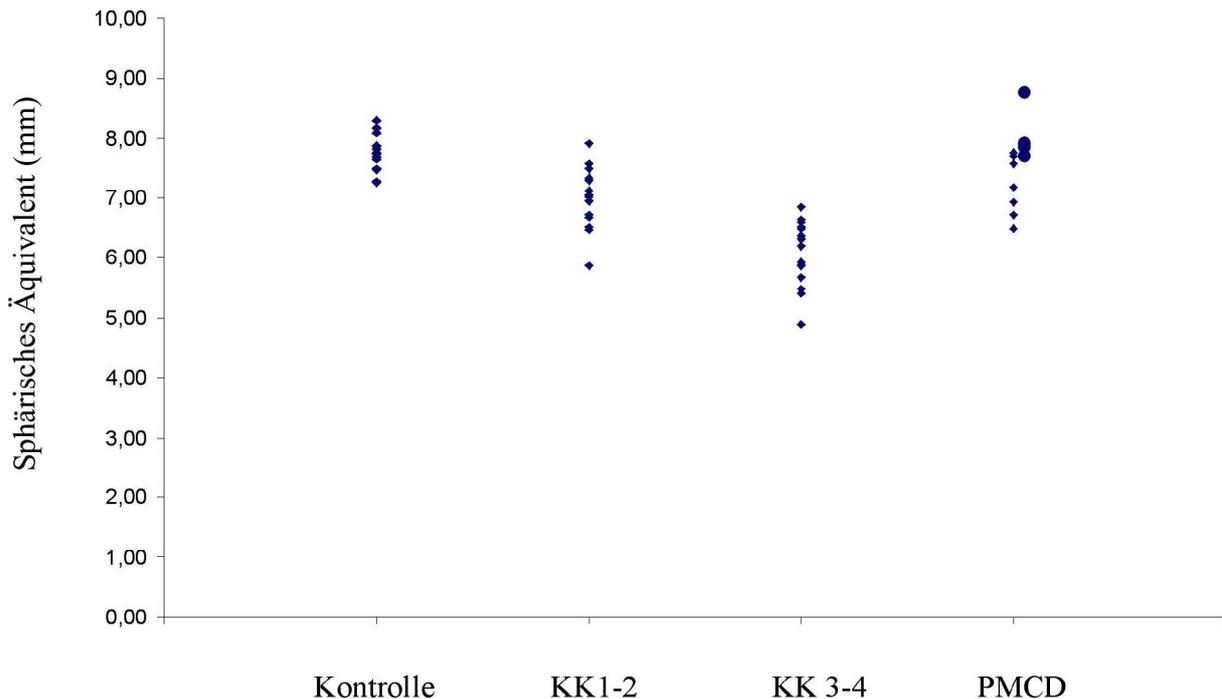


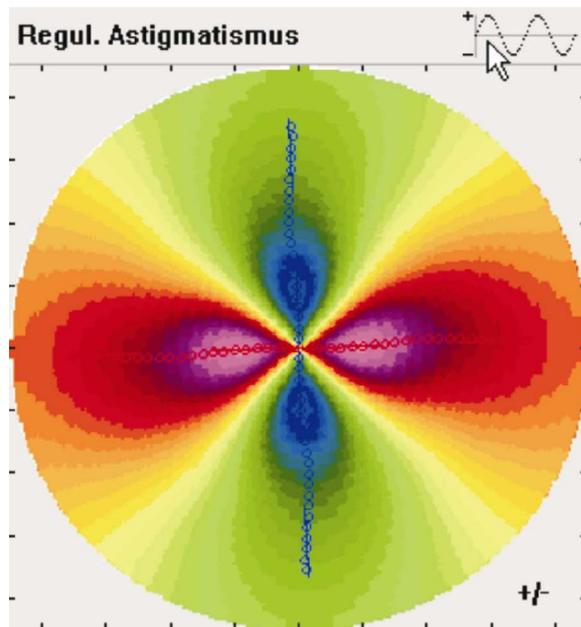
Abbildung 30 *Fourier-Analyse-Sphärisches Äquivalent*

Streuungsbereich des sphärischen Äquivalentes der einzelnen untersuchten Gruppen.

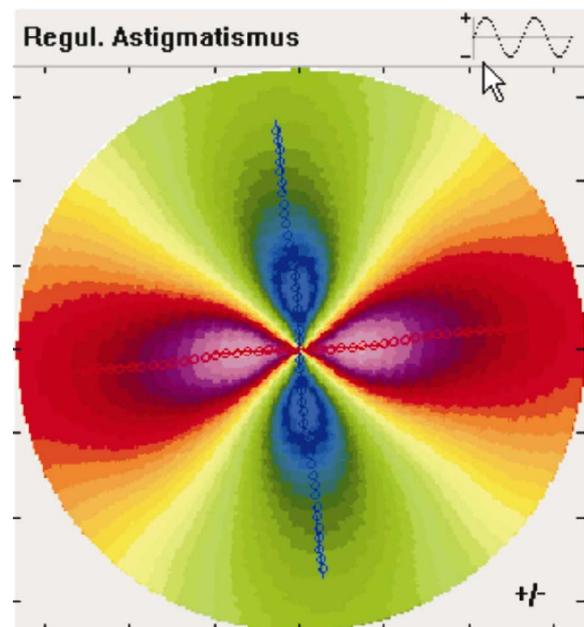
Es zeigt sich eine Abnahme des sphärischen Äquivalentes bei zunehmendem Keratokonus. Die Werte der Augen mit PMCD sind denen der Kontrollgruppe vergleichbar.

KK: Keratokonus
 1-2/ 3-4: Stadium nach Amsler
 PMCD Pelluzidale marginale Hornhautdegeneration
 Punkte Augen mit fortgeschrittener PMCD (Hornhautradiendifferenz > 1mm)

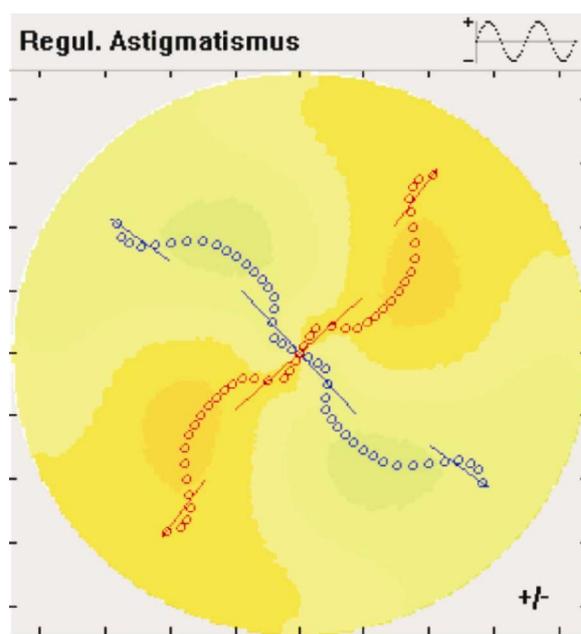
Die Patienten mit PMCD hatten im Vergleich zur Kontrollgruppe und im Vergleich zu Patienten mit Keratokonus einen höheren regulären zentralen und peripheren Astigmatismus (Tabelle 9). Im Vergleich der farbkodierten Darstellung des regulären Astigmatismus der Fourier-Analyse fanden wir bei allen Patienten mit PMCD eine typische Kleeblattform (Abb. 31a und b). Bei den Patienten mit Keratokonus zeigte sich hingegen eine Strudelform mit Rotation der peripheren Astigmatismusachse im Vergleich zur Achse des zentralen Astigmatismus. Bei 3 Patienten mit einem Keratokonus Stadium 3-4 kam es zu einer Achsenrotation von nahezu 90° (Abb. 31c und d).



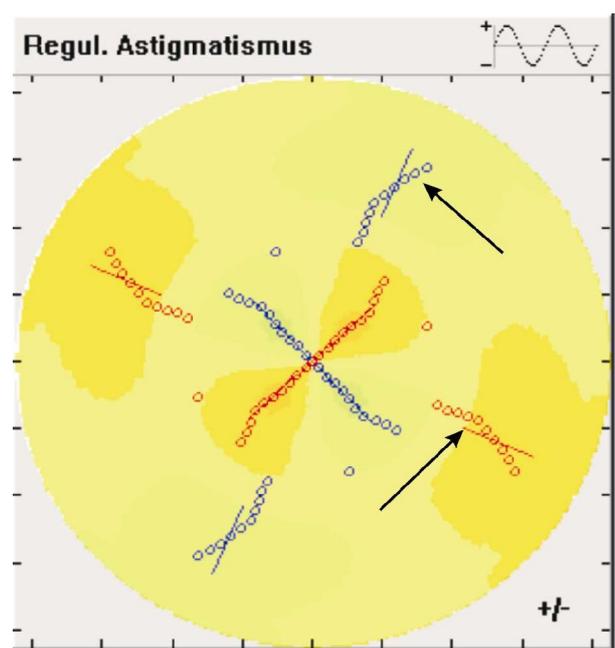
31a



31b



31c



31d

Abbildung 31

Farbkodierte Darstellung des regulären Astigmatismus der Fourier-Analyse

31a und 31b Farbkodierte Darstellungen des regulären Astigmatismus der Fourier-Analyse von 2 Augen mit PMCD. Regulärer Astigmatismus gegen die Regel mit einer typischen Kleeblatt-Form.

31c Typische Strudelform mit Rotation des peripheren Astigmatismus

31d Rotation des peripheren Astigmatismus um nahezu 90° zum zentralen Astigmatismus

Bei allen Patienten mit Keratokonus und bei allen Patienten mit PMCD lag der irreguläre Astigmatismus (Dezentration und/ oder Irregularität) außerhalb des Normbereiches (Tabelle 9, Abbildung 32). Die Dezentration war bei allen Augen mit Keratokonus 3-4 und bei 11 von 13 Augen mit PMCD (84,6%) erhöht. Die Irregularität lag bei Patienten mit fortgeschrittenem Keratokonus bei 14 von 18 Augen (77,8%) und bei 6 von 13 Augen mit PMCD (46,1%) außerhalb des Normbereiches. Im Mittelwert zeigten die Patienten mit PMCD die höchsten Abweichungen von den Normwerten, wobei hier auch die breiteste Streuung innerhalb der Gruppe vorlag.

	n	Sphärisches Äquivalent (mm) Mittelwert±SA	Astigmatismus zentral (mm) Mittelwert±SA	Astigmatismus peripher (mm) Mittelwert±SA	Dezentration (mm) Mittelwert±SA	Irregularität Mittelwert±SA
Kontrolle	18	7,84±0,33	0,05±0,02	0,05±0,03	0,12±0,005	0,015±0,005
KK 1- 2	15	7,0±0,51	0,23±0,13	0,14±0,06	0,621±0,015	0,033±0,015
KK3- 4	17	6,07±0,52	0,32±0,16	0,20±0,13	1,003±0,057	0,046±0,021
PMCD	13	7,37±0,62	0,75±0,59	0,39±0,31	0,91±0,57	0,098±0,057

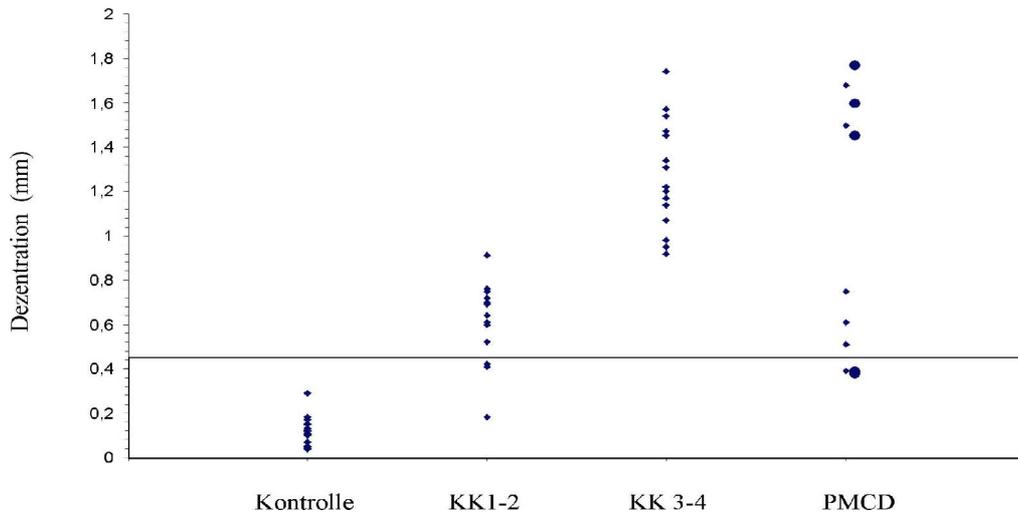
Tabelle 9

Vergleich der Daten PMCD und Keratokonus in der Fourier-Analyse

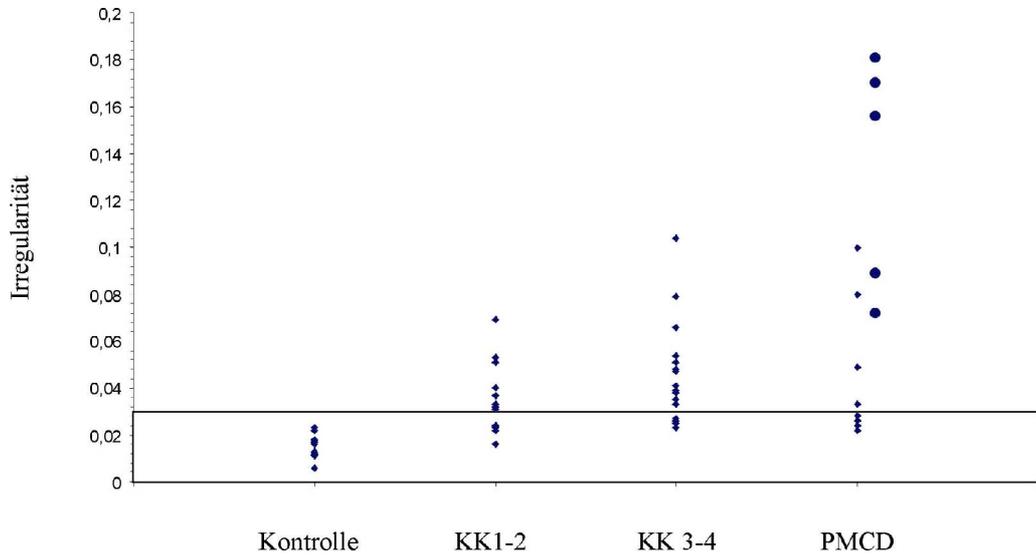
KK: Keratokonus

1-2/ 3-4: Stadium nach Amsler

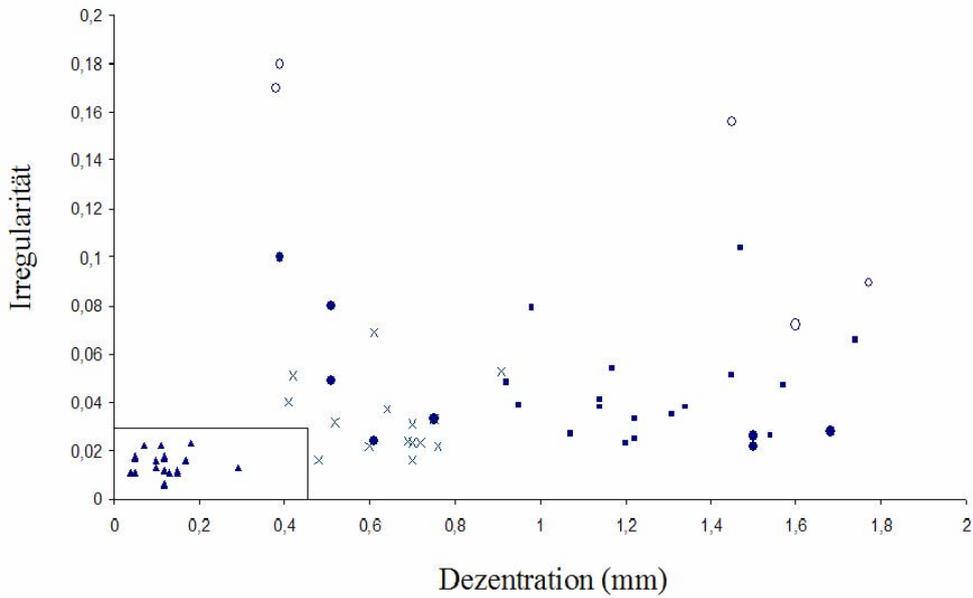
PMCD Pelluzidale marginale Hornhautdegeneration



32a



32b



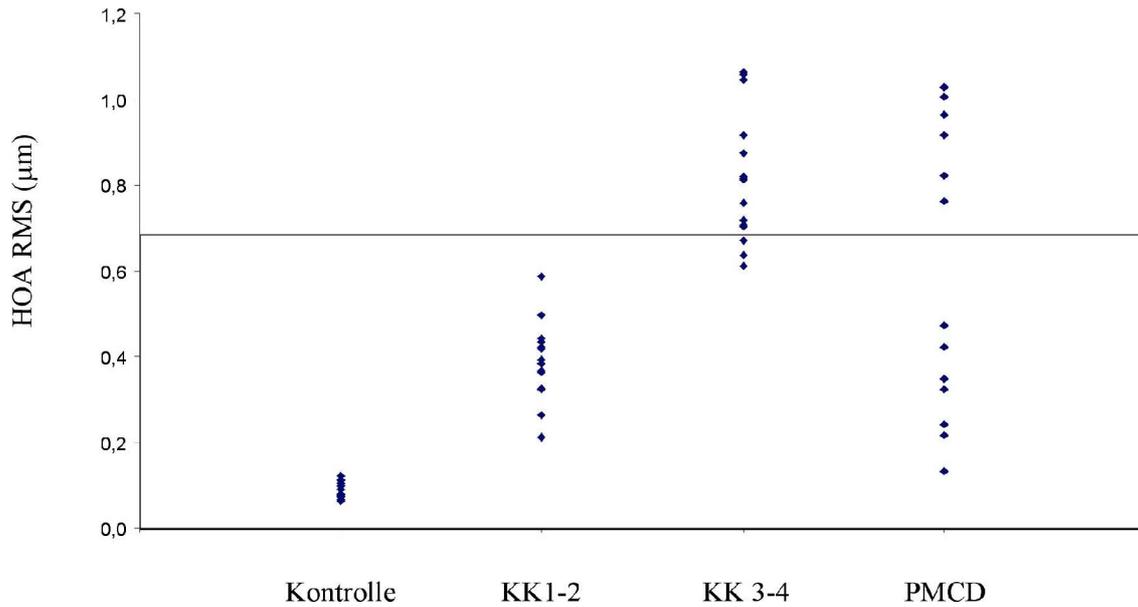
32c

Abbildung 32*Fourier-Analyse-Irregulärer Astigmatismus*

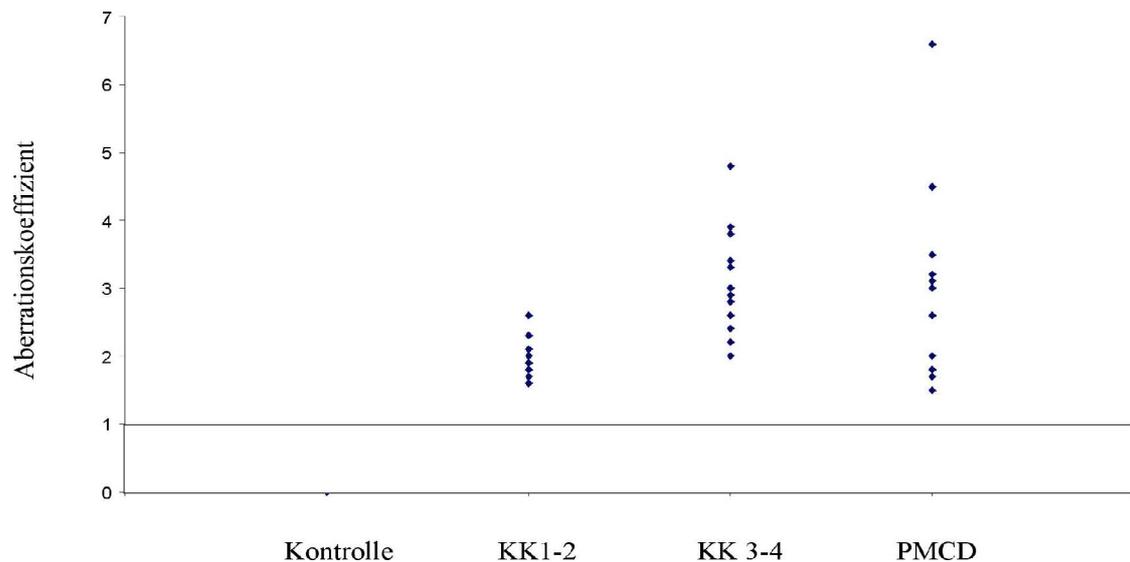
- 32a** Streuungsbereich der Dezentration der einzelnen untersuchten Gruppen. Alle Augen der Kontrollgruppe liegen im Normbereich. Alle Augen mit fortgeschrittenem Keratokonus liegen außerhalb des Normbereiches. Sowohl beim Keratokonus 1-2, als auch bei der PMCD (2 Patienten mit Hornhautradiendifferenz > 1mm; Punkte innerhalb des Kastens) liegen Patienten innerhalb.
- 32b** Streuungsbereich der Irregularität der einzelnen untersuchten Gruppen. Alle Augen der Kontrollgruppe liegen im Normbereich. Alle Augen mit fortgeschrittenem Keratokonus liegen außerhalb des Normbereiches. Sowohl beim Keratokonus, als auch bei der PMCD liegen Patienten innerhalb des Normbereiches. Alle PMCD-Augen mit Hornhautradiendifferenz > 1mm (Punkte) liegen außerhalb des Normbereiches.
- KK: Keratokonus
 1-2/ 3-4: Stadium nach Amsler
 PMCD Pelluzidale marginale Hornhautdegeneration
 Punkte Augen mit fortgeschrittener PMCD (Hornhautradiendifferenz > 1mm)
 Normbereich: Innerhalb des Kastens
- 32c** Fourier-Analyse: Irregulärer Astigmatismus
 Scatterplot der Irregularität und der Dezentration.
 Alle Kontrollaugen liegen im Normbereich. Alle Augen mit fortgeschrittenem Keratokonus und mit PMCD weisen einen irregulären Astigmatismus auf. Alle Augen mit fortgeschrittener PMCD (Hornhautradiendifferenz > 1mm) haben entweder eine hohe Irregularität und/ oder eine hohe Dezentration und liegen weit außerhalb des Normbereiches.
- Dreieck Kontrollgruppe
 Kreuz Keratokonus 1-2
 Viereck Keratokonus 3-4
 Punkte PMCD (nichtausgefüllte Punkte: Hornhautradiendifferenz > 1mm)
 Normbereich: Innerhalb des Kastens.

