

# Persönliche PDF-Datei für B. Seitz, W. Lisch, J. Weiss

Mit den besten Grüßen vom Georg Thieme Verlag

[www.thieme.de](http://www.thieme.de)

## Die revidierte neueste IC<sup>3</sup>D-Klassifikation der Hornhautdystrophien

**DOI** 10.1055/s-0041-100774

Klin Monatsbl Augenheilkd 2015; 232: 283–294

Nur für den persönlichen Gebrauch bestimmt.  
Keine kommerzielle Nutzung, keine Einstellung  
in Repositorien.

**Verlag und Copyright:**

© 2015 by  
Georg Thieme Verlag KG  
Rüdigerstraße 14  
70469 Stuttgart  
ISSN 0023-2165

Nachdruck nur  
mit Genehmigung  
des Verlags

 **Thieme**

# Die revidierte neueste IC<sup>3</sup>D-Klassifikation der Hornhautdystrophien

## The Revised Newest IC<sup>3</sup>D Classification of Corneal Dystrophies

### Autoren

B. Seitz<sup>1</sup>, W. Lisch<sup>2</sup>, J. Weiss<sup>3</sup>

### Institute

<sup>1</sup> Klinik für Augenheilkunde, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

<sup>2</sup> Augenklinik, Klinikum Hanau

<sup>3</sup> Department of Ophthalmology, Louisiana State University LSU Eye Center, New Orleans

### Schlüsselwörter

- IC<sup>3</sup>D
- Internationales Komitee für die Klassifizierung von Kornea Dystrophien
- klinische Diagnose
- Schlüsselbefunde
- Phänotyp
- Genotyp

### Key words

- IC<sup>3</sup>D
- International Committee for Classification of Cornea Dystrophies
- clinical diagnosis
- landmarks
- phenotype
- genotype

**eingereicht** 2.2.2015

**akzeptiert** 3.2.2015

### Bibliografie

**DOI** <http://dx.doi.org/10.1055/s-0041-100774>  
 Klin Monatsbl Augenheilkd 2015; 232: 283–294 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York · ISSN 0023-2165

### Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. Berthold Seitz**  
 Klinik für Augenheilkunde  
 Universitätsklinikum des Saarlandes  
 Kirrberger Str. 1, Gebäude 22  
 66424 Homburg/Saar  
 Tel.: + 49/(0)68 41/1 62 23 88  
 Fax: + 49/(0)68 41/1 62 24 00  
 berthold.seitz@uks.eu

### Zusammenfassung

**Ziele:** Vorschlag, wie eine Hornhautdystrophie an der Spaltlampe diagnostiziert werden sollte und Darstellung der IC<sup>3</sup>D-Klassifikation der Hornhautdystrophien von 2015, die neue Informationen enthält.

**Methoden:** Das IC<sup>3</sup>D berücksichtigte weltweit alle Publikationen über Hornhautdystrophien (HD) mit Peer Review zwischen 2008 und 6/2014. So wurden die HD-Mustervorlagen und anatomische Klassifikation aktualisiert.

**Ergebnisse:** Um Schlüsselbefunde („landmarks“) für die korrekte Einordnung einer HD zu detektieren, müssen Trübungsmuster und Trübungseinheiten an der Spaltlampe festgelegt werden. Trübungsmuster werden bestimmt nach (1) horizontaler Ausdehnung, (2) vertikaler Ausdehnung („Tiefe“) und der Beschaffenheit der (3) Kornea dazwischen. Die horizontale Ausdehnung wird im breiten Spalt beurteilt, die Tiefenausdehnung im messerdünnen, sehr hellen Spalt. Für die exakte Klassifikation der Trübungseinheiten ist die Untersuchung im regredienten Licht bei weiter Pupille unerlässlich! Dies gilt besonders für die epithelialen und endothelialen Dystrophien. Basierend auf einer genaueren Spezifikation der zellulären Grundlage der HD wurde eine neue anatomische Klassifikation vorgeschlagen: 1. Epitheliale und subepitheliale Dystrophien; 2. epithelial-stromale-Transforming-Growth-Factor-Beta-induzierte (*TGFBI*) Dystrophien; 3. stromale Dystrophien; 4. endotheliale Dystrophien. Die „epitheliale rezidivierende Erosionsdystrophie“ subsumiert derzeit 3 separate epitheliale Dystrophien (Franceschetti-HD, Dystrophia Smolandiensis und Dystrophia Helsinglandica) und muss differenziert werden von *TGFBI*-Dystrophien, die mit sekundären rezidivierenden Erosionen einhergehen können. Der Genort der Thiel-Behnke-HD ist beschränkt auf Chromosom 5q31. Die Thiel-Behnke-HD mit dem Genort auf Chromo-

### Abstract

**Purpose:** This report suggests how corneal dystrophies (CDs) should be diagnosed at the slit lamp and specifies the new IC<sup>3</sup>D classification of CDs in 2015 which incorporates new information. **Methods:** IC<sup>3</sup>D reviewed all peer-reviewed articles on CDs 2008 to 6/2014. Corneal dystrophy templates and anatomic classifications were updated.

**Results:** To detect landmarks for correct classification of CDs, opacity patterns and opacity units are determined at the slit lamp. Opacity patterns are described as (1) horizontal extension, (2) vertical extension (“depth”) and clarity of the (3) cornea in between. Horizontal extension is assessed using a broad beam, vertical extension using a bright, thin slit lamp beam in high magnification. For assessment of opacity units, examination using retroillumination with dilated pupil is indispensable! This is especially true for epithelial and endothelial CDs. With a better review of the cellular origin of CDs, a new anatomic classification is proposed: 1. epithelial and subepithelial; 2. epithelial-stromal transforming growth factor beta-induced (*TGFBI*); 3. stromal; 4. endothelial dystrophies. Epithelial recurrent erosion dystrophies include three epithelial dystrophies (Franceschetti CD, dystrophia Smolandiensis, and dystrophia Helsinglandica) and are differentiated against *TGFBI* dystrophies, also associated with recurrent epithelial erosion. The chromosome locus of Thiel-Behnke CD is only located on 5q31. The entity previously called Thiel-Behnke on chromosome 10q24 may be a unique corneal dystrophy. Congenital hereditary endothelial dystrophy (CHED, formerly CHED2) is an autosomal recessive disorder. The autosomal dominant inherited CHED (formerly CHED1) is insufficiently distinct to be a unique entity and most cases appear to be similar to other reported dystrophies, particularly posterior polymorphous corneal dystrophy (PPCD).

som 10q24 repräsentiert eine eigene HD, die sich von Thiel-Behnke-HD unterscheidet. Die kongenitale hereditäre Endotheldystrophie (CHED, früher CHED2) wird nur autosomal-rezessiv vererbt. Die autosomal-dominant vererbte CHED (früher CHED1) unterscheidet sich nicht ausreichend von anderen HD, um als eigenständige Entität zu bestehen. Viele Kasuistiken mit CHED1 zeigen Ähnlichkeiten mit anderen HD, v.a. der posterioren polymorphen HD.

**Schlussfolgerungen:** Die Revision der IC<sup>3</sup>D aus 2015 präsentiert eine anatomische Klassifikation der HD, die v.a. die *TGFBI*-Dystrophien besser beschreibt, indem sie berücksichtigt, dass diese HD mehrere Zelltypen und Hornhautschichten betreffen. Einige Entitäten, z.B. Grayson-Wilbrandt-HD, Meretoja-Syndrom und CHED2 wurden entfernt. Alle Autoren und Reviewer sollen sich an die aktuellste Klassifikation halten!