- *Wellenfront-Analyse (Tabelle 10, Abbildung 33a)*

Der Higher Order Aberration Root Mean Square (HOA RMS) lag bei keinem Auge mit Keratokonus Stadium 1-2, bei 15 von 17 Augen mit Keratokonus 3-4 (88,2%) und bei 6 von 13 Augen mit PMCD (46,1%) außerhalb des Normbereiches (Tabelle 10, Abb. 33a). Der Aberrationskoeffizient war bei allen Augen mit Keratokonus und mit PMCD > 1 (Normbereich: 0 bis 1; Tabelle 10; Abb. 33b) [Bürki 2003].



33a



33b

Abbildung 33*Wellenfrontanalyse*

33a Streuungsbereich des HOA RMS-Wertes der einzelnen untersuchten Gruppen.

Alle Kontrollaugen und alle Augen mit Keratokonus 1-2 liegen im Normbereich. Sowohl beim Keratokonus 3-4, als auch bei der PMCD liegen Patienten innerhalb des Normbereiches. Die PMCD-Augen weisen eine breite Streuung auf.

HOA RMS=Higher order aberration root mean square (Quadratwurzel der Summe der quadrierten Koeffizienten der 3. bis 6. Ordnung)

33b Streuungsbereich des Aberrationskoeffizienten der einzelnen untersuchten Gruppen. Alle Kontrollaugen hatten einen Aberrationskoeffizienten von 0. Alle Augen beider Keratokonus-Gruppen und der PMCD-Gruppe liegen außerhalb des Normbereiches.

KK: Keratokonus

1-2/ 3-4: Stadium nach Amsler

PMCD Pelluzidale marginale Hornhautdegeneration

Punkte Augen mit fortgeschrittener PMCD (Hornhautradiendifferenz > 1mm)

Normbereich: Innerhalb des Kastens

	n	HOA RMS (μm) Mittelwert \pm SA	Aberrations-Koeffizient Mittelwert \pm SA
Kontrolle	18	0,087 \pm 0,012	0
KK 1- 2	15	0,387 \pm 0,09	1,99 \pm 0,29
KK 3- 4	17	0,808 \pm 0,14	3,06 \pm 0,66
PMCD	13	0,657 \pm 0,323	2,92 \pm 1,4

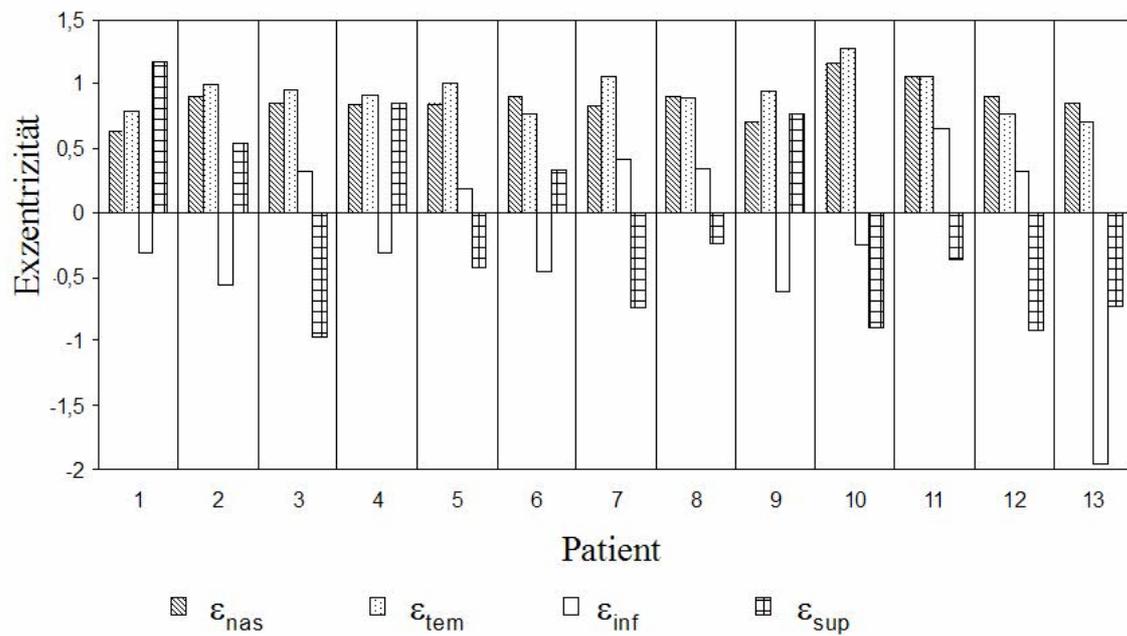
Tabelle 10

Wellenfront-Analyse bei Patienten mit PMCD und Keratokonus

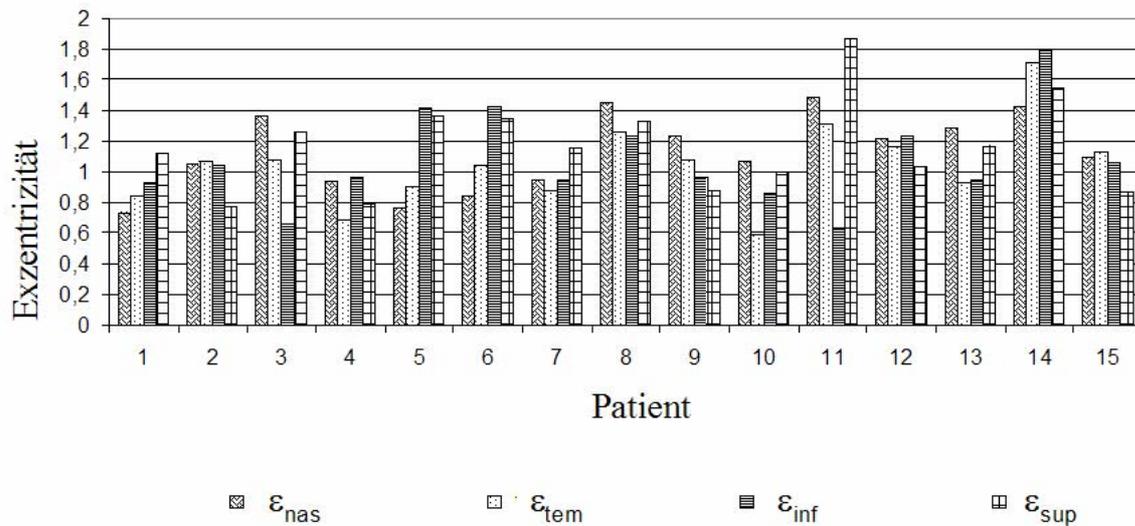
- Exzentrizität

Bei den Patienten mit PMCD war die mittlere Exzentrizität in allen Fällen positiv und kleiner als 0,7; bei 10 von 13 Patienten war die Exzentrizität kleiner 0,5. Die Exzentrizität im nasalen Quadranten (ϵ_{nas}) wich von der Exzentrizität im temporalen Quadranten (ϵ_{tem}) um $0,12\pm 0,07$ ab; die mittlere Differenz von ϵ_{nas} oder ϵ_{tem} zur Exzentrizität im oberen oder unteren Quadranten (ϵ_{inf} ; ϵ_{sup}) lag zwischen 1,05 und 1,12. Die mittlere Abweichung von ϵ_{inf} und ϵ_{sup} betrug $1,06\pm 0,31$. Bei allen Patienten war entweder ϵ_{inf} oder ϵ_{sup} negativ; in 2 Fällen waren beide Werte negativ (Abb. 34a).

Im Vergleich dazu war sowohl bei den Patienten mit beginnendem als auch mit fortgeschrittenem Keratokonus die mittlere Exzentrizität größer als 0,5; bei 11 von 15 Patienten mit beginnendem Keratokonus (73,3%) und bei allen Patienten mit fortgeschrittenem Keratokonus war die mittlere Exzentrizität größer 0,7. Alle Abweichungen der Exzentrizitäten voneinander in den einzelnen Quadranten lagen unter 0,6; in keinem Fall fand sich eine negative Exzentrizität in einem der Quadranten. Bei der Kontrollgruppe lagen sowohl die mittlere Exzentrizität, als auch die Exzentrizitäten in den einzelnen Quadranten zwischen 0,4 und 0,7 (Abb. 34b).



34a



34b

Abbildung 34*Exzentrität*

34a Exzentrität in den einzelnen Quadranten bei allen Patienten mit PMCD. Sowohl die nasale, als auch die temporale Exzentrität sind positiv mit einer mittleren Abweichung von 0.12 ± 0.07 . Entweder der inferiore oder der superiore (2 mal beide Exzentritäten) sind negativ und weichen von der temporalen Exzentrität um 1.11 ± 0.63 und 1.12 ± 0.73 ab.

34b Exzentrität in den einzelnen Quadranten bei 17 Patienten mit Keratokonus 3-4. Alle Exzentritäten sind positiv und größer 0,5.

nas=nasale Exzentrität
temp=temporale Exzentrität
inf=inferiore Exzentrität
sup=superiore Exzentrität

- *Zusammenfassung*

Durch folgende Kriterien kann ein Keratokonus von einer PMCD unterschieden werden:

	Keratokonius	Pelluzidale marginale Hornhautdegeneration
Beginn	2. Lebensdekade	3.-4. Lebensdekade
Häufigkeit	1:2000	Deutlich seltener als Keratokonus
Dünnste Stelle	Rund-oval, parazentral inferior	Bandförmig peripher, meist inferior
Protrusion	An der dünnsten Stelle	Oberhalb des verdünnten Bandes
Vogt-Striae	Häufig	Selten
Narbenbildung	Häufig	Nach Hydrops oder im Bandbereich
Cornea-Exzentrizität ϵ_{sup} und/ oder ϵ_{inf}	Immer positiv	Immer negativ
Farbcodierte Darstellung der Sagittalradien	Aufsteilung parazentral inferior	Astigmatismus inversus
Farbcodierte Darstellung des regulären Astigmatismus in der Fourier-Analyse	Wirbelartig	Kleeblattartig (treefoil)

3. 2. 2 **Therapeutische Ergebnisse bei pelluzidaler marginaler Hornhautdegeneration**

Tabelle 12 zeigt die Daten der Kontaktlinsenanpassung und die Visuentwicklung der 13 Augen von 9 Patienten mit pelluzidaler marginaler Hornhautdegeneration.

Wir konnten bei allen 13 Augen (100%) einen Visusanstieg um einen Mittelwert von 2,7 Zeilen (minimal 1 Zeile, maximal 8 Zeilen) im Vergleich zum besten brillenkorrigierten Visus erreichen. Bei allen Augen fand sich ein zufriedenstellender Kontaktlinsensitz und eine gute Kontaktlinsentoleranz über 6 Stunden/ Tag. Bei keinem Patienten fanden wir schwerwiegende Komplikationen im Nachbeobachtungszeitraum.

Nr	Zentralradien Hornhaut				Kontaktlinsen			Visus	
	ϵ_{ges}	r_1	r_2	$r_2 - r_1$	Design	Basiskurven		Brille	Kontaktlinse
Abweichung der Zentralradien der Hornhaut < 1mm									
1	0.57	6.69	6.99	0.30	Keratokonus	6.85		0.9	1.0
2	0.47	7.72	8.09	0.37	bitorisch	7.85	8.10	0.8	1.0
3	0.29	7.18	7.61	0.43	bitorisch	7.35	7.65	0.5	1.0
4	0.57	6.78	7.34	0.56	Keratokonus	7.15		0.9	1.0
5	0.41	7.54	8.16	0.62	bitorisch	7.75	8.20	0.4	1.0
6	0.39	6.53	7.19	0.66	Keratokonus	6.90		0.4	0.8
7	0.39	7.58	8.28	0.70	bitorisch	7.80	8.30	0.3	1.0
8	0.47	7.19	8.08	0.89	bitorisch	7.55	8.05	0.9	1.0
Abweichung der Zentralradien der Hornhaut > 1mm									
9	0.45	6.40	7.53	1.13	bitorisch	6.95	7.85	0.6	0.8
10	0.32	6.98	9.16	2.18	bitorisch	7.70	9.20	0.4	1.0
11	0.6	6.52	9.29	2.77	bitorisch	6.80	9.30	0.5	1.0
12	0.27	7.60	10.69	3.09	bitorisch	8.20	10.70	0.7	1.0
13	-0.28	6.58	10.32	3.74	bitorisch	7.80	10.30	0.5	0.9

Tabelle 12

Daten der Kontaktlinsenanpassung und die Visusentwicklung der 13 Augen von 9 Patienten mit pelluzidaler marginaler Hornhautdegeneration.

ϵ_{ges} =Gesamtexzentrizität

3. 3 Zustand nach perforierender Keratoplastik

3. 3. 1 Diagnostische Ergebnisse

Tabelle 13 faßt die keratometrischen Daten aller Augen nach perforierender Keratoplastik zusammen. Alle Augen hatten eine erhöhte Irregularität der Hornhautvorderfläche.

Mit den Messungen der Fourier-Analyse fand sich bei 15 Augen (53,6%) ein erhöhtes sphärisches Äquivalent, bei 25 Augen (89,3%) ein erhöhter zentraler oder peripherer regulärer Astigmatismus und bei 28 Augen (100%) ein erhöhter irregulärer Astigmatismus (Dezentration und/ oder Irregularität außerhalb des Normbereiches). Bei der Wellenfrontanalyse hatten 11 Augen (39,3%) eine erhöhte Aberration (HOA RMS-Wert). Bei allen Augen war der Aberrationskoeffizient >1 .

Nr			Fourier-Analyse					Wellenfrontanalyse	
	<i>simK</i>	<i>Achse</i>	<i>SÄ</i>	<i>Reg. Ast. 3 mm</i>	<i>Reg. Ast. 6 mm</i>	<i>Dezentration</i>	<i>Irregularität</i>	<i>HOA RMS</i>	<i>Exzentrizität</i>
			Normbereich (mm)					<i>Normbereich (µm)</i>	<i>Normbereich</i>
			7,13-8,23	0-0,20	0-0,20	0 -0,45	0 -0,030	0,100-0,670	0,5-0,7
Dreikurviges Rückflächendesign									
1	-6.8	43.1°	7,17	0,46	0,28	0,92	0,091	0.80	0.35
2	-4.1	25.9°	5,36	0,27	0,39	0,64	0,062	3.47	0.1
3	-3.8	143.1°	7,58	0,39	0,24	1,54	0,052	0.57	0.25
4	-7.4	140.9°	6,21	0,38	0,35	0,78	0,078	0.84	0.29
5	-8.7	11.1°	6,98	0,81	0,39	1,21	0,130	0.97	0.39
6	-1.9	159.5°	7,86	0,35	0,07	0,50	0,064	0.28	0.01
7	-5.5	9.3°	6,45	0,45	0,35	1,44	0,050	1.33	-0.77
8	-5.3	160.3°	7,02	0,51	0,25	0,19	0,076	0.41	-0.73
9	-4.8	158.1°	7,46	0,43	0,25	0,89	0,060	0.48	0.0
10	-3.6	169.3°	6,81	0,28	0,18	0,54	0,100	0.48	-0.9
11	-8.8	11.3°	7,34	0,71	0,5	0,16	0,075	5.38	0.28
Keratokonus-Design									
12	-1.8	141.6°	6,09	0,26	0,35	0,47	0,102	0.65	0.89
13	-7.2	39°	6,19	0,11	0,13	0,7	0,048	0.41	0.75
14	-2.9	1.7°	7,19	0,05	0,27	0,34	0,096	0.35	0.82
REVERSES DESIGN									
Vierkurvig									
15	-6.8	13°	6,42	0,7	0,28	0,37	0,058	0.62	-0.74
16	-6.9	172.1°	7,42	0,52	0,41	0,52	0,061	0.54	-0.32
17	-9.8	32.1°	7,07	0,73	0,4	0,39	0,133	0.70	-0.89
18	-2.21	135.2°	7,42	1,12	0,95	0,82	0,042	1.08	-0.35
19	-0.92	107.1°	6,80	0,82	0,75	0,78	0,034	0.96	-0.02
20	-0.8	140.2°	6,81	0,15	0,07	0,34	0,046	0.29	-0.22
21	-4.3	25.3°	7,77	0,40	0,40	0,81	0,099	0.50	-0.02
22	-10.2	10.6°	6,73	0,69	0,7	0,83	0,048	1.24	-0.12
23	-5.6	4.3°	7,29	0,42	0,32	0,68	0,049	0.60	-0.17
24	-2.0	44.2°	6,62	0,25	0,2	0,80	0,061	0.66	-0.07
Oblong									
25	-9.4	154.1°	8,08	1,05	0,77	0,62	0,136	0.70	-0.37
26	-14.8	0.4°	6,86	1,19	0,95	0,37	0,112	1.12	-0.91
27	-1.0	25.9°	6,56	0,1	0,11	0,3	0,039	0.34	-0.92
28	-5.0	2.3°	7,23	0,42	0,27	0,48	0,202	0.51	-0.38
Mittelwert ±SA									
			6,96±	0,5±	0,38±	0,52±	0,079±	0,94±	
			0,59mm	0,3mm	0,24mm	0,255mm	0,038mm	1.06	

Tabelle 13

Keratometrische Daten aller Augen nach perforierender Keratoplastik

SÄ=sphärisches Äquivalent Reg. Ast=regulärer Astigmatismus 3mm=zentral 6mm=peripher

HOA RMS=Higher order aberration root mean square error SA=Standardabweichung

Alle Werte außerhalb des Normbereiches sind **kursiv** dargestellt.

3. 3. 2 Therapeutische Ergebnisse

Tabelle 14 zeigt die Ergebnisse der Kontaktlinsenanpassung der Patienten nach perforierender Keratoplastik. Bei allen 28 Augen konnten wir eine gute visuelle Rehabilitation mit einem mittleren Visusanstieg von 3,6 Zeilen (minimal 1 Zeile, maximal 9 Zeilen) im Vergleich zum besten brillenkorrigierten Visus erreichen (Abb. 35). In allen Fällen zeigte sich ein zufriedenstellender Kontaktlinsensitz und eine gute Kontaktlinsentoleranz über 6 Stunden/ Tag. Bei 2 Augen mit nur geringem Visusanstieg erfolgte die Kontaktlinsenanpassung am funktionell einzigen Auge bei geplanter perforierender Keratoplastik am anderen Auge (Patient 21 und 28). Bei einem anderen Patienten mit geringerem Visusanstieg paßten wir die Kontaktlinse bei hoher Ametropie zum Erreichen der Binokularität an (Patient 10). Bei zwei Augen kam es wegen vorbestehender Amblyopie lediglich zu einem eingeschränkten Visusanstieg (Patient 2 und 13), bei einem weiteren wegen progredienter Katarakt (Patient 26). Bei einer Patientin lag eine dauerhafte Mydriasis vor (Patient 3). Im Nachbeobachtungszeitraum fand sich in keinem Fall eine schwerwiegende Komplikation.

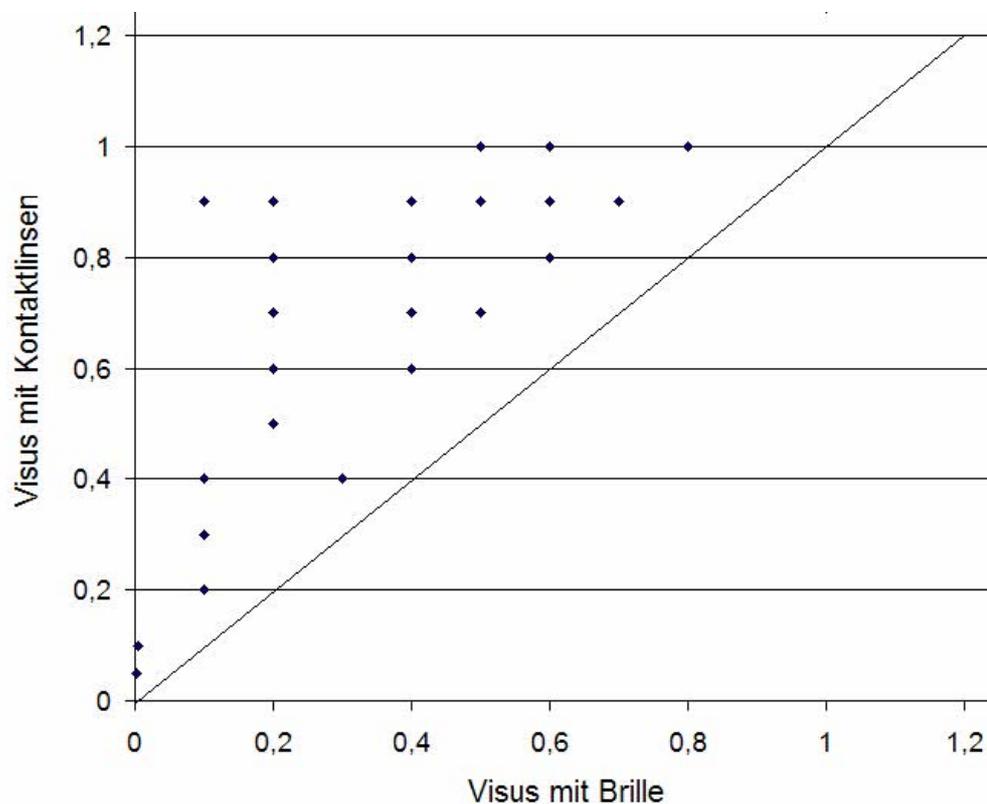


Abbildung 35

Scatterplot des bestkorrigierten Visus mit Brille zum besten Visus mit Kontaktlinse

Nr.	Alter	Präoperative Diagnose	Zeitraum Op->KL (Monate)	Zentralradien Hornhaut		ϵ_{ges}	Visus		Besonderheiten
				r_1	r_2		Brille	KL	
Dreikurviges Rückflächendesign									
1	36/m	Keratokonius	17	7.98	6.88	0.35	0.5	0.7	
2	65/w	Fuchs Dystrophie	6	6.08	5.66	0.1	0.02	0.05	Amblyopie
3	49/w	Keratokonius	336	8.95	8.12	0.25	0,2	0.5	Mydriasis
4	43/m	Keratokonius	48	7.16	6.18	0.29	0.2	0.8	
5	37/m	Herpes	26	8.23	6.79	0.39	0.5	0.9	
6	35/m	Keratokonius	12	8.06	7.72	0.01	0.3	0.6	VFtorisch
7	49/w	Fuchs Dystrophie	60	7.37	6.58	-0.77	0.6	0.9	bitorisch
8	65/w	Fuchs Dystrophie	60	7.88	7.02	-0.73	0.5	0.9	bitorisch
9	43/m	Keratokonius	12	8.69	7.81	0.0	1.0	1.25	bitorisch
10	57/m	Keratokonius	20	7.92	7.29	-0.9	0.8	1.0	bitorisch
11	23/m	Herpes	4	8.27	6.81	0.28	0.6	1.0	bitorisch
Keratokonius-Design									
12	62/w	Narbe	17	6.54	6.32	0.89	0.2	0.7	
13	61/m	Fuchs Dystrophie	60	7.40	6.78	0.75	0.05	0.1	Amblyopie
14	52/m	Narbe	336	7.49	7.03	0.82	0.6	0.8	
REVERSE DESIGN									
vierkurvig									
15	41/m	Keratokonius	8	7.74	6.69	-0.74	0.2	0.6	
16	36/w	Ulkus	17	8.18	7.00	-0.32	0.7	0.9	
17	57/m	Keratokonius	14	8.81	7.01	-0.89	0.2	0.5	
18	36/m	Keratokonius	60	6.97	6.85	-0.35	0.5	1.0	
19	36/m	Keratokonius	17	7.95	6.83	-0.02	0.2	0.9	
20	17/w	Narbe	15	6.95	6.83	-0.22	0.4	0.7	
21	46/m	Narbe	15	8.54	7.70	-0.02	0.1	0.2	
22	26/w	Ulkus	42	7.86	6.36	-0.12	0.1	0.9	
23	20/w	Keratokonius	10	8.01	7.07	-0.17	0.4	0.6	
24	20/w	Keratokonius	2	6.77	6.51	-0.07	0.4	0.8	
Oblong									
25	69/w	Fuchs Dystrophie	18	9.68	7.62	-0.37	0.1	0.9	
26	69/w	Fuchs Dystrophie	3	8.76	6.33	-0.91	0.1	0.4	Katarakt
27	34/m	Keratokonius	34	7.33	7.18	-0.92	0.2	0.9	
28	52/m	Keratokonius	12	7.72	7.38	-0.38	0.1	0.3	

Tabelle 14

Ergebnisse der Kontaktlinsenanpassung der Patienten nach perforierender Keratoplastik

 ϵ_{ges} =Gesamtexzentrizität KL=Kontaktlinse VFtorisch=vorderflächentorisch

4 Diskussion

4.1 Hornhautdystrophien

4.1.1 Molekulargenetische Untersuchungen bei BIGH3-gekoppelten Hornhautdystrophien

In dieser Arbeit stellen wir erstmals das molekulargenetische Spektrum bei deutschen Familien und Patienten mit autosomal dominant vererbten hereditären Hornhautdystrophieformen vor.

Nach klinischer und histopathologischer Untersuchung konnten wir unsere Patienten in 5 Gruppen einteilen, wobei am häufigsten eine granuläre Hornhautdystrophie Typ I, Groenouw (5 Familien/ 15 Patienten) auftrat.

In ungefähr der gleichen Anzahl fand sich sowohl eine granuläre Hornhautdystrophie vom Typ Avellino (3 Familien/ 7 Patienten) als auch eine gittrige Hornhautdystrophie Typ I, Biber-Haab-Dimmer (3 Familien/ 6 Patienten), seltener eine wabenförmige Dystrophie vom Typ Thiel-Behnke (1 Familie, 5 Patienten). Interessanterweise fanden wir bei keinem der hier untersuchten Formen eine Hornhautdystrophie vom Typ Reis-Bücklers.

Die molekulargenetische Untersuchung fand bei allen Patienten, außer bei den Patienten mit einer wabenförmige Dystrophie vom Typ Thiel-Behnke, die molekulargenetische Ursache im BIGH3-Gen mit einer sehr strengen Genotyp-Phänotyp-Korrelation.

Alle Patienten mit der klinischen Diagnose einer granulären Hornhautdystrophie Typ I, Groenouw hatten den dafür bereits beschriebenen Aminosäureaustausch Arg555Trp, alle Patienten mit einer granulären Hornhautdystrophie Typ II, Avellino den Aminosäureaustausch Arg124His und alle Patienten mit der klinischen Diagnose einer gittrigen Hornhautdystrophie Typ I, Biber-Haab-Dimmer den Aminosäureaustausch Arg124Cys im BIGH3-Gen [El Ashry et al. 2003; Korvatska et al. 1998; Munier et al. 2002; Okada et al. 1998].

Im Vergleich zu anderen Arbeiten, die das Verteilungsmuster verschiedener Dystrophieformen in unterschiedlichen geographischen Regionen untersuchten, zeigen sich hier deutliche regionale Unterschiede.

Wir fanden im Vergleich zu Studien des europäischen Festlandes ein ähnliches Verteilungsmuster, wobei jedoch der einer Reis-Bücklers-Dystrophie zugeordnete Aminosäureaustausch Arg124Leu und der einer Thiel-Behnke-Dystrophie zugeordnete Aminosäureaustausch Arg555Gln bei keinem der hier untersuchten Patienten gefunden wurde [Auw-Haedrich und Witschel 2002; Korvatska et al. 1998; Munier et al. 1997; Munier et al. 2002].

Bei einer britischen Studie fand sich im Gegensatz dazu am häufigsten der Aminosäureaustausch Arg555Gln, jedoch bei keinem Patienten eine Hornhautdystrophie vom Typ Avellino mit einem Aminosäureaustausch Arg124His [El Ashry et al. 2005].

Im asiatischen Raum findet sich bei den meisten Patienten eine granuläre Hornhautdystrophie vom Typ Avellino (Arg124His), während eine granuläre Hornhautdystrophie Typ I, Groenouw (Arg555Trp) ausgesprochen selten ist. Hier fand sich jedoch ebenfalls häufig eine gittrige Hornhautdystrophie Typ IIIa mit einem Aminosäureaustausch His626Arg, eine Form, die wir bei keinem unserer Patienten fanden [Chau et al. 2003, Fujiki et al. 2000; Fujiki et al. 2001; Yoshida et al. 2003].

Interessant waren die für uns nach klinischer Diagnose keiner der klassischen Dystrophieformen zuzuordnenden Patienten. Bei der Familie E1 fanden wir den Aminosäureaustausch Leu509Pro, der bisher in der Literatur noch nicht beschrieben worden ist. Sowohl im klinischen Bild der Patienten als auch in den histopathologischen Schnittbildern fanden wir Veränderungen, die am ehesten einer Hornhautdystrophie vom Typ Reis-Bücklers gleichen. Im Gegensatz zum Befund von Patient E2 waren hier die tiefen Stroma-Anteile von den Ablagerungen nicht betroffen. Aufgrund der histopathologischen Schnittbilder könnte bei Patienten mit einem Aminosäureaustausch Leu509Pro aufgrund der relativ oberflächlichen Lage der Einlagerungen eine PTK in einem frühen Stadium in Erwägung gezogen werden.

Bei dem Patienten E2 fanden wir den bisher nur zweimal in der Literatur beschriebenen Aminosäureaustausch Ala546Asp [Aldave et al. 2004; Eifrig et al. 2004]. Die dieser Mutation zugeordnete Hornhautdystrophie wurde von Eifrig und Mitarbeitern als polymorphe korneale Amyloidose bezeichnet. Diese Form der Hornhautdystrophie unterscheidet sich in ihrem histopathologischen Bild grundlegend von den übrigen hier beschriebenen Hornhautdystrophieformen. Wir fanden, ebenso wie Eifrig und Mitarbeiter, eine überwiegende Einbeziehung des posterioren Stromas bis an die Descemetmembran reichend, die schon in einem frühen Stadium dieser Dystrophie zu finden ist. Die fortgeschrittenen Veränderungen erreichen, im Gegensatz zu den häufigeren Dystrophieformen, relativ rasch auch das periphere Hornhautstroma.

Aus diesem Grund ist eine polymorphe korneale Amyloidose einer phototherapeutischen Keratektomie (PTK), im Gegensatz zu den anderen Gruppen, nur sehr eingeschränkt zugänglich.

Wir konnten bei keinem der Patienten mit einer wabenförmigen Hornhautdystrophie Thiel-Behnke eine Mutation im gesamten BIGH3-Gen finden. Das widerspricht verschiedenen Publikationen, bei denen der Aminosäureaustausch Arg555Gln der wabenförmigen Hornhautdystrophie Thiel-Behnke zugeordnet wurde [El Ashry et al. 2005; Korvatska et al. 1998; Munier et al. 2002].

Die korrekte Unterscheidung einer Thiel-Behnke-Dystrophie von einer Reis-Bücklers-Dystrophie kann sich in einigen Fällen sehr schwierig gestalten, und beide Dystrophieformen werden im englischen Sprachgebrauch nicht selten synonym gebraucht [Küchle et al. 1995; Weidle 1996; Weidle 1999].

Da wir bei keinem unserer Patienten mit der klinischen Diagnose einer Thiel-Behnke-Dystrophie eine molekulargenetische Veränderung im BIGH3-Gen gefunden haben, schließen wir uns aufgrund unserer Ergebnisse der Meinung von Yee und Mitarbeitern an, die nach Kopplungsanalysen die molekulargenetische Ursache der Thiel-Behnke-Dystrophie auf dem Chromosom 10q23-q24 gefunden haben [Yee et al. 1997].

In den Zeiten unterschiedlicher therapeutischer Möglichkeiten bei Patienten mit hereditären Hornhautdystrophien spielt die genaue Diagnostik der Unterformen dieser Erkrankung eine entscheidende Rolle. Nur so kann der Patient suffizient über den Krankheitsverlauf, die verschiedenen Strategien und die Prognose seiner Erkrankung aufgeklärt werden. Histopathologische Untersuchungsergebnisse, die die klinische Diagnose unterstützen können, stehen jedoch aufgrund der raschen Zunahme der PTK nur noch bei einem kleinen Teil der Patienten zur Verfügung.

Die molekulargenetische Diagnostik bietet den entscheidenden Vorteil der exakten Diagnosestellung aufgrund der verschiedenen hot-spot-Mutationen, die auch bei deutschen Familien in den meisten Fällen die molekulargenetische Ursache autosomal-dominanter Hornhautdystrophien sind. Sie sollte bei jedem Patienten mit einer autosomal-dominanten Hornhautdystrophie zur Bestätigung der Diagnose und zur Therapieplanung durchgeführt werden.

4. 1. 2 Therapeutisches Vorgehen bei BIGH3-gekoppelten Hornhautdystrophien

Die phototherapeutische Keratektomie stellt heute eine Behandlungsoption bei Patienten mit BIGH3-gekoppelten Hornhautdystrophien dar [Campos et al. 1993; Fagerholm 2003; Foerster et al. 1997; Gartry et al. 1991; Rapuano et al. 1997; Talamo et al. 1992].

Bisher liegen nur wenige Arbeiten mit molekulargenetischen Ergebnissen zur Diagnosesicherung und zur sicheren Einordnung der Patienten vor. In diesen Fällen wurde jeweils nur eine Patientengruppe mit den gleichen molekulargenetischen Ergebnissen untersucht [Inoue et al. 2001, Inoue et al. 2002]. Wir zeigen erstmals die therapeutischen Ergebnisse bei verschiedenen BIGH3-gekoppelten Hornhautdystrophieformen in Abhängigkeit vom Genotyp.

Die größte Gruppe bilden dabei Augen, bei denen eine granuläre Hornhautdystrophie Typ I, Groenouw (Aminosäureaustausch Arg555Trp) vorliegt (9 Augen=56,2%) und Augen, bei

denen eine granuläre Hornhautdystrophie Typ II, Avellino (Aminosäurenaustausch Arg124His) gefunden wurde (4 Augen=25%). Bei einer Patientin mit der klinischen Diagnose einer wabenförmigen Hornhautdystrophie Thiel Behnke konnte die molekulargenetische Ursache nicht im BIGH3-Gen gefunden werden.

Wir sahen bei beiden großen Gruppen (Aminosäurenaustausch Arg555Trp und Aminosäurenaustausch Arg124His) einen guten Visusanstieg, einen komplikationsfreien postoperativen Verlauf und ein rezidivfreies Intervall von maximal 40 Monaten ohne signifikanten Visusverlust. Hierbei zeigte sich bei zwei Patienten mit einer langen Nachbeobachtungszeit von über 3 Jahren klinisch ein Rezidiv an der Spaltlampe (Patientin B1 III/2; Patient C3 II/1), jedoch ohne signifikanten Visusverlust. In der Literatur wurde ein Rezidiv bei einer Groenouw-Dystrophie deutlich früher als bei einer Avellino-Dystrophie gesehen [Dogru et al. 2001; Inoue et al. 2001, Inoue et al. 2002; Maclean et al. 1996; Nassaralla et al. 1996; Seitz et al. 2004]. Es liegen jedoch zur Avellino-Dystrophie nur wenige Daten vor.

Bei der Patientin mit gittriger Hornhautdystrophie Typ I, Biber-Haab-Dimmer (Aminosäurenaustausch Arg124Cys) kam es zu einem deutlich verzögerten Epithelschluß, der einen stationären Aufenthalt notwendig machte. Solche verzögerten Epithelheilungen sind bereits in der Literatur beschrieben worden [Das et al. 2005]. Einschränkend muß gesagt werden, dass es sich um eine fortgeschrittene Rezidivtrübung bei Zustand nach perforierender Keratoplastik handelte und die Patientin aufgrund ihres Alters einer weiteren Hornhautübertragung ablehnend gegenüberstand.

Wir konnten bei der Patientin mit Thiel-Behnke-Dystrophie durch eine phototherapeutische Keratektomie einen moderaten Visusanstieg erreichen und stimmen Amm und Sorour und Mitarbeitern zu, dass die PTK eine gute Option in der Behandlung der Thiel-Behnke-Dystrophie darstellt [Amm 1996; Sorour et al. 2005].

Bisher gibt es nur einen Bericht zur Kontaktlinsenanpassung als Möglichkeit der visuellen Rehabilitation bei einem Patienten nach PTK bei granulärer Hornhautdystrophie [Eggink und Beekhuis 1995].

Wir paßten bei 2 Patienten im Anschluß an die PTK eine Kontaktlinse zur Visussteigerung an. Ein Patient klagte über monokulare Doppelbilder an einem und unscharfes Sehen am anderen Auge (B3 II/1), bei dem anderen Patienten lag eine irreguläre Hornhautoberfläche vor (C1III/1). Bei beiden Patienten konnte eine Visussteigerung um mindestens 2 und maximal 4 Zeilen mit einem vollständigen Verschwinden der monokularen Doppelbilder erreicht werden.