## Einleitung

Hornhautdystrophien (HD) sind lokalisierte Trübungen der Kornea in typischerweise „weißen Augen“, die sich durch folgende Eigenschaften charakterisieren lassen [1,2]:

1. Heredität oder Familiarität
2. Auftreten im 1. oder 2. Lebensjahrzehnt
3. typische Morphologie und Lokalisation innerhalb der Hornhaut
4. meistens beidseitiges, im Allgemeinen symmetrisches Auftreten
5. meistens intrafamiliäre Konstanz von Veränderungen und Verlauf
6. langsam progredienter Verlauf ohne Zeichen einer Vaskularisation
7. keine entzündlichen Zeichen
8. keine exogenen Ursachen

## Neuer Patient mit Verdacht auf Hornhautdystrophie (HD) an der Spaltlampe

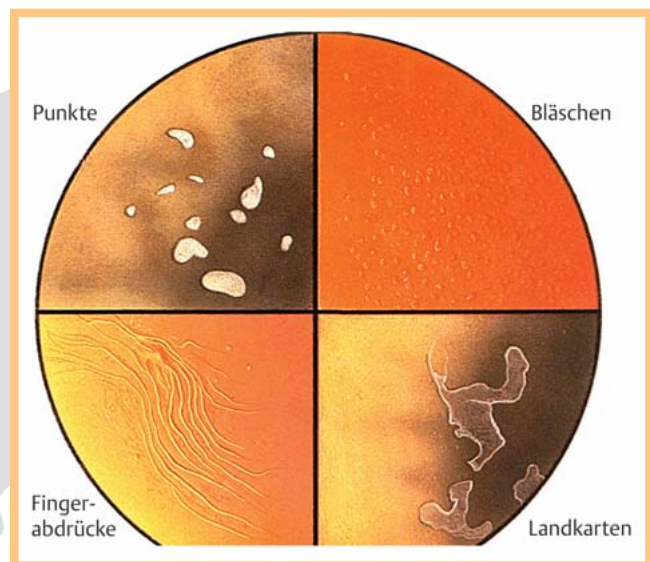
Der Augenarzt steht als Erster vor der oft schwierigen Situation, einen neuen Patienten mit möglicher HD an der Spaltlampe zu untersuchen, den Befund richtig einzuordnen und eine folgerichtige Beratung bez. Prognose und eventueller Therapie anzuschließen. Er muss sich dabei bewusst sein, dass ein Patient mit schließlich diagnostizierter HD aus mindestens 5 unterschiedlichen Gründen seine Sprechstunde konsultiert (• **Tab. 1**). Eine ausführliche Anamnese (Jetztanamnese, Augenanamnese, Familienanamnese) ist obligat! Patienten mit einer HD können den Aspekt einer akuten Hornhautentzündung aufweisen. Diese sog. Entzündung ist jedoch oft bedingt durch Hornhautepitheldefekte und stellt keine primär entzündliche Affektion dar. Insbesondere epitheliale, aber auch endotheliale HD können durch sekundäre

**Tab. 1** Warum kommt ein Patient mit Hornhautdystrophie (HD) in die augenärztliche Sprechstunde?

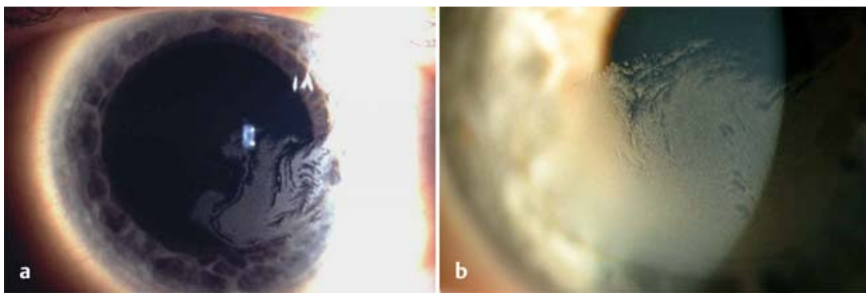
1. Sehverschlechterung
2. Schmerzen (ein- oder beidseitig oder abwechselnd rechts/links) verbunden mit „rotem Auge“ + Epiphora bedingt durch HD-induzierte Epitheldefekte
3. Routineuntersuchung
4. refraktive Probleme (z. B. Myopie) und gleichzeitige Entdeckung einer HD
5. geplante Familienuntersuchung

**Conclusions:** The 2015 revision of IC<sup>3</sup>D classification includes an updated anatomic classification more accurately describing *TGFBI* dystrophies to affect multiple layers. Some entities, e.g., Grayson Wilbrandt, Meretoja syndrome, and CHED2 are removed. All authors and reviewers should adhere to this classification of CDs!

Epitheldefekte eine bakterielle oder virale Keratitis vortäuschen [3]. Grundsätzlich sollte bei einer Hornhautveränderung und konsekutiven subjektiven Beschwerden obligatorisch immer auch das kontralaterale Auge auf das Vorliegen von Hornhauttrübungen untersucht werden. Eine beidseitige Hornhauttrübung ist auch bei unterschiedlicher Ausprägung zwischen rechtem und linkem Auge verdächtig für eine bestehende HD. Bevor die Diagnose einer HD gestellt werden kann, müssen jedoch Hauterkrankungen in Kombination mit Lidveränderungen (Meibomdrüsendysfunktion) und dysfunktionalem Tränensyndrom (wie z.B. bei Rosazea und Atopie) ausgeschlossen werden [3]. Um Schlüsselbefunde (sog. „landmarks“) für die korrekte Einordnung einer HD zu detektieren, müssen sowohl Trübungsmuster als auch Trübungseinheiten an der Spaltlampe festgelegt werden [1,4]. Trübungsmuster werden bestimmt nach (1) horizontaler Ausdehnung, (2) vertikaler Ausdehnung („Tiefe“) und der Beschaffenheit der (3) Hornhaut dazwischen. Die horizontale Ausdehnung wird im breiten Spalt beurteilt, die Tiefenausdehnung im messerdünnen, sehr hellen Spalt. Nicht nur für die exakte Klassifikation der Trübungseinheiten ist u.a. auch die Unter-



**Abb. 1** Trübungsmuster bei EBMD = epitheliale Basalmembrandystrophie (= Map-Dot-Fingerprint-Bleb-Dystrophie): Landkarten, Punkte, Fingerabdrücke, Bläschen.



**Abb. 2** „Trübungsmuster“: diffuse gräuliche, band- und wirbelförmige Trübungen bei Lisch-epithelialer Korneadystrophie (LECD).

suchung im regredienten Licht bei weiter Pupille unerlässlich [1]!

Die epitheliale Basalmembrandystrophie (EBMD) zeigt typische, auf das Epithel beschränkte Trübungsmuster: Landkarten („maps“), Fingerabdrücke („fingerprints“), graue Punkte („dots“) und nur in Retroillumination sichtbare, klare Bläschen („blebs“, **Abb. 1**). Die Lisch-epitheliale Korneadystrophie (LECD) zeigt auf das Epithel beschränkte, diffuse gräuliche, band- und wirbelförmige Trübungen (**Abb. 2**), die in Retroillumination aus zusammengeballten klaren Zysten als Einheit bestehen (**Abb. 3**). Die Reis-Bücklers-Korneadystrophie (RBCD) weist landkartenartige Trübungen in Höhe der Bowman-Lamelle auf (**Abb. 4**). Dagegen ist die Thiel-Behnke-Korneadystrophie (TBCD) charakterisiert durch ein wabenförmiges Trübungsmuster (**Abb. 5**). Bei granulärer Korneadystrophie (GCD) Typ I ist auch im Spätsta-

dium das Stroma zwischen den Trübungen klar, bei makulärer Korneadystrophie (MCD) ist das Stroma zwischen den fleckförmigen Einlagerungen ebenfalls trüb (**Abb. 6**).

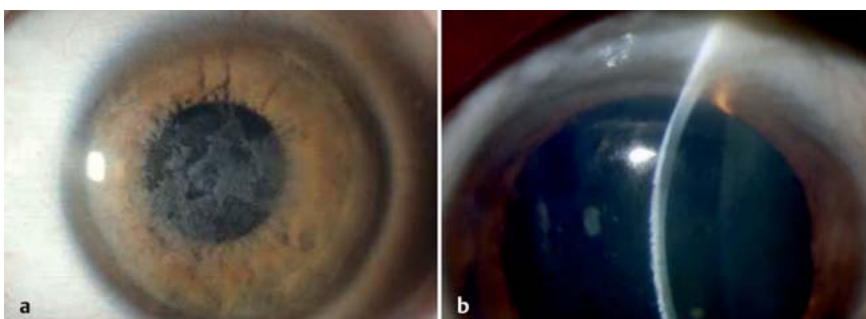
Als moderne Spezialmethoden können in ausgewählten Fällen heute die konfokale Mikroskopie und das Vorderabschnitts-OCT ergänzende Befunde liefern (**Abb. 7**). Klassischerweise wurde die Diagnosestellung konfirmiert durch Histologie mit Spezialfärbungen (**Abb. 8**) und ggf. Transmissionselektronenmikroskopie.

### Das Internationale Komitee für die Klassifikation von Hornhautdystrophien (IC<sup>3</sup>D)

Im Juli 2005 wurde das „International Committee on Classification of Corneal Dystrophies“ – kurz IC<sup>3</sup>D – mit Unterstützung der amerikanischen Cornea Society ins Leben gerufen. Dieser Arbeitsgruppe gehörten 17 Hornhautexperten aus USA, Asien und Europa an. Die Arbeitsgruppe hatte es sich zur Aufgabe gemacht, eine neue, international akzeptierte Klassifikation der Hornhautdystrophien (HD) zu erarbeiten, die den modernen klinischen, histologischen und molekulargenetischen Erkenntnissen gerecht wird. Es sollte erreicht werden, dass in Zukunft möglichst Fehlinterpretationen sowie falsche Bezeichnungen für die einzelnen Dystrophien vermieden werden. Dabei wurden die 25 verschiedenen HD in 4 Kategorien je nach klinischem und molekulargenetischem Kenntnisstand unterteilt [5,6]. Außerdem wurde jeder Dystrophietyp in Form von Vorlagen (sog. „templates“) abgehandelt. Für jede der neu klassifizierten Hornhautdystrophien wurde eine homogene Vorlage eingeführt, inkl. Name, Abkürzung, MIM (Mendelian Inheritance in Men), Eponym, Vererbung, Genort, Mutation, Beginn, klinische Zeichen, Verlauf, Symptome, Lichtmikroskopie, Elektronenmikroskopie, Konfokalmikroskopie sowie charakteristische Spaltlampenfotos in Farbe, essenzielle Literaturangaben und Kategorieeinteilung (**Tab. 2**).



**Abb. 3** „Trübungseinheit“: dicht gedrängte klare Zysten bei LECD (sichtbar nur im regredienten Licht bei weiter, von der Netzhaut rot aufleuchtender Pupille!).



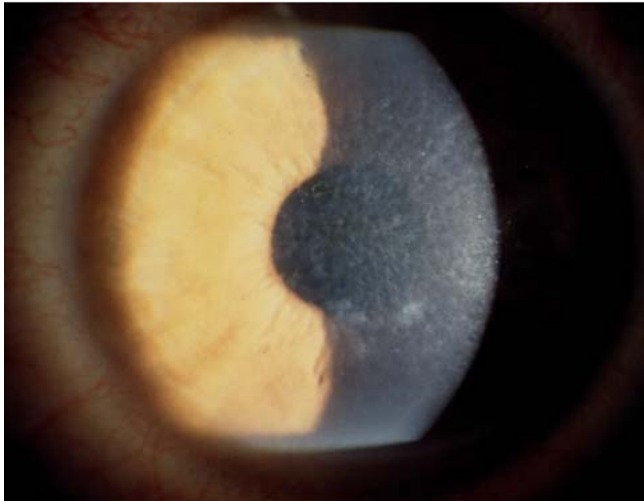
**Abb. 4** a „Trübungsmuster“: landkartenartige Trübungen bei Reis-Bücklers-Korneadystrophie (RBCD); b „Tiefenausdehnung“: im messerdünnen, sehr hellen Spalt zeigt sich, dass die Trübung auf Epithel und Bowman-Lamelle beschränkt ist.

## Geschichte und Definition der Hornhautdystrophie

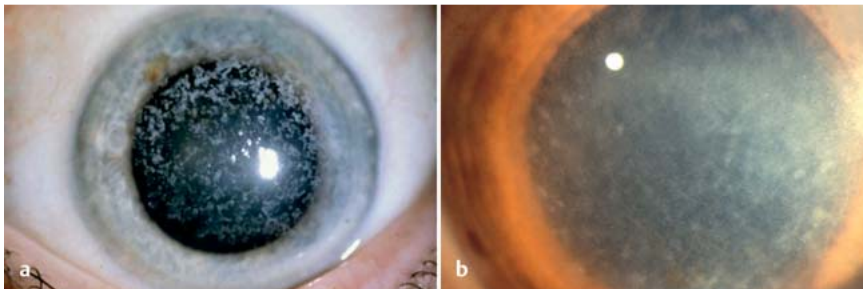
Im Jahre 2008 bzw. 2011 wurde mit den ersten IC<sup>3</sup>D-Publikationen versucht, durch die Integration der damals aktuell vorhandenen Informationen zum Phänotyp, zur Pathologie und insbeson-

dere zur Genetik, ein „neues System zur Klassifikation von Hornhautdystrophien“ zu entwickeln [5,6]. Dieses Projekt war ursprünglich zur Korrektur der Defizite der jahrhundertealten, am Phänotyp ausgerichteten Methode zur Klassifikation von Hornhautdystrophien angedacht. Im Jahre 1890 wurde der Begriff Hornhautdystrophie von Groenouw [7] und Biber [8] in die Literatur eingeführt. Groenouw berichtete von 2 Patienten mit „Noduli corneae“ (knötchenförmiger Hornhauttrübung); jedoch unterschied er nicht zwischen dem einen Patienten, der an granulärer Hornhautdystrophie (GCD) litt und dem anderen mit makulärer Hornhautdystrophie (MCD). Biber beschrieb einen Patienten mit gittriger Hornhautdystrophie (LCD). Danach wurde der Begriff „Hornhautdystrophie“ von Fuchs [9], Uthoff [10] und Yoshida [11] weiterverwendet.

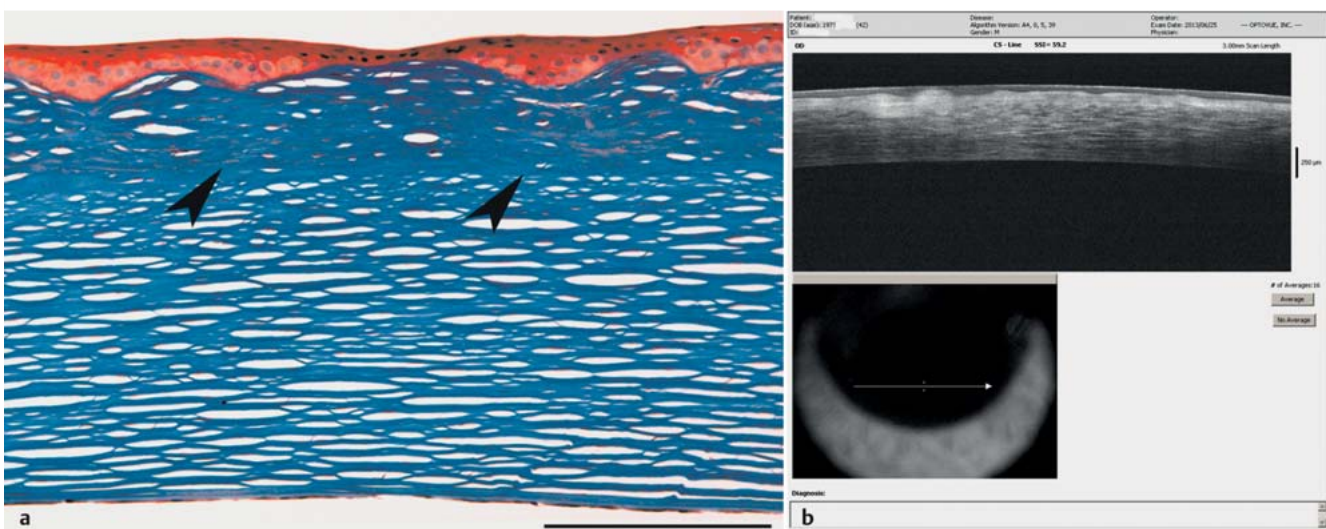
Der allgemeine Begriff „Hornhautdystrophie“ beschreibt eine vererbte Störung, die einzelne oder mehrere Zellen, Gewebe und/oder Organe betrifft. In der Ophthalmologie stellen Hornhautdystrophien eine Gruppe erblicher Störungen allein der Hornhaut dar, die üblicherweise bilateral, symmetrisch, langsam fortschreitend und nicht von Umwelt- oder systemischen Faktoren abhängig sind [12]. Für einen Teil dieser Dystrophiedefinition gibt es Ausnahmen. Die epitheliale Basalmembrandystrophie (EBMD) und die zentral-wolkenförmige Korneadystrophie Typ François (CCDF) stellen bei der großen Mehrheit der Patienten eher degenerative als erblich bedingte Störungen dar. Hornhautdystrophien können klinisch unilateral sein, wie z.B. die posteriore polymorphe Hornhautdystrophie (PPCD). Gelegent-



**Abb. 5** „Trübungsmuster“: bienenwabenhörmige (para-)zentrale Trübungen (analog sog. „Haze“ nach photorefraktiver Keratektomie) bei Thiel-Behnke-Korneadystrophie (TBCD).