Zusammenfassend stellen wir fest, daß die phototherapeutische Keratektomie eine optimale, risikoarme Behandlungsmöglichkeit mit einer guten Visussteigerung bei BIGH3-gekoppelten Hornhautdystrophien ist. Sie scheint ganz besonders geeignet bei Patienten mit dem

Aminosäurenaustausch Arg555Trp und dem Aminosäurenaustausch Arg124His. Rezidive sahen wir in beiden Gruppen nach ungefähr 3 Jahren, wobei bei beiden Patienten kein signifikanter Visusverlust auftrat. Die postoperative Kontaktlinsenanpassung sollte bei störenden monokularen Doppelbildern oder einer irregulären Hornhautoberfläche als zusätzliche nichtchirurgische Therapieoption mit in Betracht gezogen werden. Besonders bei älteren Patienten mit dem Aminosäurenaustausch Arg124Cys und einer fortgeschrittenen Hornhauttrübung kann es zu einem verzögerten Epithelschluß kommen.

Liegen die molekulargenetischen Ergebnisse vor einer PTK vor, können die Patienten optimal über die Visus- und Rezidivprognose und über eventuelle Komplikationen aufgeklärt werden.

4. 1. 3 Molekulargenetische Untersuchungen bei CHST6-gekoppelten Hornhautdystrophien

In unserer Arbeit fanden wir bei 5 Patienten, 2 Mitgliedern einer Familie und 3 Einzelpatienten 4 Missense-Mutationen und eine frameshift-Mutation. Dabei handelte es sich bei zwei Missense-Mutationen und der frameshift-Mutation um Erstbeschreibungen. Desweiteren entdeckten wir einen Aminosäurenaustausch, der bereits als Polymorphismus beschrieben wurde.

Jede der beschriebenen Mutationen verursacht signifikante Veränderungen im Genprodukt des CHST6-Gens, der N-Acetylglukosamin-6-O-Sulfotransferase.

Bestätigend dafür sind die Kosegregation bei Familie F1, die Veränderungen in den konservierten Regionen und das Fehlen dieser Veränderungen bei einer Kontrollgruppe von 100 nichtverwandten, nichtbetroffenen Probanden.

Eine der Missense-Mutationen verändert das Startcodon des CHST6-Gens. Wir fanden diese Mutation bei beiden betroffenen Schwestern auf beiden Allelen (homozygot), bei dem nichtbetroffenen Bruder und den nichtbetroffenen Eltern jedoch lediglich auf einem Allel (heterozygot). Die Kosegregation dieser Erkrankung in Familie F1 bestätigt, dass es sich bei diesem Basenpaaraustausch um eine pathogene Mutation handelt. Eine Konsanguinität der Eltern ist nicht bekannt, jedoch stammen beide aus dem selben kleinen Dorf in Thüringen, so dass eine Verwandtschaft der Eltern nicht sicher ausgeschlossen ist.

Eine weitere, vorher noch nicht beschriebene Missense-Mutation führt zu einer Änderung des Aminosäurecodes im Codon 173. Aldave und Mitarbeiter wiesen nach, dass es sich bei dieser Position um eine konservierte Region handelt [Aldave et al. 2004]. Demzufolge destabilisiert diese Mutation in der konservierten Region entweder die Grundstruktur der N-

Acetylglukosamin-6-O-Sulfotransferase oder behindert die Genfunktion in einer bisher noch nicht bekannten Weise.

Bisher sind im CHST6-Gen nur wenige frameshift-Mutationen, davon lediglich 4 mit einer Deletion beschrieben worden [El Ashry et al. 2005; Niel et al. 2003]. Bei diesen Mutationen stellte man fest, dass die meisten Mutationen, die zu einer prämaturnen Terminierung der Proteinsynthese führen, eine instabile mRNA hervorbringen, welche sich sehr rasch abbaut. Dadurch kommt es zu einem Funktionsverlust der N-Acetylglukosamin-6-O-Sulfotransferase [Niel et al. 2003]. Niel und Mitarbeiter berichteten über 3 Patienten, bei denen sie homozygote nonsense-Mutationen fanden. Bei ihnen kam es bereits im frühen Lebensalter zu einem raschen Visusverlust, der eine perforierende Keratoplastik erforderlich machte [Niel et al. 2003]. Vergleichbar mit diesen Ergebnissen fanden wir bei unserer Patientin mit einer heterozygoten frameshift-Mutation mit prämaturner Terminierung ebenfalls eine fortgeschrittene Hornhautstromatrübung mit einem rasch progredienten Visusverlust. Aus diesem Grund entschieden wir uns gegen eine PTK und führten eine perforierende Keratoplastik in der 3. Lebensdekade mit gutem Ergebnis durch.

Am häufigsten, und zwar bei zwei Patienten, fanden wir den Aminosäureaustausch Leu200Arg. Diese Mutation wurde bereits mehrfach bei Patienten mit makulärer Hornhautdystrophie beschrieben [Niel et al. 2003, Aldave et al. 2004]. Aldave und Mitarbeiter fanden die gleiche Mutation bei 5 von 14 Familien ohne nachweisbare Verwandtschaft der Familien.

Desweiteren fanden wir bei einem Patienten den Aminosäureaustausch Arg211Gly. Patienten mit Mutationen im Codon 211, entweder mit einem Aminosäureaustausch Arg211Gly oder Arg211Trp, wurden bereits mehrfach in der Literatur beschrieben [Akama et al. 2000; Iida-Hasegawa et al. 2003]. Beide Codons, das Codon 200 und das Codon 211 scheinen deutlich häufiger als andere Bereiche des CHST6-Gens betroffen zu sein. Aus diesem Grund kann man davon ausgehen, dass es sich bei beiden Codons um „hot-spots“ handelt, das heißt um Regionen im CHST6-Gen, die deutlich häufiger als andere Bereiche von Mutationen betroffen sind.

Bei Patientin F2 konnten wir mit den hier beschriebenen Methoden die Mutation im 2. Allel nicht identifizieren. Überraschenderweise fanden wir bei dieser Patientin mit dem heterozygoten Aminosäureaustausch Leu200Arg und dem Polymorphismus 1176C->G, welcher zum Aminosäureaustausch Arg162Gly führt [Aldave et al. 2004], einen deutlich milderen Krankheitsverlauf mit gutem funktionellen Ergebnis nach PTK. Im Gegensatz dazu hatte Patient F4 mit der Mutation 1291T>G auf einem Allel mit resultierendem Aminosäureaustausch Leu200Arg, der Mutation 1209C>T und resultierendem Aminosäureaustausch Leu173Phe und dem gleichen Polymorphismus, wie Patientin F2 (1176C>G) einen deutlich schwereren Krankheitsverlauf und einem klinischen Bild, welches

einer sekundären Hornhautdegeneration Salzmann entsprach. Allerdings befand sich Patient F4 bei Erstvorstellung bereits in der 6. Lebensdekade, so dass ein Vergleich nur eingeschränkt möglich ist. Trotzdem ist es nicht auszuschließen, dass der Basenpaaraustausch 1176C>G mit nachfolgendem Aminosäureaustausch Arg162Gly im Sinne einer „low-penetrance“-Mutation die Enzymfunktion ebenfalls, wahrscheinlich aber deutlich geringer, beeinflusst.

4. 1. 4 Therapeutisches Vorgehen bei CHST6-gekoppelten Hornhautdystrophien

Im Gegensatz zu Patienten mit autosomal dominant vererbten, BIGH3-gekoppelten Hornhautdystrophien, welche in der Regel von einer phototherapeutischen Keratektomie (PTK) profitieren können, ist der Erfolg einer PTK bei Patienten mit autosomal rezessiv vererbter makulärer Hornhautdystrophie aufgrund der tieferen stromalen Lage der Trübungen und der möglichen Einbeziehung der Descemetischen Membran zweifelhaft [Fagerholm 2003; Hafner et al. 2005]. Die Rezidivrate ist im Vergleich zu den meisten BIGH3-gekoppelten Hornhautdystrophien deutlich höher. Auf der anderen Seite führt eine perforierende Keratoplastik häufig zu guten Ergebnissen mit einer deutlich niedrigeren Rezidivrate [Klintworth et al. 1983, Akova et al. 1990, Kühle et al. 1999, Marcon et al. 2003, Al Swailem et al. 2005]. Da es sich um eine seltene Hornhautdystrophieform handelt, sind Ergebnisse nach PTK bei makulärer Hornhautdystrophie bisher nur in einer Studie und in Einzelfällen beschrieben worden [Fagerholm 2003, Hafner et al. 2005]. In keinem dieser bisher beschriebenen Fälle lagen molekulargenetische Untersuchungsergebnisse der Patienten vor.

Wir entschieden uns immer dann für eine PTK, wenn bei den Patienten eine schwerwiegende Alteration der Hornhautoberfläche und überwiegend oberflächliche Trübungen vorlagen, welche vorwiegend ursächlich für die Beschwerden und die Visusverminderung waren. Dabei kombinierten wir die PTK mit einer Oberflächenglättung, um den irregulären Astigmatismus zu reduzieren.

Eine vorwiegende Beteiligung der Hornhautoberfläche lag bei den Patienten F1 II/1 und F1 II/2 mit der homozygoten Mutation im Startcodon und bei Patientin F2 mit der heterozygoten Mutation im Codon 200 und dem möglichen Polymorphismus im Codon 162 vor, so dass wir bei diesen 3 Patienten eine PTK durchführten. Wir konnten bei allen 5 behandelten Augen durch die Abtragung der oberflächlichen Trübungen und eine Glättung der Hornhautoberfläche einen guten Rückgang der rezidivierenden Hornhauterosionen und einen befriedigenden Visusanstieg erreichen.

Patientin F1 II/1 lehnte aufgrund des nur moderaten Visusanstieges eine PTK am 2. Auge ab. Hier konnten wir durch eine perforierende Keratoplastik ein gutes Visusergebnis erzielen. Den bei Patientin F1 II/2 auch nach PTK vorliegenden hohen regulären und irregulären Astigmatismus konnten wir mit Hilfe einer bitorisch formstabilen Kontaktlinse erfolgreich korrigieren.

Obwohl sich die Patientin F3 im gleichen Alter wie die oben genannten Patienten befand, entschieden wir uns aufgrund der Tiefe der Trübungen und der relativ geringen Beteiligung der Hornhautoberfläche gegen eine PTK und für eine perforierende Keratoplastik mit gutem Ergebnis.

Aufgrund des fortgeschrittenen Befundes bei Patient F4 kam hier nur eine perforierende Keratoplastik zur Erreichung eines zufriedenstellenden Ergebnisses in Betracht.

Mit unseren Ergebnissen zeigen wir die vielfältigen diagnostischen Ergebnisse und therapeutischen Möglichkeiten bei Patienten mit makulärer Hornhautdystrophie.

Wir denken, dass die PTK ein sicheres und minimal invasives Verfahren zur Behandlung einer makulären Hornhautdystrophie ist, wenn die Symptome hauptsächlich aus Problemen der Hornhautoberfläche, wie oberflächliche Trübungen mit rezidivierenden Hornhauerosionen und einer irregulären Hornhautoberfläche, bestehen. Unser Mutationsspektrum und die Darstellung der dazugehörigen Phänotypen zeigen, dass auch bei diesem Krankheitsbild verschiedene Genotypen zu unterschiedlichen Phänotypen führen. Demzufolge kann der Genotyp ein zusätzliches Entscheidungskriterium für eine primäre PTK oder eine primäre Keratoplastik sein.

Mit einer PTK kann bei Patienten mit überwiegenden Oberflächenproblemen durch die Abtragung der oberflächlichen Trübungen ein Rückgang der Hornhauerosionen und eine Oberflächenglättung mit nachfolgendem Visusanstieg erreicht werden. Liegt danach weiterhin ein irregulärer Astigmatismus vor, kann durch die Anpassung formstabiler Kontaktlinsen ein zusätzlicher Visusgewinn für den Patienten erreicht werden. Durch beide Optionen kann der Zeitpunkt der Durchführung einer perforierenden Keratoplastik verzögert werden.

Bei Patienten mit einer raschen Abnahme der Sehschärfe, tief stromalen Trübungen und einer nur geringen Oberflächenproblematik ist die primäre Durchführung einer perforierenden Keratoplastik nach wie vor die Methode der Wahl.

Lehnt ein Patient die PTK aufgrund des limitierten Visusanstieges ab oder kann mit der PTK kein befriedigendes Ergebnis erreicht werden, sollte eine tief-lamelläre oder perforierende Keratoplastik ohne wesentliche Verzögerung durchgeführt werden. Dennoch kann es auch nach perforierender Keratoplastik innerhalb von 8 bis 10 Jahren zu einem Rezidiv der Erkrankung kommen, wobei dieser Zeitraum im Vergleich zu den autosomal dominant vererbten BIGH3 gekoppelten Hornhautdystrophien deutlich länger ist.

4. 2 Diagnostik ektatischer Hornhauterkrankungen

In unserer Arbeit stellen wir zum ersten Mal quantitative Ergebnisse der videogesteuerten Keratographie bei Patienten mit PMCD vor und vergleichen diese mit Daten von Patienten mit Keratokonus. Die Diagnostizierung von Patienten mit PMCD erfolgte bisher ausschließlich über das klinische Bild und über die farbcodierten Darstellungen der Sagittalradien. Man findet hier typischerweise einen Astigmatismus gegen die Regel mit einer inferioren, schmetterlingsartigen Aufsteilung (kissing birds/ butterfly) [Sridhar et al. 2004]. Eine sichere frühzeitige Diagnose, auch aufgrund quantitativer Parameter ist aus unserer Sicht aus verschiedenen Gründen entscheidend.

Die therapeutischen Optionen beider Krankheitsbilder unterscheiden sich in großen Teilen. Der erste Schritt ist sowohl beim Keratokonus als auch bei der PMCD die Anpassung fester Kontaktlinsen [Baron 1991; Biswas et al. 2000; Kompella et al. 2002; Liu et al. 2005; Raizada und Sridhar 2003; Sridhar et al. 2004].

Bei den operativen Maßnahmen empfehlen sich bei beiden Gruppen jedoch unterschiedliche operative Techniken [Biswas et al. 2000; Hellstedt et al. 2005; Lvinger 2005 et al.; Mularoni et al. 2005; Spitznas et al. 2002; Varley et al. 1990; Watson et al. 2004].

Desweiteren kann eine nicht erkannte PMCD oder ein nicht erkannter Keratokonus bei Patienten mit geplantem refraktivchirurgischen Eingriff zu schweren Komplikationen führen [Fogla et al. 2003; Schmitt-Bernard et al. 2000]. Ist hierbei die Pachymetrie für die Stromaverdünnung beim Keratokonus mit richtungsweisend und wird routinemäßig vor diesen Eingriffen durchgeführt, fehlt dieser Indikator bei Patienten mit PMCD, da sich die Hornhautdicke nur in einem sehr umschriebenen peripheren Bereich verändert, der nicht immer mit erfaßt wird [Auffarth et al. 2000; Grüner-Kloevekorn et al. 2005(b)] .

Der sicherste quantitative Indikator für eine Hornhautpathologie bei unseren Patienten mit PMCD und mit einem Keratokonus waren der irreguläre Astigmatismus (Fourier-Analyse: Dezentration und Irregulärität) und der Aberrationskoeffizient. Beide Werte waren sowohl bei allen Patienten mit Keratokonus als auch bei allen Patienten mit PMCD außerhalb der angegebenen Normbereiche. Interessant war die breite Streuung der Werte der Patienten mit PMCD sowohl bei der Fourier-Analyse als auch beim HOA RMS-Wert und beim Aberrationskoeffizienten. Auch bei detaillierter Darstellung von Augen mit fortgeschrittener PMCD (Hornhautradiendifferenz > 1 mm) zeigte sich keine sichere Korrelation zu höheren Irregularitäten. Dabei war der Aberrationskoeffizient deutlich sensitiver in der Anzeige einer Hornhautpathologie als der HOA RMS-Wert.

Desweiteren findet sich beim sphärischen Äquivalent (Fourier-Analyse) bei Patienten mit PMCD im Gegensatz zu Patienten mit Keratokonus keine Abnahme des Wertes, da es ja bei

der PMCD auch nicht zu einer parazentralen Vorwölbung der Hornhaut mit Myopisierung, sondern zu einer Ansteilung im unteren Segment mit Astigmatismuszunahme kommt.

Interessant ist die Darstellung der Exzentrizitäten in den einzelnen Quadranten bei Patienten mit PMCD und bei Patienten mit Keratokonus. Bei allen Patienten mit PMCD war die Exzentrizität in mindestens einem Quadranten (inferior und/ oder superior) negativ mit einer hohen Abweichung der superioren und/ oder inferioren Exzentrizität von der nasalen und temporalen Exzentrizität. Bei keinem Patienten mit Keratokonus wurde eine negative Exzentrizität und eine Abweichung von mehr als 0,5 zwischen den einzelnen Exzentrizitäten festgestellt. Durch die Messung der Exzentrizitäten in den Quadranten konnten wir alle Augen mit PMCD sicher von einem Keratokonus unterscheiden.

Es fand sich bei den Patienten mit PMCD keine Korrelation des irregulären Astigmatismus (Fourier-Analyse) zum brillenkorrigierten Visus.

Die Sensitivität der videokeratographischen Detektion der PMCD ist, im Gegensatz zur Stadieneinteilung des Keratokonus, aufgrund hoher falsch-positiver und falsch-negativer Angaben eher eingeschränkt. Eine Verbesserung wäre durch die Einbeziehung der in jedem Fall vorhandenen negativen inferioren und/ oder superioren Exzentrizität sicher zu erreichen. Zusammenfassend stellen wir fest, daß die sicherste Diagnosestellung einer ektatischen Hornhauterkrankung aufgrund quantitativer videokeratoskopischer Parameter durch den irregulären Astigmatismus (Fourier-Analyse: Dezentration und Irregulärität) und durch den Aberrationskoeffizienten möglich war. Eine Unterscheidung zwischen Keratokonus und PMCD war jedoch mithilfe dieser Parameter nicht möglich. Neben der fehlenden Abnahme des sphärischen Äquivalentes (Fourier-Analyse) sind hierfür die Exzentrizitäten der einzelnen Hornhaut-Quadranten wegweisend. Durch die vollständige qualitative und quantitative Auswertung videokeratographischer Daten ist in unseren Augen eine sichere Diagnostik und Differentialdiagnostik von ektatischen Hornhauterkrankungen möglich.

4. 3 Kontaktlinsenanpassung bei irregulärer Hornhautoberfläche

Die Anpassung von Kontaktlinsen ist eine nichtchirurgische Möglichkeit der Korrektur von Brechungsanomalien bei irregulärer Hornhautoberfläche [Baron 1991; Claesson et al. 2002, Grünauer-Kloevekorn et al. 2004; Kompella et al. 2002; Leung et al. 1999; Lim et al. 2000; Liu et al. 2005; McMonnies 2005; Raizada und Sridhar 2003; Smiddy et al. 1992; Szczołka und Lindsay 2003; Wietharn und Driebe 2004].

Die Ursachen einer irregulären Hornhautoberfläche können vielfältig sein.

Zu den primären Ursachen zählen ektatische Hornhauterkrankungen, und hier am häufigsten mit einer Inzidenz von 4 bis 600/100 000 Einwohner in der Normalbevölkerung der

Keratokonus [Ihalainen 1986; Kaufman 1998; Kennedy et al. 1986; Rabinowitz 1998]. Weitaus seltener findet man bei Patienten einen Keratoglobus oder eine pelluzidale marginale Hornhautdegeneration [Kaufman 1998; Naumann 1997; Sridhar et al. 2004].