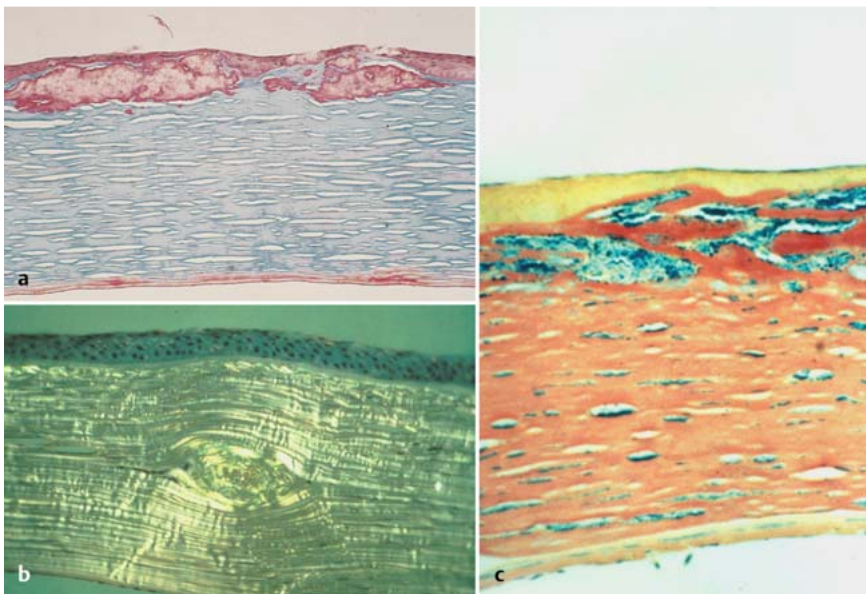


**Abb. 6** „Kornea dazwischen“: **a** Bei granulärer Korneadystrophie (GCD) Typ I ist auch im Spätstadium das Stroma zwischen den zentralen und mitelperipheren Trübungen klar. **b** Bei makulärer Korneadystrophie (MCD) ist das Stroma zwischen den fleckförmigen Einlagerungen von Limbus zu Limbus ebenfalls trüb.



**Abb. 7** Thiel-Behnke-Korneadystrophie (TBCD): **a** Histologischer Befund mit sägeblattartiger Epithelformation und fibrösem Bindegewebe zwischen

Epithel und Bowman-Lamelle (Pfeilspitzen). **b** Analoges Vorderabschnitts-OCT-Befund.



**Abb. 8** „Histopathologie“: **a** granuläre Korneadystrophie (GCD) Typ I, Masson-Färbung: „Hyalin“; **b** gittrige Korneadystrophie (LCD), Kongorot-Färbung: Amyloid; **c** makuläre Korneadystrophie (MCD), Alcianblau-Färbung: saure Mukopolysaccharide.

Kategorie	Charakteristika
1	gut definierte Krankheitsentität mit bekanntem Gen (z. B. GCD Typ I und II oder LCD)
2	gut definierte Krankheitsentität mit unbekanntem Gen, aber bekanntem Genort (z. B. LECD)
3	gut definierte Krankheitsentität mit unbekanntem Genort (z. B. Posterior Amorphous Corneal Dystrophy PACD)
4	schlecht definierte Krankheitsentität mit unbekanntem Genort (z. B. François Central Cloudy Dystrophy FCCD)

**Tab. 2** IC<sup>3</sup>D-Kategorien der Hornhautdystrophien [5, 6].

lich werden systemische Assoziationen beobachtet, wie z.B. im Fall der Schnyder-Korneadystrophie (SCD), die häufig mit Hypercholesterinämie einhergeht.

### Keratokonus – eine Hornhautdystrophie?

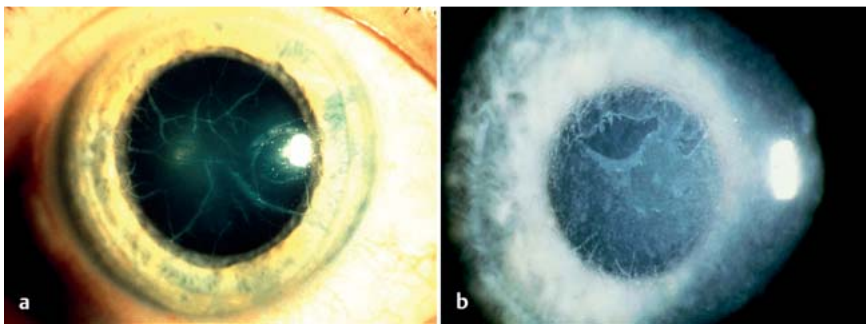
Erfüllen die ektatischen Hornhauterkrankungen (Keratokonus, Keratoglobus und pelluzide marginale Degeneration = Keratotorus) die Kriterien, um als Hornhautdystrophie zu gelten? Dies ist eine komplexe und kontroverse Diskussion. Die Wahl, Keratokonus in die Klassifikation der Hornhautdystrophien aufzunehmen, könnte durch die auftretende Vermutung hinsichtlich einer genetischen Basis unterstützt werden. In 10% der Fälle liegt eine Familiengeschichte, eine erhöhte Prävalenz bei Familienangehörigen 1. Grades der betroffenen Personen sowie eine deutlich erhöhte Prävalenz bei Trisomie 21 vor. Keratokonus ist wahrscheinlich genetisch heterogen, hat möglicherweise eine unvollständige Penetranz und variable Expressivität [13–18]. Dennoch treten die meisten Keratokonusfälle im Unterschied zu etablierten Hornhautdystrophien sporadisch auf, wobei sich potenziell ursächliche Zusammenhänge, wie Reiben am Auge und Atopien, feststellen lassen. Bisher gibt es keine ausreichende Evidenz, die eine klare genetische Basis bei der Mehrheit der Patienten mit Keratokonus darlegt. Aus diesem Grund spricht sich das IC<sup>3</sup>D weiterhin dafür aus, Hornhautektasien von der Klassifikation als Hornhautdystrophien auszuschließen. Das Interesse an der molekularen Ätiologie von Keratokonus bleibt weiterhin aktuell, sodass neue Erkenntnisse bez. der tatsächlichen genetischen Basis dieser in der Bevölkerung sehr häufigen Hornhauterkrankung (1 : 2000) in Zukunft zu erwarten sind.