Eine sekundäre postoperative Ursache einer irregulären Hornhautoberfläche ist die Keratoplastik [Grünauer-Kloevekorn et al. 2005 (a); Oshika et al. 1998; Tanabe et al. 2004]. Alle chirurgischen Maßnahmen können Komplikationen beinhalten. Die exakte Korrektur der Irregularität ist in den meisten Fällen nicht möglich. Zum einen kann ein Restastigmatismus verbleiben, zum anderen ist ein Astigmatismusrezidiv, insbesondere nach der Korrektur hoher Astigmatismuswerte, möglich [Amm et al. 1996; Amm und Halberstadt 2002; Alio et al. 2004; Buzard et al. 2004; Epstein und Robin 1994; Forseto et al. 1999; Gerten et al. 2001; Goggin et al. 2000; Hardten et al. 2004; Hersh et al. 1993; Jain et al. 2002; Krachmer und Frenzl 1980; Lam et al. 1998; Lindstrom 1990; Malecha et al. 2002; Nuijts et al. 2004; Seiler 2000].

Gerade für Patienten, welche chirurgischen Maßnahmen zurückhaltend gegenüber stehen und für Patienten, welche eine vorübergehende Sehverbesserung vor weiteren chirurgischen Maßnahmen in einem Zeitraum wünschen, in dem die Hornhautsituation noch nicht als stabil anzusehen ist, bietet die Kontaktlinsenanpassung eine reversible und komplikationsarme Möglichkeit der Visusverbesserung bei irregulärer Hornhautoberfläche.

Die problematische Hornhautvorderfläche, entweder bei ektatischen Hornhauterkrankungen oder nach perforierender Keratoplastik, kann eine suffiziente Anpassung von Kontaktlinsen mit einer optimalen Korrelation zwischen Hornhautvorderfläche und Kontaktlinsenrückfläche jedoch deutlich erschweren und macht in der Regel den Einsatz von Kontaktlinsen mit speziellem Rückflächendesign notwendig.

4. 3. 1 Kontaktlinsenanpassung bei pelluzidaler marginaler Hornhautdegeneration

Publikationen zur Kontaktlinsenanpassung bei PMCD sind selten. In keiner wird der Zusammenhang zwischen der Form der Hornhautvorderfläche und der Wahl des Kontaktlinsenrückflächendesigns beschrieben [Kompella et al. 2002, Raizada und Sridhar 2003]. Lediglich in einer Fallvorstellung wird über die Anpassung einer Kontaktlinse mit speziellem Rückflächendesign (hier reverse Form) berichtet [Liu et al. 2005].

Durch die spezielle Form der Hornhautvorderfläche bei PMCD mit der breiten Varianz ihrer Exzentrizitäten kann sich eine Kontaktlinsenanpassung mit einer suffizienten Korrelation von Hornhautvorderfläche und Kontaktlinsenrückfläche besonders schwierig gestalten. Diese Korrelation ist jedoch für einen optimalen Visusanstieg und eine gute Kontaktlinsentoleranz

entscheidend. Diese Probleme können nur durch spezielle Rückflächengestaltungen der Kontaktlinsen gelöst werden.

Wir konnten bei allen Patienten durch die Anpassung formstabiler Kontaktlinsen einen Visusanstieg im Vergleich zum brillenkorrigierten Visus und eine gute Kontaktlinsenverträglichkeit erreichen. Bei keinem unserer Fälle zeigte sich im Nachbeobachtungszeitraum eine schwere Komplikation.

Nach unserer Erfahrung erreicht man bei Patienten mit PMCD durch die Wahl einer rückflächentorischen Kontaktlinse einen guten Kontaktlinsensitz, reduziert dadurch die Anzahl der Anpassversuche und erreicht eine höhere Patientenzufriedenheit. Die Zentralradien der Kontaktlinse werden aufgrund der Zentralradien der Hornhaut des anzupassenden Auges ausgewählt, wobei der steilere Radius etwas abgeflacht werden sollte, um die Kontaktlinsenverträglichkeit zu verbessern. Ein Restastigmatismus oder ein induzierter Astigmatismus kann über die zusätzliche Wahl einer torischen Kontaktlinsenvorderfläche (=torische Kontaktlinse) gut korrigiert werden und war bei allen unseren Patienten mit PMCD und rückflächentorischem Design notwendig.

In Fällen einer beginnenden PMCD, bei denen die Differenz der Zentralradien der Hornhaut geringer ist, kann durch die Wahl eines Keratokonus-Designs die Anpasssituation verbessert werden.

Da es bei den Patienten mit PMCD zu einer großen Abweichung der sektorialen Exzentrizitäten kommt, können diese Werte, die sonst bei einer Kontaktlinsenanpassung eine große Rolle spielen, nur in sehr geringem Maß in die Anpassung mit einbezogen werden.

Im Gegensatz zu der Arbeit von Liu und Mitarbeitern kann nach unserer Erfahrung durch die Wahl eines reversen Kontaktlinsendesigns die Anpasssituation nicht verbessert werden [Liu et al. 2005]. Das reverse Design ist primär für die Anpassung bei Hornhautsituationen mit flachem Zentrum und steiler Peripherie (negative Exzentrizität; z. B. Zustand nach perforierender Keratoplastik) geeignet. Wir zeigten jedoch, dass bei den meisten Patienten mit PMCD die Exzentrizität lediglich in einem Sektor, selten in 2 Sektoren negativ ist. Bei der Anpassung eines reversen Designs kommt es durch ein Aufsitzen der Kontaktlinse zu einer Stagnation der Tränenlinse (kein Flüssigkeitsaustausch) zwischen Hornhautvorderfläche und Kontaktlinsenrückfläche und damit zu einem unkomfortablen Kontaktlinsensitz und einem eingeschränkten Visusanstieg.

Kontaktlinsen sind die entscheidende nichtchirurgische und risikoarme Alternative zur Visusverbesserung bei Patienten mit PMCD. Kontaktlinsen mit speziellem Rückflächendesign, und hier speziell entweder ein Keratokonus-Design bei frühen Stadien oder ein rückflächentorisches Design, können die Probleme bei der Kontaktlinsenanpassung deutlich reduzieren und die Kontaktlinsentoleranz und den Visusanstieg in entscheidendem

Maß verbessern. Eine Kontaktlinsenanpassung ist insbesondere empfehlenswert bei frühen und moderaten PMCD-Stadien, im Fall einer ungünstigen chirurgischen Prognose und bei einer ablehnenden Haltung des Patienten gegenüber einem chirurgischen Eingriff.

4. 3. 2 Kontaktlinsenanpassung nach perforierender Keratoplastik

Publikationen zur Kontaktlinsenanpassung nach Keratoplastik sind selten. In der Regel sind sie beschränkt auf die Anpassung eines Rückflächendesigns. Einige Autoren beschreiben sie als Gruppe innerhalb verschiedener Hornhautpathologien. Häufig handelt es sich um Einzelfälle oder sehr kleine Patientengruppen. Bisher liegen keine Publikationen zur Verwendung von Messparametern der Hornhautvorderfläche für die Wahl des Kontaktlinsenrückflächendesigns vor [Claesson et al. 2002; Lim et al. 2000; Smiddy et al. 1992; Szczotka und Lindsay 2003; Wietharn und Direbe 2004].

Mehr als 2/3 der in dieser Arbeit untersuchten Patienten hatte die perforierende Keratoplastik entweder aufgrund einer ektatischen Hornhauterkrankung (50%) oder aufgrund einer Hornhautdystrophie (21,5%) erhalten. Diese Daten zeigen, dass insbesondere die ektatischen Hornhauterkrankungen (hier der Keratokonus) und die Hornhautdystrophien (hier die Hornhautendotheldystrophie vom Typ Fuchs) die häufigsten Indikationen zur Durchführung einer perforierenden Keratoplastik darstellen.

Bei allen unseren untersuchten Augen nach perforierender Keratoplastik fanden wir durch die Auswertung der Daten der Fourier-Analyse einen irregulären Astigmatismus (Dezentration und/ oder Irregularität außerhalb des Normbereiches), wobei sich bei mehr als der Hälfte der Augen (16=57,1%) beide Werte außerhalb des Normbereiches befanden. Im Gegensatz dazu lag lediglich bei 11 Augen (39,3%) der HOA RMS-Wert der Wellenfrontanalyse außerhalb des Normbereiches. Diese Werte bestätigen unsere Ergebnisse bei ektatischen Hornhauterkrankungen, dass die Daten der Fourier-Analyse im Vergleich zum HOA-RMS-Wert ein sensiblerer Indikator für eine irreguläre Hornhautvorderfläche darstellen. Yagci und Mitarbeiter vermuten, dass die Irregularität der Oberfläche nach perforierender Keratoplastik zum einen durch die Umformung der ursprünglich zentral steileren, peripher flacheren Hornhautform, zum anderen durch eine mögliche Dezentration des Transplantates zustande kommt [Yagci et al. 2004].

Die refraktiven Probleme der irregulären Hornhautvorderfläche können auch hier lediglich durch formstabile Kontaktlinsen, aufgrund der komplexen Hornhautvorderfläche mit speziellem Rückflächendesign, gelöst werden.

Unsere Daten demonstrieren erstmals die Verwendung verschiedener Rückflächenformen in Abhängigkeit von Hornhautmessparametern, und hier insbesondere der Exzentrizität, und schließen eine lange Nachbeobachtungszeit der Patienten über 15 Monate mit ein.

Unserer Meinung nach ist der entscheidende Faktor der Auswahl des Kontaktlinsendesigns die Exzentrizität, welche ein Maß für die Abflachung der Peripherie im Vergleich zum Hornhautzentrum ist. Wir konnten zeigen, dass die Exzentrizität bei unseren Patienten in keinem Fall im Normbereich lag. Sie war jedoch nur bei 17 Augen (60,7%) negativ (flaches Transplantat bei steiler Wirtshornhaut). Wir versorgten davon lediglich 14 Augen (50%) mit einem reversen Kontaktlinsendesign. Bei 8 Patienten (28,6%) lag die Exzentrizität zwischen 0 und 0,4. Bei 6 von diesen Patienten (21,5%) erreichten wir durch die Verwendung eines dreikurvigen Designs ein gutes Anpassergebnis. Bei 3 Patienten (10,7%) war die Exzentrizität größer als 0,7, es zeigte sich also, im Gegensatz zu Augen mit einer negativen Exzentrizität, ein steiles Transplantat bei flacher Wirtshornhaut. Hier erreichten wir mit der Verwendung eines Keratokonusdesigns die besten Ergebnisse. Bei 5 Patienten (17,8%) fand sich ein zusätzlicher regulärer Astigmatismus, der sowohl das Transplantat als auch die Wirtshornhaut umfasste. Bei diesen Patienten passten wir rückflächentorische Kontaktlinsen mit gutem Ergebnis an. In diesen Fällen spielt die Exzentrizität nur eine untergeordnete Rolle.

Wir konnten alle Patienten mit einer Kontaktlinse versorgen und bei allen Patienten einen guten Visusanstieg und eine optimale Kontaktlinsentoleranz erreichen. In einem Teil der Fälle führten wir die Kontaktlinsenanpassung bei einem oder auch bei beiden liegenden Nähten durch. Wir mussten in keinem Fall eine ernste Komplikation beobachten. Zusätzlich reduzierten wir durch die Auswahl der Kontaktlinsenform in Abhängigkeit von der Exzentrizität die Anzahl der Anpassversuche.

Neben der intraoperativen Verhütung einer irregulären Hornhautoberfläche und postoperativen chirurgischen Maßnahmen stellen formstabile Kontaktlinsen eine optimale Alternative zur Korrektur eines irregulären Astigmatismus nach perforierender Keratoplastik dar. Wählt man bei der Anpassung Kontaktlinsen mit speziellem Rückflächendesign in Abhängigkeit von den Messdaten der Hornhautvorderfläche, und hier speziell von der Exzentrizität, können mit wenigen Anpassversuchen sehr gute Visusergebnisse und eine zufriedenstellende Kontaktlinsentoleranz bei minimalem Risiko erreicht werden.

Wir empfehlen dieses Vorgehen insbesondere bei Augen mit eingeschränkter operativer Prognose, bei Patienten, die weiteren chirurgischen Maßnahmen ablehnend gegenüberstehen und zur vorübergehenden Astigmatismuskorrektur bei instabilen Hornhautverhältnissen.

5 Literatur

- 1 Abbruzzese C, Kuhn U, Molina F, Rama P, De Luca M. Novel mutations in the CHST6 gene causing macular corneal dystrophy. *Clin Genet.* 2004; 65: 120-5
- 2 Akama TO, Nishida K, Nakayama J, Watanabe H, Ozaki K, Nakamura T, Dota A, Kawasaki S, Inoue Y, Maeda N, Yamamoto S, Fujiwara T, Thonar EJ, Shimomura Y, Kinoshita S, Tanigami A, Fukuda MN. Macular corneal dystrophy type I and type II are caused by distinct mutations in a new sulphotransferase gene. *Nat Genet.* 2000; 26: 237-41
- 3 Akova YA, Kirkness CM, McCartney AC, Ficker LA, Rice NS, Steele AD. Recurrent macular corneal dystrophy following penetrating keratoplasty. *Eye.* 1990; 4: 698-705.
- 4 Aldave AJ, Mabon M, Hollander DA, McLeod SD, Spencer WH, Abbott RL. Spontaneous corneal hydrops and perforation in keratoconus and pellucid marginal degeneration. *Cornea.* 2003; 22:169-74
- 5 Aldave AJ, Gutmark JG, Yellore VS, Affeldt JA, Meallet MA, Udar N, Rao NA, Small KW, Klintworth GK. Lattice corneal dystrophy associated with the Ala546Asp and Pro551Gln missense changes in the TGFBI gene. *Am J Ophthalmol.* 2004;138: 772-81.
- 6 Aldave AJ, Yellore VS, Thonar EJ, Udar N, Warren JF, Yoon MK, Cohen EJ, Rapuano CJ, Laibson PR, Margolis TP, Small K. Novel mutations in the carbohydrate sulfotransferase gene (CHST6) in American patients with macular corneal dystrophy. *Am J Ophthalmol.* 2004; 137: 465-73
- 7 Alio JL, Belda JI, Shalaby AM. Correction of irregular astigmatism with excimer laser assisted by sodium hyaluronate. *Ophthalmology.* 2001;108:1246-60.
- 8 Alio JL, Javaloy J, Osman AA, Galvis V, Tello A, Haroun HE. Laser in situ keratomileusis to correct post-keratoplasty astigmatism; 1-step versus 2-step procedure. *J Cataract Refract Surg.* 2004;30: 2303-10
- 9 Al-Swailem SA, Al-Rajhi AA, Wagoner MD. Penetrating keratoplasty for macular corneal dystrophy. *Ophthalmology.* 2005; 112: 220-4

-
- 10 Amano S, Amano Y, Yamagami S, Miyai T, Miyata K, Samejima T, Oshika T. Age-related changes in corneal and ocular higher-order wavefront aberrations. *Am J Ophthalmol.* 2004; 137: 988-92.

 - 11 Amm M, Duncker GI, Schroeder E. Excimer laser correction of high astigmatism after keratoplasty. *J Cataract Refract Surg.* 1996;22:313-7.

 - 12 Amm M. Phototherapeutische Keratektomie (PTK) - Eine erfolgreiche Therapiemethode bei Thiel-Behnke-Dystrophie und deren Rezidiven. *Ophthalmologe.* 1999; 96:489-93.

 - 13 Amm M, Halberstadt M. Implantation torischer Intraokularlinsen zur Korrektur des hohen Astigmatismus nach perforierender Keratoplastik. *Ophthalmologe.* 2002 ;99:464-9.

 - 14 Auffarth GU, Wang L, Volcker HE. Keratoconus evaluation using the Orbscan Topography System. *J Cataract Refract Surg.* 2000; 26: 222-8

 - 15 Auw-Hädrich C, Witschel H. Hornhautdystrophien im Licht moderner molekulargenetischer Forschung. *Ophthalmologe.* 2002; 99:418-26.

 - 16 Baek TM, Lee KH, Tomidokoro A, Oshika T. Corneal irregular astigmatism after laser in situ keratomileusis for myopia. *Br J Ophthalmol.* 2001; 85:534-6.

 - 17 Barbero S, Marcos S, Merayo-Llodes J, Moreno-Barriuso E. Validation of the estimation of corneal aberrations from videokeratography in keratoconus. *J Refract Surg.* 2002;18:263-70.

 - 18 Baron H. Kontaklinsen. Lehrbuch und Leitfaden. Verlag Optische Fachveröffentlichungen GmbH. Heidelberg 1991: S.21-22 und S. 421-424

 - 19 Bechara SJ, Waring GO 3rd, Insler MS. Keratoconus in two pairs of identical twins. *Cornea.* 1996; 15: 90-3

 - 20 Biber H. Über einige seltenere Hornhauterkrankungen. Zürich, 1890. Inaugural Dissertation, Zürich, 1890.

-
- 21 Bisceglia L, Ciaschetti M, De Bonis P, Campo PA, Pizzicoli C, Scala C, Grifa M, Ciavarella P, Delle Noci N, Vaira F, Macaluso C, Zelante L. VSX1 mutational analysis in a series of Italian patients affected by keratoconus: detection of a novel mutation. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005; 46: 39-45
- 22 Biswas S, Brahma A, Tromans C, Ridgway A. Management of pellucid marginal corneal degeneration. *Eye.* 2000; 14 :629-34.
- 23 Buzard K, Febbraro JL, Fundingsland BR. Laser in situ keratomileusis for the correction of residual ametropia after penetrating keratoplasty. *J Cataract Refract Surg.* 2004; 30: 1006-13
- 24 Bücklers M: Die erblichen Hornhautdystrophien: *Dystrophiae corneae hereditariae.* Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart; 1938
- 25 Bücklers M. Über eine weitere familiäre Hornhautdystrophie. *Klein Monatsbl Augenheilkd* 1949; 114: 386
- 26 Bürki E. Quantifizierung von Hornhautaberrationen mithilfe eines Aberrationskoeffizienten. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 2003; 220: 103-5
- 27 Campos M, Hertzog L, Garbus J, Lee M, McDonnell PJ. Photorefractive keratectomy for severe postkeratoplasty astigmatism. *Am J Ophthalmol.* 1992;114:429-36
- 28 Campos M, Nielsen S, Szerenyi K, Garbus JJ, McDonnell PJ. Clinical follow-up of phototherapeutic keratectomy for treatment of corneal opacities. *Am J Ophthalmol* 1993; 115: 433-440
- 29 Carter JB, Jones DB, Wilhelmus KR. Acute hydrops in pellucid marginal corneal degeneration. *Am J Ophthalmol.* 1989 ;107:167-70.
- 30 Cavara V. Keratoglobus and keratoconus. A contribution to the nosological interpretation of keratoglobus. *Br J Ophthalmol.* 1950; 34:621-6.
- 31 Chan WK, Weissman BA. Corneal pannus associated with contact lens wear. *Am J Ophthalmol.* 1996;121: 540-6.

-
- 32 Chau HM, Ha NT, Cung LX, Thanh TK, Fujiki K, Murakami A, Kanai A. H626R and R124C mutations of the TGFBI (BIGH3) gene caused lattice corneal dystrophy in Vietnamese people. *Br J Ophthalmol*. 2003; 87: 686-9
- 33 Cheng KH, Leung SL, Hoekman HW, Beekhuis WH, Mulder PG, Geerards AJ, Kijlstra A. Incidence of contact-lens-associated microbial keratitis and its related morbidity. *Lancet*. 1999; 354(9174):181-5
- 34 Claesson M, Armitage WJ, Fagerholm P, Stenevi U. Visual outcome in corneal grafts: a preliminary analysis of the Swedish Corneal Transplant Register. *Br J Ophthalmol*. 2002;86:174-80
- 35 Cornet PK, Blochberger TC, Hassel JR. Molecular polymorphism of lumican during corneal development. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35: 870–877
- 36 Cullen JF, Butler HG. Mongolism (Down`s syndrome) and keratoconus. *Br J Ophthalmol*. 1963; 47: 321-30
- 37 Dart JK, Stapleton F, Minassian D. Contact lenses and other risk factors in microbial keratitis. *Lancet*. 1991; 338(8768):650-3.
- 38 Das S, Langenbucher A, Seitz B. Delayed healing of corneal epithelium after phototherapeutic keratectomy for lattice dystrophy. *Cornea*. 2005; 24: 283-7
- 39 den Dunnen JT, Antonarakis SE. Mutation nomenclature extensions and suggestions to describe complex mutations: a discussion. *Hum Mutat*. 2000; 15: 7-12
- 40 Douthwaite WA: Contact lens optics and lens design. 2nd ed. 1995 Oxford, Boston: Butterworth-Heinemann. VIII: 334
- 41 Dighiero P, Ellies P, Legeais JM, Briat B, Mayer F, David T, Saragoussi JJ, Abenhaim A, Assouline M, D'Hermies F, Pouliquen Y, Renard G. Phototherapeutic keratectomy in the treatment of Groenouw's type I corneal dystrophy. *J Fr Ophtalmol*. 1999; 22:176-9
- 42 Dighiero P, Ellies P, Valleix S, D'hermies F, Savoldelli M, Pouliquen Y, Legeais JM, Renard G. La dystrophie d'Avellino. *J Fr Ophtalmol*. 2000; 23:735-7.