### Defizite in der Klassifikation von Hornhautdystrophien in der Vergangenheit

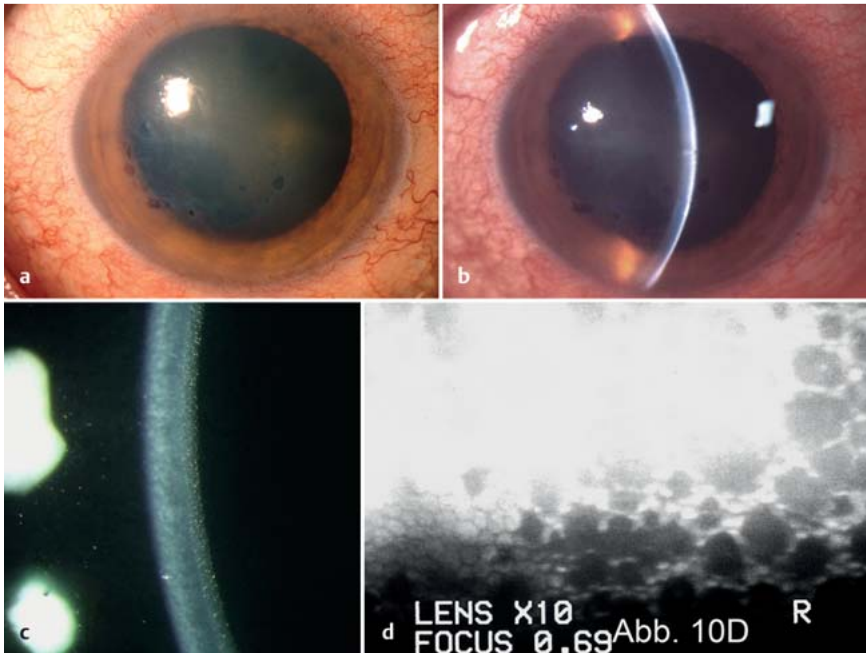
Es gab einige Schwachstellen und Fehlinterpretationen in dem traditionellen und meist angewandten System zur Klassifikation von Hornhautdystrophien [19, 20]. Wenige Dystrophien wurden vor der Ära der Spaltlampenuntersuchung beschrieben. Die Namensgebung eines Großteils der Hornhautdystrophien stand bereits über viele Jahre in der Literatur fest, bevor die entsprechenden genetischen Analysen neue Sichtweisen eröffneten. Die ätiologische Beurteilung der Hornhautdystrophien musste neu überdacht werden, nachdem deren Genotypisierung größtenteils ermöglicht wurde. Die Genotypisierung legte sowohl die genotypische Heterogenität – d. h. eine einzelne Dystrophie wie die Meesmann-Hornhautdystrophie (MECD) konnte verschiedenen Genen (*KRT3* und *KRT12*) zugeordnet werden – als auch die phänotypische Heterogenität dar, d. h. das *TGFBI*-Gen wurde verschiedenen allelischen Dystrophiephänotypen, der Reis-Bücklers-Korneadystrophie (RBCD), der Thiel-Behnke-Korneadystrophie (TBCD), der granulären Korneadystrophie Typ 1 (GCD Typ 1), der granulären Korneadystrophie Typ 2 (GCD Typ 2) und der klassischen gittrigen („lattice“) Korneadystrophie (LCD, **Abb. 9**) zugeordnet [5, 6]. Das neue IC<sup>3</sup>D-Klassifikationssystem berücksichtigt verstärkt diese phäno-genotypischen Zusammenhänge.

### Dystrophie vs. Degeneration und andere Fragen

Bei einigen Entitäten, die bisher als Hornhautdystrophien eingestuft wurden, scheint es sich eher um eine degenerative als um eine vererbte Erkrankung zu handeln. Zum Beispiel liegt bei der



**Abb. 9** Gitterige („lattice“) Korneadystrophie (LCD): **a** mäßiggradige Ausprägung mit doppelkonturierten Gitterlinien im Stroma, **b** fortgeschrittenes Stadium mit zusätzlich dichter zentraler subepithelialer Trübung.



**Abb. 10** Fuchs-endotheliale Korneadystrophie (FECD): **a** Fortgeschrittenes Stadium mit Hornhaut-Endothel-Epithel-Dekompensation und sekundärer feinblasiger Keratopathia bullosa; **b** Spaltlampenaufnahme mit Fokus auf dem (sub-)epithelialen Bereich; **c** Spaltlampenaufnahme mit Fokus auf Descemet-Membran und gut sichtbaren Guttatae; **d** spiegelmikroskopische Aufnahme mit dichter Cornea guttata und weitgehend normal großen Endothelzellen dazwischen (sog. „Hasendrahteffekt“).

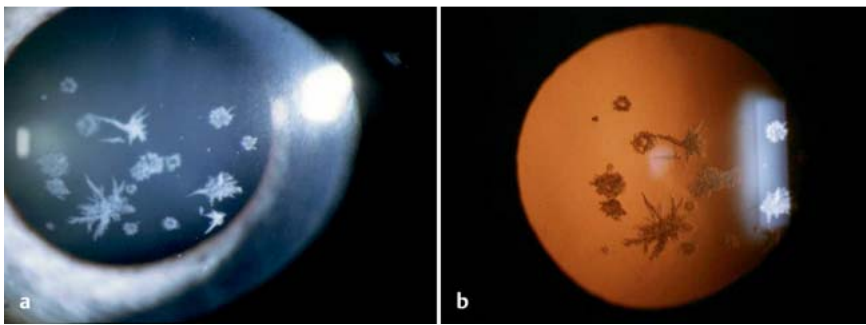
Mehrheit der Patienten mit epithelialer Basalmembrandystrophie (EBMD) kein erblicher Nachweis vor. Die zentral-wolkenförmige Dystrophie Typ François (CCDF) ist phänotypisch mit der hinteren Krokodil-Chagrin-Degeneration identisch. Es gibt nur wenige Veröffentlichungen von CCDF, in denen mehrere befallene Familienmitglieder in mindestens 3 Generationen beschrieben wurden [21–23]. Die Präsentation von Einzelfällen mit sog. CCDF ohne detaillierte Familiengeschichte macht es unmöglich, die diagnostische Option der hinteren Krokodil-Chagrin-Degeneration auszuschließen [24].

Die Fuchs-Endotheldystrophie (FECD) ist eine sehr verbreitete Hornhautdystrophie (Abb. 10) [25,26]. Das früheste Stadium der FECD besteht lediglich aus einer Cornea guttata ohne Hornhautdekomensation. Es kommt nicht bei allen Patienten mit Cornea guttata zu einem Fortschreiten der Erkrankung im Sinne einer Dekompensation der Kornea. Ist vielleicht die nicht progressive Cornea guttata eher ein Hinweis auf einen degenerativen Hornhautprozess als auf das Vorliegen einer zu erwartenden FECD? Die Antwort ist nicht bekannt, hat jedoch große klinische Auswirkungen. Patienten, bei denen eine Cornea guttata festgestellt wird, bekommen oft zu hören, dass sie an FECD leiden. Über Internet-Recherche erfahren sie dann, dass dies die Notwendigkeit einer Hornhauttransplantation in der Zukunft bedeuten könnte. Daher kann eine FECD-Diagnose ohne Vorliegen der Familiengeschichte, genetischer Evidenz oder der Feststellung

eines Hornhautödems erheblich nachteilige psychologische Auswirkungen für den betroffenen Patienten haben. Dieser geht dann davon aus, in Zukunft zwangsläufig seine Sehkraft einzubüßen und eine Keratoplastik über sich ergehen lassen zu müssen [27,28].

In einigen alten Publikationen wurden Krankheitsbilder als autonome Form einer HD deklariert, ohne jedoch klare klinische und differenzialdiagnostische Daten zu liefern. Diese Beobachtungen wurden jedoch nicht in der nachfolgenden Literatur bestätigt, sodass sie heute bekannten und bestätigten HD zugeordnet werden müssen. In diesem Kontext finden sich die sog. Grayson-Wilbrandt-HD mit Zuordnung zur Thiel-Behnke-Korneadystrophie und die sog. Stocker-Holt-HD mit Zuordnung zur Meesmann-Korneadystrophie.

Bereits in der ersten IC<sup>3</sup>D-Publikation [5,6] wurde die bisher als Schnyder'sche kristalline HD bezeichnete Entität in Schnyder-HD geändert. Die Untersuchung von mehr als 30 Familien mit dieser Dystrophie ergab nämlich, dass etwa 50% der Merkmalsträger (innen) meist ein ring- oder scheibenförmiges Trübungsmuster aus eng zusammengeballten kommaförmigen Kristallen aufwiesen, während die anderen 50% der Merkmalsträger(innen) meist ein ring- oder scheibenförmiges, diffuses Trübungsmuster ohne Kristalle zeigten [29–31]. Die Schnyder-Problematik und eine ganze Reihe anderer Fragestellungen im Zusammenhang mit den verschiedenen HD führte im Jahre 2005 zur Gründung der



**Abb. 11** a „Sterne und Ringe“, die z. T. fingerförmig angeordnet sind, bei der heterozygoten Form der granulären Korneadystrophie (GCD) Typ II (ehemals sog. Avellino-Dystrophie); b im regredienten Licht bei weiter Pupille.



**Abb. 12** Zuckergussartiges Trübungsmuster bei der in Europa sehr seltenen homozygoten Variante der granulären Korneadystrophie (GCD) Typ II (häufig in Korea und Japan).

IC<sup>3</sup>D-Fachgruppe mit dem Ziel, eine neue Klassifikation der HD zu erarbeiten.