-
- 43 Dimmer F. Über oberflächliche gittrige Hornhauttrübung. Z. für Augenheilkd 1899; 2: 354.
- 44 Dinh R, Rapuano CJ, Cohen EJ, Laibson PR. Recurrence of corneal dystrophy after excimer laser phototherapeutic keratectomy. *Ophthalmology*. 1999; 106:1490-7
- 45 Dogru M, Katakami C, Nishida T, Yamanaka A. Alteration of the ocular surface with recurrence of granular/avellino corneal dystrophy after phototherapeutic keratectomy: report of five cases and literature review. *Ophthalmology*. 2001; 108:810-7
- 46 Douthwaite WA: Contact lens optics and lens design. 2nd ed. 1995 Oxford, Boston: Butterworth-Heinemann. VIII: 334.
- 47 Douthwaite WA, Hough T, Edwards K, Notay H. The EyeSys videokeratographic assessment of apical radius and p-value in the normal human cornea. *Ophthalmic Physiol Opt*. 1999; 19: 467-74
- 48 Edward DP, Yue BY, Sugar J, Thonar EJ, SunderRaj N, Stock EL, Tso MO. Heterogeneity in macular corneal dystrophy. *Arch Ophthalmol*. 1988; 106: 1579-83
- 49 Edward DP, Thonar EJ, Srinivasan M, Yue BJ, Tso MO. Macular dystrophy of the cornea. A systemic disorder of keratan sulfate metabolism. *Ophthalmology*. 1990; 97: 1194-200
- 50 Eggink FA, Beekhuis WH. Granular dystrophy of the cornea. Contact lens fitting after phototherapeutic keratectomy. *Cornea*. 1995;14:217-22.
- 51 Eifrig DE Jr, Afshari NA, Buchanan HW 4th, Bowling BL, Klintworth GK. Polymorphic corneal amyloidosis: a disorder due to a novel mutation in the transforming growth factor beta-induced (BIGH3) gene. *Ophthalmology*. 2004; 111: 1108-14.
- 52 El-Ashry MF, El-Aziz MM, Wilkins S, Cheetham ME, Wilkie SE, Hardcastle AJ, Halford S, Bayoumi AY, Ficker LA, Tuft S, Bhattacharya SS, Ebenezer ND. Identification of novel mutations in the carbohydrate sulfotransferase gene (CHST6) causing macular corneal dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002; 43: 377-82

-
- 53 El-Ashry MF, El-Aziz MM, Larkin DF, Clarke B, Cree IA, Hardcastle AJ, Bhattacharya SS, Ebenezer ND. A clinical, histopathological, and genetic study of Avellino corneal dystrophy in British families. *Br J Ophthalmol*. 2003; 87:839-42.
- 54 El-Ashry MF, El-Aziz MM, Hardcastle AJ, Bhattacharya SS, Ebenezer ND. A clinical and molecular genetic study of autosomal-dominant stromal corneal dystrophy in british population. *Ophthalmic Res*. 2005 Nov-Dec;37(6):310-7. Epub 2005 Aug 23.
- 55 El-Ashry MF, Abd El-Aziz MM, Shalaby O, Wilkins S, Poopalasundaram S, Cheetham M, Tuft SJ, Hardcastle AJ, Bhattacharya SS, Ebenezer ND. Novel CHST6 nonsense and missense mutations responsible for macular corneal dystrophy. *Am J Ophthalmol*. 2005; 139: 192-3
- 56 Elder MJ. Leber congenital amaurosis and its association with keratoconus and keratoglobus. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1994;31:38-40
- 57 Ellies P, Renard G, Valleix S, Boelle PY, Dighiero P. Clinical outcome of eight BIGH3-linked corneal dystrophies. *Ophthalmology*. 2002; 109: 793-7
- 58 Endo S, Nguyen TH, Fujiki K, Hotta Y, Nakayasu K, Yamaguchi T, Ishida N, Kanai A. Leu518Pro mutation of the beta ig-h3 gene causes lattice corneal dystrophy type I. *Am J Ophthalmol*. 1999; 128:104-6.
- 59 Epstein RJ, Robin JB. Corneal graft rejection episode after excimer laser phototherapeutic keratectomy. *Arch Ophthalmol*. 1994;112:157.
- 60 Eye Bank Association of America. Eye Banking Statistical Report. Eye Bank Association of America; Washington DC 1996
- 61 Etzine S. Corneal thinning syndrome: keratoleptynsis. *Ophthalmologica*. 1969;157:263-7
- 62 Fagerholm P. Phototherapeutic keratectomy: 12 years of experience. *Acta Ophthalmol Scand* 2003; 81:19-32
- 63 Foerster W, Atzler U, Ratkay I, Busse H. Therapeutic use of the 193-nm excimer laser in corneal pathologies. *Graefe`s Arch Clin Exp Ophthalmol* 1997; 235: 296-305

-
- 64 Fogla R, Rao SK, Padmanabhan P. Keratectasia in 2 cases with pellucid marginal corneal degeneration after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg.* 2003; 29: 788-91
- 65 Folberg R, Alfonso E, Croxatto JO, Driezen NG, Panjwani N, Laibson PR, Boruchoff SA, Baum J, Malbran ES, Fernandez-Meijide R, et al. Clinically atypical granular corneal dystrophy with pathologic features of lattice-like amyloid deposits. A study of these families. *Ophthalmology.* 1988; 95:46-51.
- 66 Forseto AS, Francesconi CM, Nose RA, Nose W. Laser in situ keratomileusis to correct refractive errors after keratoplasty. *J Cataract Refract Surg.* 1999;25:479-85.
- 67 Fujiki K, Nakayasu K, Kanai A. Corneal dystrophies in Japan. *J Hum Genet.* 2001; 46: 431-5
- 68 Fujiki K, Hotta Y, Nakayasu K, Yokoyama T, Takano T, Yamaguchi T, Kanai A. A new L527R mutation of the beta1GH3 gene in patients with lattice corneal dystrophy with deep stromal opacities. *Hum Genet.* 1998; 103:286-9.
- 69 Fujiki K, Hotta Y, Nakayasu K, Yamaguchi T, Kato T, Uesugi Y, Ha NT, Endo S, Ishida N, Lu WN, Kanai A. Six different mutations of TGFBI (beta1g-h3, keratoepithelin) gene found in Japanese corneal dystrophies. *Cornea.* 2000;19:842-5.
- 70 Funderburgh JL, Caterson B, Conrad GW. Keratan sulfate proteoglycan during embryonic development of the chicken cornea. *Dev Biol* 1986; 116: 267 277
- 71 Fronterre A, Portesani GP. Epikeratoplasty for pellucid marginal corneal degeneration. *Cornea.* 1991; 10:450-3.
- 72 Gartry D, Jerr Muir M, Marshall J. Excimer laser treatment of corneal surface pathology: A laboratory and clinical study. *Br J Ophthalmol* 1991; 75:258-269
- 73 Genvert GI, Cohen EJ, Arentsen JJ, Laibson PR. Fitting gas-permeable contact lenses after penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol.* 1985 15; 99:511-4.

-
- 74 Gerten G, Michels A, Olmes A. Torische Intraokularlinsen. Klinische Ergebnisse und Rotationsstabilität. *Ophthalmologe*. 2001;98:715-20.
- 75 Gibraltar R, Trokel SL. Correction of irregular astigmatism with the excimer laser. *Ophthalmology*. 1994 Jul;101(7):1310-4.
- 76 Gobbe M, Guillon M, Maissa C. Measurement repeatability of corneal aberrations. *J Refract Surg*. 2002;18:S567-71.
- 77 Goggin M, Alpins N, Schmid LM. Management of irregular astigmatism. *Curr Opin Ophthalmol*. 2000; 11: 260-6
- 78 Guirao A, Artal P. Corneal wave aberration from videokeratography: accuracy and limitations of the procedure. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis*. 2000;17: 955-65.
- 79 Grayson M. Acute Keratoglobus. *Am J Ophthalmol*. 1963; 56:300-2.
- 80 Groenouw A. Knötchenförmige Hornhauttrübungen (noduli corneae). *Arch Augenheilkd* 1890; 21: 28
- 81 Groenouw A. Knötchenförmige Hornhauttrübungen. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1898. 46: 85
- 82 Grünauer-Kloevekorn C, Habermann A, Wilhelm F, Duncker GI, Hammer T. Kontaktlinsenversorgung als Möglichkeit der visuellen Rehabilitation bei Patienten mit offenen Augenverletzungen. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 2004; 221: 652-657
- 83 Gruenauer-Kloevekorn C, Kloevekorn-Fischer U, Duncker GI. Contact lenses and special back surface design after penetrating keratoplasty to improve contact lens fit and visual outcome. *Br J Ophthalmol*. 2005; 89:1601-8. (a)
- 84 Grünauer-Kloevekorn C, Kloevekorn-Fischer U, Kloevekorn-Norgall K, Duncker GI. Quantitative Evaluierung topographischer Parameter zur Differenzierung von Keratokonus und pelluzidaler marginaler Hornhautdegeneration. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2005; 222:874-82 (b)

-
- 85 Grünauer-Kloevekorn C, Bräutigam S, Wolter-Roessler M, Tost F, Weidle E, Froster U, Duncker GI. Molekulargenetische Analyse des BIGH3-Gens bei gittriger Hornhautdystrophie Typ I (Biber-Haab-Dimmer) und bei bröckliger Hornhautdystrophie Typ II (Avellino): Erlauben Hot Spots einen indirekten Mutationsnachweis? *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 2005; 222: 1017-23 (c)
- 86 Gupta SK, Hodge WG, Damji KF, Guernsey DL, Neumann PE. Lattice corneal dystrophy type 1 in a Canadian kindred is associated with the Arg124->Cys mutation in the kerato-epithelin gene. *Am J Ophthalmol.* 1998; 125:547-9.
- 87 Ha NT, Chau HM, Cung le X, Thanh TK, Fujiki K, Murakami A, Hiratsuka Y, Hasegawa N, Kanai A. Identification of novel mutations of the CHST6 gene in Vietnamese families affected with macular corneal dystrophy in two generations. *Cornea.* 2003; 22: 508-11
- 88 Haab O. Die gittrige Keratitis. *Z. für Augenheilkd.* 1899; 2: 235-246.
- 89 Hafner A, Langenbacher A, Seitz B. Long-term results of phototherapeutic keratectomy with 193-nm excimer laser for macular corneal dystrophy. *Am J Ophthalmol.* 2005; 140: 392-6
- 90 Hallermann W. Atypischer Keratokonus und andere progrediente Ektasien der Hornhaut. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 1970; 156: 161-73.
- 91 Hardten DR, Chittcharus A, Lindstrom RL. Long term analysis of LASIK for the correction of refractive errors after penetrating keratoplasty. *Cornea.* 2004;23:479-89.
- 92 Harrison RJ, Klouda PT, Easty DL, Manku M, Charles J, Stewart CM. Association between keratoconus and atopy. *Br J Ophthalmol.* 1989; 73: 816-22
- 93 Hellstedt T, Makela J, Uusitalo R, Emre S, Uusitalo R. Treating keratoconus with intacs corneal ring segments. *J Refract Surg.* 2005; 21: 236-46.
- 94 Hersh PS, Jordan AJ, Mayers M. Corneal graft rejection episode after excimer laser phototherapeutic keratectomy. *Arch Ophthalmol.* 1993;111:735-6.

-
- 95 Hirano K, Hotta Y, Nakamura M, Fujiki K, Kanai A, Yamamoto N. Late-onset form of lattice corneal dystrophy caused by leu527Arg mutation of the TGFBI gene. *Cornea*. 2001; 20: 525-9
- 96 Hjortdal JO, Erdmann L, Bek T. Fourier analysis of video-keratographic data. A tool for separation of spherical, regular astigmatic and irregular astigmatic corneal power components. *Ophthalmic Physiol Opt*. 1995; 15:171-85.
- 97 Holland EJ, Daya SM, Stone EM, Folberg R, Dobler AA, Cameron JD, Doughman DJ. Avellino corneal dystrophy. Clinical manifestations and natural history. *Ophthalmology*. 1992; 99:1564-8.
- 98 Hovding G. Suture adjustment in penetrating keratoplasty. *Acta Ophthalmol* 1994; 72: 246-52
- 99 Hyman L, Wittpenn J, Yang C. Indications and techniques of penetrating keratoplasties, 1985-1988. *Cornea*. 1992; 11:573-6.
- 100 Ihalainen A: Clinical and epidemiological features of keratoconus. Genetic and external factors in the pathogenesis of the disease. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1986; 178(suppl): 1
- 101 Iida-Hasegawa N, Furuhashi A, Hayatsu H, Murakami A, Fujiki K, Nakayasu K, Kanai A. Mutations in the CHST6 gene in patients with macular corneal dystrophy: immunohistochemical evidence of heterogeneity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003; 44: 3272-7
- 102 Inoue T, Watanabe H, Yamamoto S, Inoue Y, Okada M, Hori Y, Maeda N, Inoue Y, Hayashi K, Shimomura Y, Tano Y. Different recurrence patterns after phototherapeutic keratectomy in the corneal dystrophy resulting from homozygous and heterozygous R124H BIG-H3 mutation. *Am J Ophthalmol*. 2001; 132: 255-7
- 103 Inoue T, Watanabe H, Yamamoto S, Maeda N, Inoue Y, Shimomura Y, Tano Y. Recurrence of corneal dystrophy resulting from an R124H Big-h3 mutation after phototherapeutic keratectomy. *Cornea*. 2002; 21: 570-3.

-
- 104 Iskander DR, Morelande MR, Collins MJ, Davis B. Modeling of corneal surfaces with radial polynomials. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2002;49:320-8
- 105 Jain S, Azar DT, Pineda R. Management of astigmatism after corneal trauma. *Int Ophthalmol Clin.* 2002;42:47-55.
- 106 Jones ST, Zimmerman LE. Histopathologic differentiation of granular, macular and lattice dystrophies of the cornea. *Am J Ophthalmol.* 1961; 51:394-410
- 107 Kagaya F, Tomidokoro A, Tanaka S, Amano S, Oshika T. Fourier series harmonic analysis of corneal topography following suture removal after penetrating keratoplasty. *Cornea.* 2002; 21: 256-9.
- 108 Kaufman HE, Bruce BA, McDonald MB: *The Cornea.* Second Edition. Butterworth-Heinemann. Boston 1998
- 109 Kawasaki S, Nishida K, Quantock AJ, Dota A, Bennett K, Kinoshita S. Amyloid and Pro501Thr-mutated (beta)ig-h3 gene product colocalize in lattice corneal dystrophy type IIIa. *Am J Ophthalmol* 1999. 127: 456-458
- 110 Keller P, van Saarloos P. Fourier transformation of corneal topography data. *Aust N Z J Ophthalmol.* 1997;25 Suppl 1:S53-5.
- 111 Kennedy RH, Bourne WM, Dyer JA. A 48-year clinical and epidemiologic study of keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 1986; 101: 267-73
- 112 Kiely PM, Smith G, Carney LG. The mean shape of the human cornea. *Optica Acta.* 1982;29:1027-40
- 113 Klintworth GK, Reed J, Stainer GA, Binder PS. Recurrence of macular corneal dystrophy within grafts. *Am J Ophthalmol.* 1983; 95: 60-72
- 114 Klintworth GK, Oshima E, al-Rajhi A, al-Saif A, Thonar EJ, Karcioğlu ZA. Macular corneal dystrophy in Saudi Arabia: a study of 56 cases and recognition of a new immunophenotype. *Am J Ophthalmol.* 1997; 124: 9-18

-
- 115 Klintworth GK, Bao W, Afshari NA. Two mutations in the TGFBI (BIGH3) gene associated with lattice corneal dystrophy in an extensively studied family. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004; 45: 1382-8
- 116 Kompella VB, Aasuri MK, Rao GN. Management of pellucid marginal corneal degeneration with rigid gas permeable contact lenses. *CLAO J.* 2002;28:140-5.
- 117 Korvatska E, Munier FL, Djemai A, Wang MX, Frueh B, Chiou AG, Uffer S, Ballestrazzi E, Braunstein RE, Forster RK, Culbertson WW, Boman H, Zografos L, Schorderet DF. Mutation hot spots in 5q31-linked corneal dystrophies. *Am J Hum Genet.* 1998; 62:320-4.
- 118 Korvatska E, Munier FL, Chaubert P, Wang MX, Mashima Y, Yamada M, Uffer S, Zografos L, Schorderet DF. On the role of kerato-epithelin in the pathogenesis of 5q31-linked corneal dystrophies. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999; 40:2213-9.
- 119 Krachmer JH. Pellucid marginal corneal degeneration. *Arch Ophthalmol* 1978; 96: 1217-1221
- 120 Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ. *Cornea and External Disease: Clinical Diagnosis and Management.* Mosby, St. Louis (Missouri) 1997
- 121 Krachmer JH, Fenzl RE. Surgical correction of high postkeratoplasty astigmatism. Relaxing incisions vs wedge resection. *Arch Ophthalmol.* 1980;98:1400-2.
- 122 Kuehle M, Green WR, Völcker HE, Barraquer J. Reevaluation of corneal dystrophies of Bowman's layer and the anterior stroma (Reis-Bücklers and Thiel-Behnke types): A light and electron microscopic study of eight corneas and a review of the literature. *Cornea* 1995; 14: 333-354
- 123 Kuehle M, Cursiefen C, Fischer DC, Schlotzer-Schrehardt U, Naumann GO. Recurrent macular corneal dystrophy type II 49 years after penetrating keratoplasty. *Arch Ophthalmol.* 1999; 117: 528-31
- 124 Lam DS, Leung AT, Wu JT, Tham CC, Fan DS. How long should one wait to perform LASIK after PKP? *J Cataract Refract Surg.* 1998;24:6-7.

-
- 125 Lawless MA, Cohen P, Rogers C. Phototherapeutic keratectomy for Reis-Buckler's dystrophy. *Refract Corneal Surg.* 1993 ;9 (2 Suppl):S96-8.
- 126 Leung KK. RGP fitting philosophies for keratoconus. *Clin Exp Optom* 1999; 82:230-235.
- 127 Levinger S, Pokroy R. Keratoconus managed with intacs: one-year results. *Arch Ophthalmol.* 2005; 123:1308-14.
- 128 Lim L, Siow KL, Sakamoto R, Chong JS, Tan DT. Reverse designed contact lens wear after photorefractive keratectomy, radial keratotomy, or penetrating keratoplasty. *Cornea.* 2000;19:320-4.
- 129 Lindstrom RL. The surgical correction of astigmatism: a clinician's perspective. *Refract Corneal Surg.* 1990;6:441-54.
- 130 Lingelbach B: Zernike-Polynome. *Z prakt Augenheilk* 1999; 20: 157-164
- 131 Liu J, Leach NE, Bergmanson JP. Reverse-geometry gas-permeable lens design for pellucid marginal degeneration. *Eye Contact Lens.* 2005 ;31:127-9.
- 132 Maclean H, Robinson LP, Wechsler AW, Goh A. Excimer phototherapeutic keratectomy for recurrent granular dystrophy. *Aust N Z J Ophthalmol.* 1996 ; 24:127-30.
- 133 Macsai M, Maguen E, Nucci P. Keratoconus and Turner's syndrome. *Cornea.* 1997; 16: 534-6
- 134 Maeda N, Fujikado T, Kuroda T, Mihashi T, Hirohara Y, Nishida K, Watanabe H, Tano Y. Wavefront aberrations measured with Hartmann-Shack sensor in patients with keratoconus. *Ophthalmology.* 2002; 109: 1996-2003
- 135 Malecha MA, Holland EJ. Correction of myopia and astigmatism after penetrating keratoplasty with laser in situ keratomileusis. *Cornea.* 2002;21:564-9.
- 136 Mamalis N, Anderson CW, Kreisler KR, Lundergan MK, Olson RJ. Changing trends in the indications for penetrating keratoplasty. *Arch Ophthalmol.* 1992; 110:1409-11.

-
- 137 Mandell RB. A Guide to Videokeratography. ICLC 1996. Vol 23: 205-228.
- 138 Marcon AS, Cohen EJ, Rapuano CJ, Laibson PR. Recurrence of corneal stromal dystrophies after penetrating keratoplasty. *Cornea*. 2003; 22: 19-21
- 139 Mashima Y, Yamamoto S, Inoue Y, Yamada M, Konishi M, Watanabe H, Maeda N, Shimomura Y, Kinoshita S. Association of autosomal dominantly inherited corneal dystrophies with BIGH3 gene mutations in Japan. *Am J Ophthalmol*. 2000; 130: 516-7
- 140 Maumenee IH. The eye in the Marfan syndrome. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1981; 79: 684-733
- 141 McDonnell PJ, Moreira H, Garbus J, Trokel S, Clapham TN, D'Arcy J. Intraocular pressure changes due to vacuum fixation ring during excimer laser corneal surgery. *Arch Ophthalmol*. 1991;109:467
- 142 McDonnell PJ, Seiler T. Phototherapeutic keratectomy with excimer laser for Reis-Buckler's corneal dystrophy. *Refract Corneal Surg*. 1992 ; 8: 306-10.
- 143 McMonnies CW. The biomechanics of keratoconus and rigid contact lenses. *Eye Contact Lens* 2005; 31:80-92
- 144 McNeill JI, Wessels IF. Adjustment of single continuous suture to control astigmatism after penetrating keratoplasty. *Refract Corneal Surg* 1989; 5: 216-23
- 145 Meins M, Kohlhaas M, Richard G, Gal A. Gittrige Hornhautdystrophie Typ I. Klinische und molekulargenetische Untersuchung einer großen Familie. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 1998; 212:154-8.
- 146 Meretoja J. Familial systemic paramyloidosis with lattice dystrophy of the cornea, progressive cranial neuropathy, skin changes and various internal syndroms. A previously unrecognized heritable syndrome. *Ann Clinical Res* 1969; 1: 314-324
- 147 Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res*. 1988; 16: 1215

- 148 Mularoni A, Torreggiani A, di Biase A, Laffi GL, Tassinari G. Conservative treatment of early and moderate pellucid marginal degeneration: a new refractive approach with intracorneal rings. *Ophthalmology*. 2005;112:660-6.
- 149 Munier FL, Korvatska E, Djemai A, Le Paslier D, Zografos L, Pescia G, Schorderet DF. Kerato-epithelin mutations in four 5q31-linked corneal dystrophies. *Nat Genet*. 1997; 15:247-51.
- 150 Munier FL, Frueh BE, Othenin-Girard P, Uffer S, Cousin P, Wang MX, Heon E, Black GC, Blasi MA, Balestrazzi E, Lorenz B, Escoto R, Barraquer R, Hoeltzenbein M, Gloor B, Fossarello M, Singh AD, Arsenijevic Y, Zografos L, Schorderet DF. BIGH3 mutation spectrum in corneal dystrophies. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002; 43:949-54.
- 151 Musch DC, Meyer RF, Sugar A. The effect of removing running sutures on astigmatism after penetrating keratoplasty. *Arch Ophthalmol*. 1988; 106: 488-92
- 152 Nassaralla BA, Garbus J, McDonnell PJ. Phototherapeutic keratectomy for granular and lattice corneal dystrophies at 1.5 to 4 years. *J Refract Surg*. 1996; 12:795-800.
- 153 Naumann GOH. *Pathologie des Auges, Band I*. Springer-Verlag Berlin-Heidelberg 1997: 541-587
- 154 Niel F, Ellies P, Dighiero P, Soria J, Sabbagh C, San C, Renard G, Delpech M, Valleix S. Truncating mutations in the carbohydrate sulfotransferase 6 gene (CHST6) result in macular corneal dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003; 44: 2949-53
- 155 Nuijts RM, Abhilakh Missier KA, Nabar VA, Japing WJ. Artisan toric lens implantation for correction of postkeratoplasty astigmatism. *Ophthalmology*. 2004;111:1086-94.
- 156 Okada M, Yamamoto S, Inoue Y, Watanabe H, Maeda N, Shimomura Y, Ishii Y, Tano Y. Severe corneal dystrophy phenotype caused by homozygous R124H keratoepithelin mutations. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998; 39:1947-53.
- 157 Okada M, Yamamoto S, Tsujikawa M, Watanabe H, Inoue Y, Maeda N, Shimomura Y, Nishida K, Quantock AJ, Kinoshita S, Tano Y. Two distinct kerato-epithelin mutations in Reis-Bucklers corneal dystrophy. *Am J Ophthalmol*. 1998; 126:535-42

-
- 158 Orlin SE, Sulewski ME. Spontaneous corneal perforation in pellucid marginal degeneration. *CLAO J.* 1998 ;24:186-7
- 159 Oshika T, Tomidokoro A, Maruo K, Tokunaga T, Miyata N. Quantitative evaluation of irregular astigmatism by fourier series harmonic analysis of videokeratography data. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998; 39: 705-9.
- 160 Oshika T, Tanabe T, Tomidokoro A, Amano S. Progression of keratoconus assessed by fourier analysis of videokeratography data. *Ophthalmology.* 2002; 109: 339-42
- 161 Price FW, Whiston WE, Collins KS, Marks RG. Five-year corneal graft survival. A large single-center patient cohort. *Arch Ophthalmol* 1993; 111: 799-805
- 162 Price F, Greene B, Marks R, Gonzales J. Astigmatism reduction clinical trial: A multicenter prospective evaluation of the predictability of arcuate keratotomy. *Arch Ophthalmol.* 1995; 113: 277-82
- 163 Rabinowitz YS, Garbus J, McDonnell PJ. Computer-assisted corneal topography in family members of patients with keratoconus. *Arch Ophthalmol.* 1990;108: 365-71.
- 164 Rabinowitz YS: Keratokonius. *Survey Ophthalmol* 1998; 42(4): 297-319
- 165 Rabinowitz YS, Rasheed K. KISA% index: a quantitative videokeratography algorithm embodying minimal topographic criteria for diagnosing keratoconus. *J Cataract Refract Surg.* 1999; 25: 1327-35
- 166 Raizada K, Sridhar MS. Nomogram for spherical RGP contact lens fitting in patients with pellucid marginal corneal degeneration (PMCD). *Eye Contact Lens.* 2003;29:168-72.
- 167 Rao SK, Padmanabhan P. Understanding corneal topography. *Curr Opin Ophthalmol.* 2000; 11: 248-59
- 168 Rapuano CJ. Excimer laser phototherapeutic keratectomy: Long term results and practical considerations. *Cornea* 1997; 16:151-157
- 169 Redmond KB. The role of heredity in keratoconus. *Trans Ophthalmol Soc Aust.* 1968;27:52-4

-
- 170 Reis W. Familiäre fleckige Hornhautentartung. Dtsch Med Wochenschr 1917; 43: 575
- 171 Rogers C, Cohen P, Lawless M. Phototherapeutic keratectomy for Reis Bucklers' corneal dystrophy. Aust N Z J Ophthalmol. 1993; 21: 247-50.
- 172 Santo RM, Bechara SJ, Kara-Jose N. Corneal topography in asymptomatic family members of a patient with pellucid marginal degeneration. Am J Ophthalmol. 1999;127: 205-207
- 173 Schmitt-Bernard CF, Lesage C, Arnaud B. Keratectasia induced by laser in situ keratomileusis in keratoconus. J Refract Surg. 2000; 16: 368-70
- 174 Schwiegerling J, Greivenkamp JE, Miller JM. Representation of the videokeratoscopic height data with Zernike polynomials. J Opt Soc Am A. 1995;12:2105-13.
- 175 Schwiegerling J, Greivenkamp JE. Using corneal height maps and polynomial decomposition to determine corneal aberrations. Optom Vis Sci. 1997;74:906-16.
- 176 Sciscio A, Hull CC, Stephenson CG, Baldwin H, O'Brart D, Marshall J. Fourier analysis of induced irregular astigmatism. Photorefractive keratectomy versus laser in situ keratomileusis in a bilateral cohort of hyperopic patients. J Cataract Refract Surg. 2003; 29:1709-17.
- 177 Scott JE. Morphometry of cupromeronic blue-stained proteoglycan molecules in animal corneas, versus that of purified proteoglycans stained in vitro, implies that tertiary structures contribute to corneal ultrastructure. *J Anat* 1992; 180: 155–164
- 178 Seiler T. Astigmatische Keratotomien. In: Refraktive Chirurgie der Hornhaut. 2000; Enke im Georg Thieme Verlag. Stuttgart New York: 87-95
- 179 Seitz B, Behrens A, Fischer M, Langenbacher A, Naumann GO. Morphometric analysis of deposits in granular and lattice corneal dystrophy: Histopathologic implications for phototherapeutic keratectomy. Cornea. 2004; 23:380-5.

-
- 180 Sharif KW, Casey TA. Changing indications for penetrating keratoplasty, 1971-1990. *Eye*. 1993;7 :485-8.
- 181 Shimazaki J, Shimmura S, Tsubota K. Intraoperative versus postoperative suture adjustment after penetrating keratoplasty. *Cornea*. 1998 Nov;17(6):590-4.
- 182 Smiddy WE, Hamburg TR, Kracher GP, Stark WJ. Visual correction following penetrating keratoplasty. *Ophthalmic Surg*. 1992;23:90-3.
- 183 Sorour HM, Yee SB, Peterson NJ, Li FT, Macsai MS, Zhao XC, Yee RW. Recurrence of chromosome 10 Thiel-Behnke corneal dystrophy (CDB2) after excimer laser phototherapeutic keratectomy or penetrating keratoplasty. *Cornea*. 2005; 24:45-50
- 184 Spencer WH. *Ophthalmic Pathology. An atlas and textbook*. W. B. Saunders Company, Philadelphia 1985
- 185 Spigelman AV, Albert WC, Cozean CH, Johnson DG, McDonnell PJ, Pender PM, Shimmick J. Treatment of myopic astigmatism with the 193 nm excimer laser utilizing aperture elements. *J Cataract Refract Surg*. 1994;20 Suppl:258-61
- 186 Spitznas M, Eckert J, Frising M, Eter N. Long-term functional and topographic results seven years after epikeratophakia for keratoconus. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2002; 240: 639-43.
- 187 Sridhar MS, Mahesh S, Bansal AK, Nutheti R, Rao GN. Pellucid marginal corneal degeneration. *Ophthalmology*. 2004; 111: 1102-7
- 188 Sultana A, Sridhar MS, Jagannathan A, Balasubramanian D, Kannabiran C, Klintworth GK. Novel mutations of the carbohydrate sulfotransferase-6 (CHST6) gene causing macular corneal dystrophy in India. *Mol Vis*. 2003; 9: 730-4
- 189 Stewart H, Black GC, Donnai D, Bonshek RE, McCarthy J, Morgan S, Dixon MJ, Ridgway AA. A mutation within exon 14 of the TGFBI (BIGH3) gene on chromosome 5q31 causes an asymmetric, late-onset form of lattice corneal dystrophy. *Ophthalmology*. 1999; 106:964-70.

-
- 190 Stewart OG, Pararajasegaram P, Cazabon J, Morrell AJ. Visual and symptomatic outcome of excimer phototherapeutic keratectomy (PTK) for corneal dystrophies. *Eye*. 2002; 16:126-31
- 191 Stone EM, Mathers WD, Rosenwasser GO, Holland EJ, Folberg R, Krachmer JH, Nichols BE, Gorevic PD, Taylor CM, Streb LM, et al. Three autosomal dominant corneal dystrophies map to chromosome 5q. *Nat Genet*. 1994; 6:47-51.
- 192 Streeten BW, Qi Y, Klintworth GK, Eagle RC Jr, Strauss JA, Bennett K. Immunolocalization of beta ig-h3 protein in 5q31-linked corneal dystrophies and normal corneas. *Arch Ophthalmol*. 1999; 117:67-75
- 193 Szczotka LB, Lindsay RG. Contact lens fitting following corneal graft surgery. *Clin Exp Optom*. 2003;86:244-9.
- 194 Talamo JH, Steinert RF, Puliafito CA. Clinical strategies for excimer laser therapeutic keratectomy. *Refract Corneal Surg* 1992; 8:319-324
- 195 Tanabe T, Tomidokoro A, Samejima T, Miyata K, Sato M, Kaji Y, Oshika T. Corneal regular and irregular astigmatism assessed by Fourier analysis of videokeratography data in normal and pathologic eyes. *Ophthalmology*. 2004;111:752-7.
- 196 Thibos LN, Applegate RA, Schwiegerling JT, Webb R. Standards for reporting the optical aberrations of eyes. In: Lakshminaryanan V, ed. *Trends in Optics and Photonics. Vision science and Its applications*, Vol 35. OSA Technical digest series. Washington DC: Optical Society of America, 2000: 232-44.
- 197 The Australian Corneal Graft Registry: 1990 to 1992 report. *Aust N Z J Ophthalmol* 1993; 21 (2 suppl): 1
- 198 Thiel HJ, Behnke H. Eine bisher unbekannte subepitheliale hereditäre Hornhautdystrophie. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1967; 150: 862-874
- 199 Touzeau O, Scheer S, Borderie V, Allouch C, Bourcier T, Moldovan M, Laroche L. Change in refraction and topography after penetrating keratoplasty suture removal. *J Fr Ophtalmol*. 2001 Sep;24(7):692-703

-
- 200 Troutman R. C. Microsurgery of the anterior segment of the eye II. St. Louis, Mosby, 1977; 263-286
- 201 Tzelikis PF, Cohen EJ, Rapuano CJ, Hammersmith KM, Laibson PR. Management of pellucid marginal corneal degeneration. *Cornea*. 2005; 24: 555-60
- 202 Varley GA, Macsai MS, Krachmer JH. The results of penetrating keratoplasty for pellucid marginal corneal degeneration. *Am J Ophthalmol*. 1990;110:149-52.
- 203 Wagoner MD, Badr IA. Phototherapeutic keratectomy for macular corneal dystrophy. *J Refract Surg*. 1999; 15: 481-4.
- 204 Wang L, Dai E, Koch DD, Nathoo A. Optical aberrations of the human anterior cornea. *J Cataract Refract Surg*. 2003; 29: 1514-21
- 205 Wang L, Koch DD. Ocular higher-order aberrations in individuals screened for refractive surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2003; 29: 1896-903
- 206 Wang Y, Rabinowitz YS, Rotter JI, Yang H. Genetic epidemiological study of keratoconus: evidence for major gene determination. *Am J Med Genet*. 2000; 93: 403-409
- 207 Waring GO 3rd, Rodrigues MM, Laibson PR. Corneal dystrophies. I. Dystrophies of the epithelium, Bowman's layer and stroma. *Surv Ophthalmol*. 1978; 23:71-122.
- 208 Warren JF, Aldave AJ, Srinivasan M, Thonar EJ, Kumar AB, Cevallos V, Witcher JP, Margolis TP. Novel mutations in the CHST6 gene associated with macular corneal dystrophy in southern India. *Arch Ophthalmol*. 2003; 121: 1608-12
- 209 Watson SL, Ramsay A, Dart JK, Bunce C, Craig E. Comparison of deep lamellar keratoplasty and penetrating keratoplasty in patients with keratoconus. *Ophthalmology* 2004; 111:1676-82.
- 210 Weidle EG. Epitheliale und stromale Hornhautdystrophien. *Ophthalmologe*. 1996; 93:754-67.

- 211 Weidle EG. Die wabenförmige Hornhautdystrophie (Thiel-Behnke). Neubewertung und Abgrenzung gegenüber der Reis-Bücklers'schen Hornhautdystrophie. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 1999; 214: 125-35.
- 212 Wietharn BE, Driebe WT Jr. Fitting contact lenses for visual rehabilitation after penetrating keratoplasty. *Eye Contact Lens.* 2004;30:31-3.
- 213 Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 2003 ; 135: 620-7.
Yagci A, Egrilmez S, Kaskaloglu M, Egrilmez ED. Quality of vision following clinically successful penetrating keratoplasty. *J Cataract Refract Surg.* 2004; 30: 1287-94.
- 214 Yagci A, Egrilmez S, Kaskaloglu M, Egrilmez ED. Quality of vision following clinically successful penetrating keratoplasty. *J Cataract Refract Surg.* 2004; 30: 1287-94
- 215 Yamamoto S, Okada M, Tsujikawa M, Shimomura Y, Nishida K, Inoue Y, Watanabe H, Maeda N, Kurahashi H, Kinoshita S, Nakamura Y, Tano Y. A kerato-epithelin (betaig-h3) mutation in lattice corneal dystrophy type IIIA. *Am J Hum Genet.* 1998; 62: 719-22
- 216 Yee RW, Sullivan LS, Lai HT, Stock EL, Lu Y, Khan MN, Blanton SH, Daiger SP. Linkage mapping of Thiel-Behnke corneal dystrophy (CDB2) to chromosome 10q23-q24. *Genomics.* 1997 15;46: 152-4
- 217 Yoshida S, Kumano Y, Yoshida A, Hisatomi T, Matsui H, Nishida T, Ishibashi T, Matsui T. An analysis of BIGH3 mutations in patients with corneal dystrophies in the Kyushu district of Japan. *Jpn J Ophthalmol.* 2002; 46: 469-71
- 218 Zirm E. Eine erfolgreiche totale Keratoplastik. *Archiv für Ophthalmol* 1906; 64: 580

6 Anlage

Exon	Primer forward	Primer reverse	Annealing-Temperatur (°C)	Konzentration MgCl ₂ (mM)
Ex1	5'-GCG CTC TCA CTT CCC TGG AG-3'	5'-GAC TAC CTG ACC TTC CGC AG-3'	60	1,5
Ex2	5'-TAG TAT TTT AGG GCT TCA ATC-3'	5'-AGG CAG GAC AGT AGG ACA GA-3'	58	1,5
Ex3	5'-TTC ACC CAC CAT TCC TCT TC-3'	5'-GGT ACT CCT CTC TCC CAC CA-3'	58	1,5
Ex4	5'-CTC GTC CTC TCC ACC TGT AG-3'	5'-ACT GCA GAC TCC CAT TCA TC-3'	58	1,5
Ex5	5'-TGT TTC CCA GAG TTG CAA G-3'	5'-GAA ACC AGC CCA CAC ATG-3'	50	2
Ex6	5'-TTT GGG ACT ATG CCT CTG-3'	5'-ATG GAG AAT TTC ACA GGT TAG-3'	51	3
Ex7	5'-AAG TGT GCC AAG TTG ACC TC-3'	5'-GGC AGG TGG TAT GTT CAT CT-3'	54	2
Ex8	5'-AGA AGG CGA GGA GGA TCT GG-3'	5'-CAG TGG CCG AGA AGC TGT GA-3'	60	1,5
Ex9	5'-ACA TTC CTG CTG ATG TGT G-3'	5'-GTT GAG CTG AGT GGA AGT TC-3'	54	2
Ex10	5'-TCT GGA CCT AAC CAT CAC CC-3'	5'-CAG GAG CAT GAT TTA GGA CC-3'	54	1,5
Ex11	5'-ATG ACC CTG CTA CAT GCT C-3'	5'-ATC CCA CTC CAG CAT GAC-3'	53	1,5
Ex12	5'-CTC TTT GTG CAT ACG GAG-3'	5'-ATC CCT TCA AGT CAA TCC-3'	52	1,5
Ex13	5'-GGG ATT AAC TCT ATC TCC TT-3'	5'-TGT GTA TAA TTC CAT CCT GG-3'	52	1,5
Ex14	5'-GCG ACA AGA TTG AAA CTC-3'	5'-TCT TCT CTC CAC CAA CTG-3'	52	2,5
Ex15	5'-ATG CAC CAC ACT AAG GAA TG-3'	5'-CTC TAT GGC CCA AAC AGA G-3'	54	1,5
Ex16	5'-CCT GGT CCT TGA GAT TCT GA-3'	5'-CAG GTC TGC AAT GAC TTC-3'	52	2,5
Ex17	5'-CCT GGT CCT TGA GAT TCT GA-3'	5'-GAG GCT GGA TTG CTT GAT TC-3'	56	1,5