### Die Bildung des IC<sup>3</sup>D im Jahre 2005 führte zu einer Veröffentlichung im Jahre 2008 [5] – mit deutscher Übersetzung im Jahre 2011 [6]

Die 1. Voraussetzung für die Mitgliedschaft im IC<sup>3</sup>D war umfassendes Wissen und Erfahrungen aus 1. Hand in Bezug auf die Diagnose und Behandlung von Patienten mit einer oder mehreren unterschiedlichen Hornhautdystrophien. Auf diese Weise konnte jede Dystrophie von Fachleuten, die diese Erkrankung und dazu möglicherweise fehlerhafte veröffentlichte Beschreibungen kannten, diskutiert und analysiert werden. Die Aufgabe des Komitees war es, die zu diesem Thema veröffentlichte Literatur kritisch unter die Lupe zu nehmen, um fehlerhafte Darstellungen zu korrigieren. Dies erforderte eine internationale Experten-Gruppe, da die Prävalenz verschiedener Dystrophien bekanntlich nach geografischer Herkunft der Patienten variiert. Während die SCD in Zentral-Massachusetts in den USA und an der Westküste Finnlands stark verbreitet ist, zeichnete sich die granuläre Hornhautdystrophie Typ 2 (ehemals als Avellino-Dystrophie bekannt) durch eine starke Verbreitung in Korea aus (Abb. 11 und 12). Neue Formen von HD wie die Lisch-epitheliale HD (LECD, Abb. 2) und die X-chromosomale endotheliale HD (XLCD) wur-

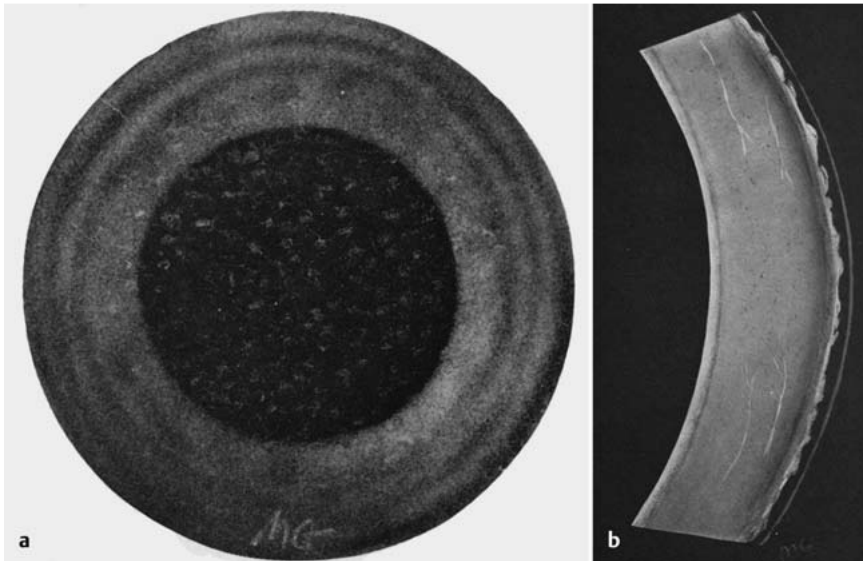
den nach entsprechender Prüfung auf Validität in die vorgesehene Klassifikation mit aufgenommen.

Ein entscheidender Aspekt für die Relevanz des IC<sup>3</sup>D war die wichtige Mitarbeit von Genetikern und Ophthalmopathologen mit langer und umfassender Erfahrung in der Bewertung von HD [32]. Die Veröffentlichung des IC<sup>3</sup>D im Jahre 2008 beinhaltete die traditionelle anatomische Klassifikation, anhand welcher die Dystrophien gemäß der am meisten beeinträchtigten Hornhautschicht eingeteilt wurden [19, 20]. Dabei wurde jede Dystrophieform einheitlich in einer Vorlage („template“) mit klinischen, pathologischen und genetischen Informationen sowie repräsentativen klinischen Fotos zusammengefasst. Der mittlerweile leider verstorbene Professor Gordon K. Klintworth empfahl die Errichtung eines evidenzbasierten Categoriesystems. Je nach Wissensstand der klinischen, histologischen und genetischen Eigenschaften wurde die jeweilige Dystrophieform entweder der Kategorie 1, 2, 3 oder 4 zugerechnet (Tab. 2). Die Mitglieder des IC<sup>3</sup>D stimmen voll überein, dass die klare phänotypische Diagnose und Klassifikation einer HD unabdingbare Voraussetzungen für eine korrekte Genotypisierung sind! Es ist nicht auszuschließen, dass sich mit zunehmendem Wissen über eine Dystrophie ihre Kategorie im Laufe der Zeit von 4 auf 3 auf 2 und letztlich auf 1 ändern könnte. Mutmaßliche Dystrophien, die mangels weiterer Informationen dauerhaft in Kategorie 4 verbleiben, sollten eventuell später aus der Klassifikation herausgenommen werden. Weitere spezifische Kriterien zur Löschung von Kategorie-4-Dystrophien wurden von der IC<sup>3</sup>D-Fachgruppe jedoch bisher nicht festgelegt.

### Das Purgatorium („Fegefeuer“) der Hornhautdystrophie und das Dilemma der Kategorie 4 – wann kann eine Kategorie-4-Dystrophie gelöscht werden?

Weitere essenzielle Informationen bez. einer Kategorie-4-Dystrophie können ihre Eigenständigkeit infrage stellen. Ein Beispiel dafür ist die sog. zentral-scheibenförmige Hornhautdystrophie (Central Disciform Corneal Dystrophy CDCD) [33, 34]. Diese Kategorie-4-Dystrophie war phänotypisch nicht von der nicht kristallinen SCD zu unterscheiden. Einige IC<sup>3</sup>D-Mitglieder waren sofort der Meinung, dass es sich nicht um eine eigene Entität handeln dürfte. Nach der Identifizierung des *UBIAD1*-Proteins [35, 36] für die SCD konnten für die CDCD ähnliche Mutationen im *UBIAD1*-Protein nachgewiesen und damit endgültig aufgezeigt werden, dass es sich bei der sog. CDCD um keine eigenständige Entität handelt, sondern dass sie als nicht kristalline Form der SCD einzustufen ist [34]. Derartige Überlegungen können etwas flapsig auch als „Fegefeuer“ der fraglichen Hornhautdystrophie interpretiert werden, wobei weitere Analysen über ihren Verbleib in





**Abb. 13** Sog. Grayson-Wilbrandt-Dystrophie = Thiel-Behnke-Korneadystrophie (TBCD): Zeichnungen aus der Originalarbeit (Grayson M, Wilbrandt H: Dystrophy of the anterior limiting membrane of the cornea (Reis-Bücklers type). (Abbildungen mit Genehmigung des Am J Ophthalmol 1966; 61: 345–349; Quelle: Klin Monatsbl Augenheilkd 2011; 228: S1–S39): **a** Übersicht, **b** Spalt.

der Klassifikation entscheiden, bis sie entweder in „den Himmel“ (= höhere Kategorie) oder in „die Hölle“ (= Entfernung aus der Klassifikation) kommt. Bezüglich der sog. Grayson-Wilbrandt-Dystrophie, einer Kategorie-4-Dystrophie, liegt lediglich die Originalpublikation aus dem Jahre 1966 vor [37]. Der Phänotyp wurde zeichnerisch dargestellt (Abb. 13). Die IC<sup>3</sup>D-Analyse 2015 kam mehrheitlich zum Schluss, die sog. Grayson-Wilbrandt-Dystrophie aus der neuen Klassifikation zu entfernen, da diese Entität mit der Thiel-Behnke-HD gleichzusetzen ist.