Tabelle 1a

Primer und PCR-Bedingungen beim BIGH3-Gen

Exon	Primer forward	Primer reverse	Annealing-Temperatur (°C)	Konzentration MgCl₂ (mM)
Ex3a	5'-GAC ATG GAC GTG TTT GAT GC-3'	5'-GCA CGA TGC CGT TGT CAC-3'	66	1,5
Ex3b	5'-GAC ATG GAC GT GTT TGA TGC-3'	5'-GCA CGA TGC CGT TGT CAC-3'	57	1,5
Ex3c	5'-GCT CAA CCT ACG CAT CGT G-3'	5'-ATC CGT GGG TGA TGT TAT GG-3'	62	2
Ex3d	5'-GAG CCG CTG GCA GAA ATC-3'	5'-TGC ACC ATG CAC TCT CCT C-3'	60	2

Tabelle 1b*Primer und PCR-Bedingungen beim CHST6-Gen*

Allel	<p>Eine oder mehr alternative Formen eines Gens am gleichen Genort.</p> <p>Bei diploiden Organismen, also auch beim Menschen, gibt es bei 2 Allelen drei mögliche Genotypen:</p> <p><u>Homozygot</u> für ein Merkmal (Anwesenheit zweier gleicher Allele am gleichen Genort)</p> <p><u>Heterozygot</u> für 2 verschiedene Merkmale (Anwesenheit zweier verschiedener Allele am gleichen Genort)</p> <p><u>Homozygot</u> für das andere Merkmal</p>
Codon	<p>Sequenz von 3 Nukleotiden (ein Triplet) in DNA oder RNA, die für eine bestimmte Aminosäure oder das Terminalisationssignal einer Aminosäuresequenz kodiert.</p>
Dominant	<p>Genwirkung von Allelen, das im heterozygoten Zustand eine definierbare Wirkung auf den Phänotyp zeigt.</p>
Exon	<p>Ein Abschnitt kodierender DNA in einem Gen (im Gegensatz zum Intron=Abschnitt nicht kodierender DNA in einem Gen)</p>
Genotyp	<p>Die gesamte genetische Information eines Individuums oder einer Zelle.</p>
Indexpatient	<p>Selbst erkrankter und zuerst untersuchter Patient einer betroffenen Familie</p>
Mutation	<p>Bleibende Veränderung des genetischen Materials</p> <p>Unterscheidbar sind Punktmutationen durch Basenpaaraustausch (Substitution), Basenpaarverlust (Deletion) oder Basenpaareinfügung (Insertion) innerhalb eines Gens. Bei Nonsense-Mutationen kodiert die anschließende Sequenz kein funktionelles Genprodukt. Eine Missense-Mutation hat keine Auswirkung auf den Leserahmen.</p>
Phänotyp	<p>Das Erscheinungsbild einer Zelle oder eines Individuums, das durch den Genotyp und Umwelteinflüsse zustande kommt.</p>
Polymerase-Kettenreaktion	<p>Technik zur <i>in vitro</i>-Vermehrung (Amplifikation) einer bestimmten DNA-Sequenz in einem mehrfach wiederholten thermalen Kreisprozeß, bestehend aus Denaturierung, Anlagerung eines für die Zielsequenz spezifischen Oligonukleotids (Primer) und Kettenverlängerung</p>

Rezessiv Genwirkung von Allelen an einem Genort, die sich nur im homozygoten Zustand manifestiert.

8 Thesen

Dystrophische und ektatische Hornhauterkrankungen treten in der Regel in der ersten bis vierten Lebensdekade auf und führen, entweder durch den Transparenzverlust der Hornhaut oder durch die Ausbildung eines irregulären Astigmatismus aufgrund einer irregulären Hornhautoberfläche zu einem progredienten Sehschärfenverlust. Die *Diagnostik* beider Erkrankungsgruppen erfolgte bisher hauptsächlich anhand des Spaltlampenbefundes. Bei den Hornhautdystrophien steht daneben die histopathologische Untersuchung von Hornhautpräparaten, bei den Hornhautektasien die Auswertung topographischer Parameter zur Verfügung. Die *Therapie* von Transparenzverlusten der Hornhaut kann durch eine phototherapeutische Keratektomie erfolgen. Bei Visusverlust durch einen irregulären Astigmatismus ist die Anpassung von Kontaktlinsen zur visuellen Rehabilitation möglich. Bei fortgeschrittenen Veränderungen ist eine perforierende Keratoplastik indiziert. Diese kann jedoch ebenfalls wieder einen therapiebedürftigen hohen oder irregulären Astigmatismus induzieren. In der vorliegenden Arbeit wurden neue Möglichkeiten der Diagnostik und Therapie bei Patienten mit dystrophischen und ektatischen Hornhauterkrankungen untersucht.

A. Diagnostik von Hornhautdystrophien

A1. Bei der molekulargenetischen Untersuchung von epithelialen Dystrophieformen finden sich Mutationen im BIGH3-Gen mit einer sehr strengen Genotyp-Phänotyp-Korrelation. Am häufigsten sind „hot-spot“-Mutationen im Exon 4 (Position 124) und Exon 12 (Position 555). Der Aminosäureaustausch Ala546Asp führt zu dem bisher nur zweimal beschriebenen Krankheitsbild einer polymorphen kornealen Amyloidose mit ungewöhnlichem klinischen und histopathologischen Bild. Patienten mit dem hier erstmals beschriebenen Aminosäureaustausch Leu509Pro zeigen einen der Hornhautdystrophie Reis-Bücklers ähnlichen klinischen und histopathologischen Befund. Bei Patienten mit einer wabenförmige Dystrophie vom Typ Thiel-Behnke liegen keine molekulargenetischen Veränderungen im BIGH3-Gen vor.

A2. Die molekulargenetische Ursache von makulären Hornhautdystrophien sind Mutationen im CHST6-Gen. Das Codon 200 und das Codon 211 sind wesentlich häufiger als andere Bereiche des CHST6-Gens betroffen, so es sich bei beiden Codons um „hot-spots“ handelt. Missense-Mutationen im Startcodon des CHST6-Gens (Met1Leu) und an Position 173 des CHST6-Gens (Leu173Phe), können ebenfalls eine makuläre Hornhautdystrophie verursachen und werden hier erstmals beschrieben. Die Patientin mit der neu beschriebenen

frameshift-Mutation Cys149fsX363 zeigt im Vergleich zu Patienten mit Missense-Mutationen einen deutlich progredienteren Krankheitsverlauf, so daß Mutationen, die zu einer prämaturnen Terminierung der Proteinsynthese führen, einen wesentlich schwereren Phänotyp hervorrufen. Der Aminosäureaustausch Arg162Gly beeinflusst vermutlich die Enzymfunktion im Sinne einer „low-penetrance“-Mutation. Findet man ihn bei Patienten mit compound heterozygoten Mutationen, führt das zu einem schwereren Krankheitsbild.

B Therapie von Hornhautdystrophien

B1. Die phototherapeutische Keratektomie ist eine optimale, risikoarme Behandlungsmöglichkeit mit einer guten Visussteigerung bei BIGH3-gekoppelten Hornhautdystrophien. Sie ist ganz besonders geeignet bei Patienten mit dem Aminosäureaustausch Arg555Trp und dem Aminosäureaustausch Arg124His. Rezidive sahen wir in beiden Gruppen nach ungefähr 3 Jahren, wobei bei beiden Patienten kein signifikanter Visusverlust auftrat. Die postoperative Kontaktlinsenanpassung sollte bei störenden monokularen Doppelbildern oder einer irregulären Hornhautoberfläche als zusätzliche nichtchirurgische Therapieoption mit in Betracht gezogen werden. Besonders bei älteren Patienten mit dem Aminosäureaustausch Arg124Cys und einer fortgeschrittenen Hornhauttrübung kann es zu einem verzögerten Epithelschluß kommen.

B2. Die phototherapeutische Keratektomie (PTK) ist ein sicheres und minimal invasives Verfahren zur Behandlung einer makulären Hornhautdystrophie, wenn die Symptome hauptsächlich aus Problemen der Hornhautoberfläche, wie oberflächlichen Trübungen mit rezidivierenden Hornhautoerosionen und einer irregulären Hornhautoberfläche, bestehen. Der Genotyp kann ein Entscheidungskriterium für eine primäre PTK oder eine primäre Keratoplastik sein. Liegt danach weiterhin ein irregulärer Astigmatismus vor, kann durch die Anpassung formstabiler Kontaktlinsen ein zusätzlicher Visusgewinn für den Patienten erreicht werden. Bei Patienten mit einer raschen Abnahme der Sehschärfe, tief stromalen Trübungen und einer nur geringen Oberflächenproblematik ist die primäre Durchführung einer perforierenden Keratoplastik die Methode der Wahl.

C Diagnostik von Hornhautektasien

Die sicherste Diagnosestellung einer ektatischen Hornhauterkrankung ist aufgrund quantitativer videokeratoskopischer Parameter durch den irregulären Astigmatismus (Fourier-Analyse: Dezentration und Irregulärität) und durch den Aberrationskoeffizienten möglich. Ein Keratokonus kann von einer pelluzidalen marginalen Hornhautdegeneration jedoch mit Hilfe dieser Parameter nicht unterschieden werden. Neben dem sphärischen

Äquivalent (Fourier-Analyse) sind hierfür die Exzentrizitäten der einzelnen Hornhaut-Quadranten wegweisend. Bei Patienten mit pelluzidaler marginaler Hornhautdegeneration ist die inferiore und/ oder die superiore Exzentrizität negativ. Das sphärische Äquivalent bleibt im Normbereich. Bei Patienten mit Keratokonus ist die Exzentrizität in allen 4 Quadranten positiv. Das sphärische Äquivalent nimmt im Lauf der Erkrankung ab.

D Kontaktlinsenanpassung bei Patienten mit pelluzidaler marginaler Hornhautdegeneration (PMCD)

Kontaktlinsen sind die entscheidende nichtchirurgische und risikoarme Alternative zur Visusverbesserung bei Patienten mit PMCD. Kontaktlinsen mit speziellem Rückflächendesign, und hier speziell entweder ein Keratokonus-Design bei frühen Stadien oder ein rückflächentorisches Design, können die Probleme bei der Kontaktlinsenanpassung deutlich reduzieren und die Kontaktlinsentoleranz und den Visusanstieg in entscheidendem Maß verbessern. Ein Restastigmatismus oder ein induzierter Astigmatismus kann über die zusätzliche Wahl einer torischen Kontaktlinsenvorderfläche (=torische Kontaktlinse) gut korrigiert werden. Eine Kontaktlinsenanpassung ist insbesondere empfehlenswert bei frühen und moderaten Stadien, im Fall einer ungünstigen chirurgischen Prognose und bei einer ablehnenden Haltung des Patienten gegenüber einem chirurgischen Eingriff.

E Kontaktlinsenanpassung nach perforierender Keratoplastik

Formstabile Kontaktlinsen stellen eine optimale Alternative zur Korrektur eines irregulären Astigmatismus nach perforierender Keratoplastik dar. Wählt man bei der Anpassung Kontaktlinsen mit speziellem Rückflächendesign (dreikurvig, Keratokonus, reverse) in Abhängigkeit von den Messdaten der Hornhautvorderfläche, und hier speziell von der Exzentrizität, können mit wenigen Anpassversuchen sehr gute Visusergebnisse und eine zufriedenstellende Kontaktlinsentoleranz bei minimalem Risiko erreicht werden. Ist die Exzentrizität positiv und zwischen 0,4 und 0,7, wählt man ein dreikurviges Design. Ist die Exzentrizität positiv und größer 0,7, empfiehlt sich ein Keratokonus-Design. Im Fall einer negativen Exzentrizität paßt man ein reverses Design an. Findet sich ein zusätzlicher regulärer Astigmatismus, der sowohl das Transplantat als auch die Wirtshornhaut umfaßt, wählt man rückflächentorische Kontaktlinsen. Wir empfehlen dieses Vorgehen insbesondere bei Augen mit eingeschränkter operativer Prognose, bei Patienten, die weiteren chirurgischen Maßnahmen ablehnend gegenüberstehen und zur vorübergehenden Astigmatismuskorrektur bei instabilen Hornhautverhältnissen.

9 Lebenslauf

Name		Dr. med. Claudia Grünauer-Kloevekorn
Geburtsname		Kloevekorn-Norgall
Geburtstag		12. 9. 1971 Eltern: Dietrich Kloevekorn-Norgall Augenoptikermeister Dr. med. Ursula Kloevekorn-Norgall Augenärztin
Familienstand		Verheiratet mit Patrick Grünauer-Kloevekorn Bankkaufmann Kinder: Clara, geb. 26. 8. 1999 Friedrich Julius, geb. 27. 3. 2007
Schulbildung	1978-1986	Grundschule Halle
	1986-1990	Latina „August Hermann Francke“, Halle Altsprachlicher Zweig, Abitur
Ausbildung	1. 9. 1990-31. 8. 1991	Freiwilliges soziales Jahr Universitäts-Frauenklinik Dresden
Medizinstudium	WS 1991 bis SS 1993	Martin-Luther-Universität Halle Physikum
	WS 1993 bis SS 1994	Freie Universität Berlin 1. Staatsexamen

	WS 1994 bis WS 1997	Albert-Ludwigs-Universität Freiburg 2. Staatsexamen
	1. 4. 1997- 31. 3. 1998	Praktisches Jahr Universitäts-Augenklinik Zürich St. Vinzentius-Krankenhaus Karlsruhe
	7. 5. 1998	3. Staatsexamen Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
Promotion	9. 6. 1998	an der Medizinischen Fakultät der Albert- Ludwigs-Universität Freiburg
Berufliche Tätigkeit	1. 7. 1998- 31.12.1999	Ärztin im Praktikum Universitäts-Augenklinik Erlangen
	August 1999 bis März 2000	Elternzeit
	1.4. 2000 bis 31. 8. 2000	Ärztin im Praktikum Humangenetisches Institut Universität Leipzig
	1.9. 2000 bis 28. 2. 2002	Assistenzärztin Universitäts-Augenklinik Leipzig
	Seit 1. 4. 2002	Assistenzärztin Universitäts-Augenklinik Halle
	20. 10. 2004	Augenfachärztin
	Seit 1. 1.2006	Oberärztin Universitäts-Augenklinik Halle

Auslandsaufenthalte	Februar 1996 bis April 1996	Katutura Hospital und Praxis Dr. F. Rohn Windhoek/ Namibia
	April 1997 bis August 1997	Universitäts-Augenklinik der Universität Zürich/ Schweiz
Stipendien	Dezember 2003 bis August 2006	Forschungsstipendium zu Förderung des weiblichen wissenschaftlichen Nachwuchses in Sachsen-Anhalt

Eigenständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass die eingereichte Habilitationsschrift

„Neue Wege in der Diagnostik und Therapie von dystrophischen und ektatischen
Hornhauterkrankungen“

in ihrer Gesamtheit von mir selbstständig angefertigt worden ist.

Es wurden keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet.

Ich erkläre, dass an keiner anderen Fakultät oder Universität ein Habilitationsverfahren
derzeit anhängig ist beziehungsweise jemals anhängig war.

gez.

Halle, den 4. 3. 2006

Dr. med. Claudia Grünauer-Kloevekorn

Danksagung

Eine wissenschaftliche Arbeit ist nur möglich durch die Hilfe und Unterstützung vieler Menschen, bei denen ich mich bedanken möchte.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Gernot Duncker. Von Beginn an stellte er die notwendige Zeit und das Arbeitsumfeld zur Bearbeitung aller Themen unkompliziert zur Verfügung. Er war in allen Fragestellungen jederzeit ein hilfsbereiter und zugleich kritischer Gesprächspartner.

Frau Professor Dr. med. Ursula Froster, Direktorin des Humangenetischen Instituts der Universität Leipzig bin ich aufrichtig dankbar für die unumschränkte Unterstützung des molekulargenetischen Teils dieser Arbeit. Die uneingeschränkte Nutzungsmöglichkeit des Molekulargenetischen Labors des Humangenetischen Instituts der Universität Leipzig und die vielen konstruktiven und hilfreichen Gespräche mir ihr ermöglichten die Bearbeitung eines molekulargenetischen Themas und führten zu einer fruchtbaren Kooperation des Institutes mit der Universitäts-Augenklinik Halle.

Danken möchte ich allen nichtärztlichen und ärztlichen Mitarbeiter der Universitäts-Augenklinik Halle und des Humangenetischen Institutes der Universität Leipzig. Sie standen mir jederzeit bei der Patientenbetreuung und Probenbearbeitung hilfreich zur Seite. Ganz besonders danken möchte ich Frau Saskia Bräutigam für die Bearbeitung des wesentlichen Teils der molekulargenetischen Proben, Frau Elke Vetter von der Hornhautbank der Universitäts-Augenklinik Halle insbesondere für ihre Hilfe in histopathologischen Fragestellungen, Herrn Dr. med. Wolfram Heinritz vom Humangenetischen Institut der Universität Leipzig für die Hilfe bei der Auswertung molekulargenetischer Fragestellungen und Frau Dr. med. Ina Clausen, ohne die eine Fortführung der molekulargenetischen Untersuchungen nicht möglich gewesen wäre.

Mit meinen Geschwistern, Frau Dipl. Ing. Ulrike Kloevekorn-Fischer und Herrn Dipl. Ing. Kristian Kloevekorn-Norgall gemeinsam konnte ich den wesentlichen Teil der physikalisch-optischen Berechnungen durchführen. Sie waren für alle Fragen stets ausgesprochen kompetente und geduldige Ansprechpartner. Ich weiß, dass meine Anliegen immer dringend, aber nicht immer günstig gelegen waren. Euch beiden vielen lieben Dank!

Ein großes Dankeschön gilt folgenden Augenkliniken und Kollegen, durch deren Zusammenarbeit ein Teil der Patienten für eine Molekulargenetische Diagnostik gewonnen werden konnte:

Katharinenhospital Stuttgart Herr Prof. Dr. med. Weidle

Universitäts-Augenklinik Erlangen Herr PD Dr. med. Cursiefen

Universitäts-Augenklinik Freiburg Herr Prof. Dr. med. Reinhardt/ Frau PD Dr. med. Auw-Haedrich

Universitäts-Augenklinik Greifswald Herr Prof. Dr. med. Tost
Universitäts-Augenklinik Heidelberg Herr Prof. Dr. med. Völcker
Universitäts-Augenklinik Kiel Herr Dr. med. Nölle
Universitäts-Augenklinik Leipzig Frau Dr. med. Uhlmann

Meinem ophthalmologischen Lehrer, Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. G. O. H. Naumann gilt mein ganz besonderer und aufrichtiger Dank. An der Universitäts-Augenklinik Erlangen lernte ich durch ihn das wissenschaftliche Arbeiten und erhielt das ophthalmologische Rüstzeug, von dem ich auch heute noch im wesentlichen profitiere.

Nicht zuletzt möchte ich meiner „großen“ Familie, und hier besonders meinen Eltern Dietrich Kloevekorn-Norgall und Dr. med. Ursula Kloevekorn-Norgall, und meiner „kleinen“ Familie, meinem Mann Patrick und meinen Kindern Clara und Friedrich danken. Sie hatten alle sehr viel Geduld.