#### Ist die IC<sup>3</sup>D-Klassifikation auf Akzeptanz gestoßen?

Die IC<sup>3</sup>D-Klassifikation 2008 wurde von der weitflächig genutzten Basic and Clinical Science Course-Reihe der American Academy of Ophthalmology [38] aufgenommen und dient den in den USA und Europa niedergelassenen Ophthalmologen als Anleitung bei der Evaluierung der Hornhautdystrophien. Das National Eye Institute (NEI) hat ebenfalls auf diese neue Klassifikation verwiesen. Bedauerlicherweise sind jedoch die Empfehlungen der IC<sup>3</sup>D-Publikation in der Zeitschrift *Cornea* aus dem Jahr 2008 laut Thomson Reuters' Web of Science im Juli 2014 nur 114-mal in neuen Publikationen zitiert worden, obschon seit 2009 etwa 800 Artikel über „Hornhautdystrophien“ publiziert wurden. Einer der Gründe dürfte sein, dass oft die Autoren bei der Abfassung ihres neuen Artikels veraltet und nach heutigem Kenntnisstand falsche Bezeichnungen aus der zu recherchierenden Literatur übernehmen. Die Gutachter im „Peer Review“-Prozess haben die verantwortliche Aufgabe, darauf zu achten, dass ein Krankheitsbild ausschließlich mit einer einzigen und aktuellen Bezeichnung beschrieben wird. Es ist nicht akzeptabel und für den Leser höchst missverständlich, wenn eine Entität mit mehreren Bezeichnungen in ein und demselben Artikel vorgestellt wird. In mehr als 10 Veröffentlichungen seit 2009 wurde die alte und falsche Bezeichnung „Avellino-Dystrophie“ verwendet, obwohl die IC<sup>3</sup>D-Publikation aus dem Jahre 2008 auf die dafür anzuwendende moderne und richtige Benennung „granuläre HD Typ 2“ (GCD2) deutlich hingewiesen hat (Abb. 11 und 12). Wir sind der Meinung, dass eine Übersetzung der jeweils neuesten Klassifikation in verschiedene Sprachen erfolgen muss, um eine internationale/globale Akzeptanz zu erreichen. Alle Autoren und Re-

wiewer sollten sich an die jeweils aktuellste Klassifikation halten! Ein kontinuierliches Update auf den Webseiten der „Cornea Societies“, inkl. DOG-Sektion Kornea muss erfolgen („dynamische Klassifikation“).

#### Änderungen der überarbeiteten Version der IC<sup>3</sup>D-Klassifikation aus dem Jahre 2015 [39]

Lowitz: „Gute Klassifikationen müssen regelmäßig überarbeitet werden, um die aktuelle klinische Realität widerzuspiegeln.“

#### Änderungen bezüglich der anatomischen Klassifikation

Hornhautdystrophien wurden ursprünglich lediglich anhand der am meisten betroffenen Hornhautschicht klassifiziert. Diese gut akzeptierte „anatomische Klassifikation“ der Hornhautdystrophien hat ihre Grenzen [19,20]. RBCD und TBCD beispielsweise beeinträchtigen den subepithelialen Bereich und gehen mit der Zerstörung der Bowman-Lamelle und des vorderen Stromas (und im späteren Stadium der Erkrankung des tieferen Stromas) einher. Wengleich anatomisch als „Bowman-Schicht-Dystrophien“ kategorisiert, bringen *TGFBI*-Dystrophien (*TGFBI*: Transforming Growth Factor Beta Induced) Beeinträchtigungen mehrerer Schichten mit sich. Das *TGFBI*-Gen auf Chromosom 5q31 wird vor allem von Epithelzellen, aber auch von Keratozyten, nicht jedoch von der Bowman-Lamelle exprimiert! Andere Hornhautdystrophien haben ebenfalls Auswirkungen auf mehr als eine Schicht, z.B. sind bei der makulären Korneadystrophie (MCD) das Stroma und Endothel betroffen und bei der SCD das Epithel, Stroma und das Endothel. Es ist möglicherweise weniger wichtig, die Kategorisierung der Dystrophien nach einer bestimmten Schicht der Hornhaut auszurichten, wenn wir die primären Ursprungszellen der Erkrankung erkennen. Hinzu kommt, dass histopathologische Befunde von zeitlichen Faktoren abhängig und patientenbezogenen Schwankungen unterworfen sind. In der neuen Version der IC<sup>3</sup>D-Klassifikation aus dem Jahr 2015 haben wir eine Veränderung der jahrhundertealten Klassifikation vorgeschlagen, um das teilweise multiple Betroffensein verschiedener Zellschichten genauer zu reflektieren [40]. Die azelluläre Bowman-Lamelle und die azelluläre Descemet-Membran werden nicht mehr namentlich in der neuen Klassifikation benannt.

<b>Epithelial and subepithelial dystrophies</b>	epithelial basement membrane dystrophy (EBMD) epithelial recurrent erosion dystrophies (EREDs) Meesmann corneal dystrophy (MECD) Lisch epithelial corneal dystrophy (LECD) gelatinous drop-like corneal dystrophy (GDLD)
<b>Epithelial-stromal TGFBI dystrophies</b>	Reis-Bücklers corneal dystrophy (RBCD) Thiel-Behnke corneal dystrophy (TBCD) lattice corneal dystrophy, type 1 (LCD 1) and variants granular corneal dystrophy, type 1 (GCD 1) granular corneal dystrophy, type 2 (GCD 2)
<b>Stromal dystrophies</b>	macular corneal dystrophy (MCD) Schnyder corneal dystrophy (SCD) congenital stromal corneal dystrophy (CSCD) fleck corneal dystrophy (FCD) posterior amorphous corneal dystrophy (PACD) central cloudy dystrophy of Francois (CCDF) pre-Descemet corneal dystrophy (PDCD)
<b>Endothelial dystrophies</b>	Fuchs endothelial corneal dystrophy (FECD) posterior polymorphous corneal dystrophy (PPCD) congenital hereditary endothelial dystrophy (CHED) X-linked endothelial corneal dystrophy (XECD)

**Tab. 3** Revidierte IC<sup>3</sup>D-Klassifikation der Hornhautdystrophien aus dem Jahr 2015 [39].

Vererbung	AR
Identifizierung des Chromosoms = Genort	16q22
Identifizierung des Gens	CHST6
Identifizierung der Mutation	e. g. Y358D (> 100!)
Identifizierung des Genprodukts	Keratansulfat
Funktion des Genprodukts	Komponente der kornealen Proteoglykane?

**Tab. 4** Prinzipien der Molekulargenetik am Beispiel der makulären Korneadystrophie (MCD) (CHST6 = carbohydrate sulfotransferase-6 gene) [32].

Die Dystrophien werden nun in epitheliale und subepitheliale Dystrophien, epithelial-stromale *TGFBI*-Dystrophien, stromale Dystrophien und endotheliale Dystrophien (● **Tab. 3**) eingeteilt.

### Was wurde entfernt und was wurde hinzugefügt?

Die IC<sup>3</sup>D-Gruppe hat entschieden, die Tabelle zu Genorten und Genen mit spezifischen Mutationen in der neuen Publikation nicht mehr mit aufzunehmen. Diese genetischen Informationen ändern sich rasch und können aktuell jederzeit im Internet eingeholt werden. In den Templates sind jedoch die Genorte und Gene – soweit bekannt – noch enthalten (● **Tab. 4**).

Die klassischen Artikel zur Klassifikation von Hornhautdystrophien von Waring, Rodrigues und Laibson [19,20] beinhalteten sowohl klinische Zeichnungen als auch histopathologische Bildaufnahmen. Die Histopathologie gilt als Echtheitsstempel der Hornhautdiagnostik (● **Abb. 8**). Demzufolge wurden typische, bisher nicht veröffentlichte histopathologische und teilweise elektronenmikroskopische Aufnahmen nach Möglichkeit in die überarbeitete Version aufgenommen. Der Begriff „gittrige Dystrophie Typ 2“ für das Meretoja-Syndrom ist eine falsche Bezeichnung, weil es sich hierbei nicht um eine Dystrophie, sondern um eine generalisierte Amyloidose handelt. Das Meretoja-Syndrom ist autosomal-dominant vererbt (Genlocus: 9q32–34 auf dem Gelsolin-Gen) mit ähnlichen Gitterlinien der Hornhaut wie bei der gittrigen HD (● **Abb. 14**).

In manchen Fällen wurden zur Erweiterung der Diagnostik auch konfokalmikroskopische Aufnahmen hinzugefügt. Auch Vorderabschnitts-OCT-Bilder wurden bei Verfügbarkeit aufgenommen, um die vertikale Topografie der Trübungen innerhalb der Hornhaut in vivo zu verifizieren. Wir erwarten, dass es anhand dieser Methode möglich sein könnte, die klinische Diagnostik einzelner Dystrophien zu verfeinern. Dies betrifft insbesondere die Differenzialdiagnose zwischen Thiel-Behnke-Korneadystrophie

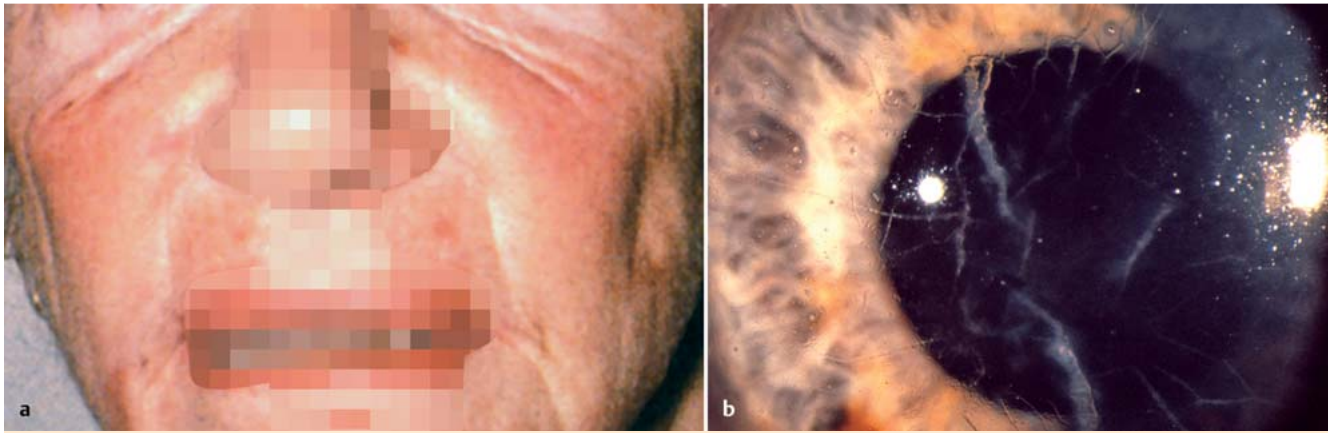
(TBCD, ● **Abb. 5**) und Reis-Bücklers-Korneadystrophie (RBCD, ● **Abb. 4**).

### Reklassifizierte Hornhautdystrophien Kongenitale hereditäre Endotheldystrophie (CHED)

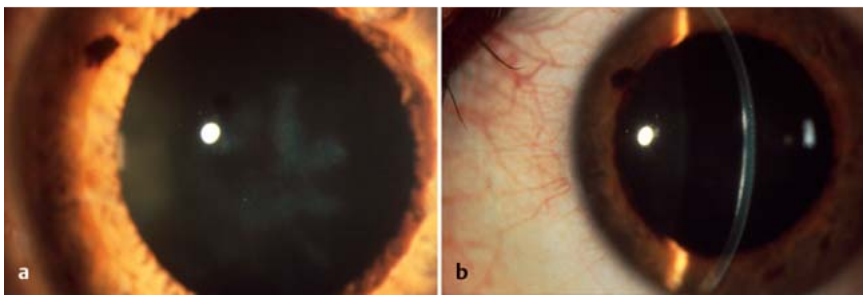
In der IC<sup>3</sup>D-Publikation aus dem Jahre 2008 haben wir zwischen 2 Formen von CHED unterschieden [5,6]: eine autosomal-dominante Form mit weniger schweren Befunden, welche den Namen CHED1 erhielt und eine autosomal-rezessive Form mit schwereren Befunden, welche den Namen CHED2 erhielt. Die neuerliche Analyse der klinischen, histopathologischen und elektronenmikroskopischen Befunde der 5 Familien mit der sog. CHED1 zeigte eindeutig auf, dass der Großteil und möglicherweise alle diese Familien der posterioren polymorphen Korneadystrophie (PPCD, ● **Abb. 15**) zuzurechnen sind [41–43]. Demzufolge wurde die sog. autosomal-dominante CHED1 (CHED1) aus dem neuen Klassifikationssystem entfernt und die existente autosomal-rezessive CHED (früher als CHED2 benannt) besitzt nun den Alleinstatus als CHED (● **Abb. 16**) [44].

### Ist die 10q23-24-Dystrophie eine Variante der *TGFBI*-TBCD-Dystrophie?

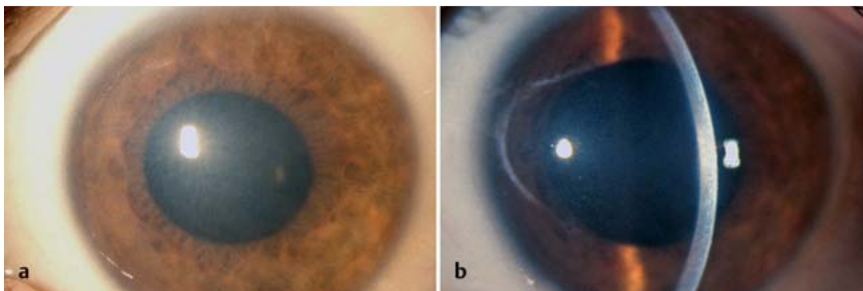
Im Jahre 1997 berichteten Yee et al. [45] von einer Dystrophie, die mit einer Beeinträchtigung der Bowman-Lamelle einhergeht, und die auf dem 10q23-24-Chromosom abgebildet wurde. Die Befunde wurden im Sinne einer TBCD auf dem Chromosom 10 interpretiert. Bezüglich der histologischen Merkmale dieses Patienten wurde auf die histologische Untersuchung des Probanden in dem früheren Artikel von Lohse et al. verwiesen [46]. In den beiden Artikeln von Lee et al. [45] und Lohse et al. [46] werden jedoch 2 völlig unterschiedliche Stammbäume vorgestellt! Die Klärung des 10q-Thiel-Behnke-Phänotyps [47] brachte weitere Herausforderungen mit sich. Nakamura et al. [47] beschrieben



**Abb. 14** Meretoja-Syndrom: **a** Klassischer hängender Gesichtsausdruck bei generalisierter Amyloidose; **b** Dicke Gitterlinien aus Amyloid im Hornhautstroma bei einem Defekt des Gelsolin-Gens.



**Abb. 15** Posteriore polymorphe Korneadystrophie (PPCD): **a** Übersicht, **b** Spalt.



**Abb. 16** „Tiefenausdehnung“: **a** Diffuse Trübung bei kongenitaler hereditärer Endotheldystrophie (CHED); **b** Spalt: die Korneadicke ist fast verdoppelt.

betroffene Mitglieder aus der Originalfamilie von Lee et al. [45] mit einer phänotypischen Mischung aus wabenförmigen, geografischen und kartenähnlichen Trübungsmustern, die jedoch nicht mit den dazugehörigen Schwarz-Weiß-Fotos übereinstimmen. Bei den präsentierten Hornhautfotos war ein echtes wabenförmiges Muster nicht erkennbar [48]. Die IC<sup>3</sup>D-Gruppe kam aufgrund der phänotypischen Heterogenität und des fehlenden histopathologischen Befunds zu dem Schluss, dass die 10q23-24-Dystrophie nicht als eine Variante der TBCD einzustufen ist. Weitergehende und detaillierte Untersuchungen werden zeigen, ob die 10q-Dystrophie als eigene Entität zu interpretieren ist. Die 10q23-24-Dystrophie ist demzufolge derzeit noch als Fußnote der TBCD aufgeführt und nicht als eigenes „Template“ konzipiert [39].

#### Epitheliale rezidivierende Erosionsdystrophien (EREDs)

Die epitheliale rezidivierende Erosionsdystrophie (ERED) wurde in der Veröffentlichung der IC<sup>3</sup>D-Klassifikation im Jahre 2008 als Template aufgenommen. Diese Dystrophie bezog sich sowohl auf

die hereditäre rezidivierende Erosion der Hornhaut nach Franceschetti [49] als auch auf die Dystrophia Smolandiensis [50], die beide rezidivierende Erosionen in jungem Alter ohne nennenswerte spaltlampenbiomikroskopische Befunde im Intervall als ihren einzigen klinischen Befund teilten. Zu jener Zeit war unklar, ob diese 2 Entitäten Varianten derselben Erkrankung waren oder ob es sich um 2 eigenständige Dystrophien handelte. Lisch et al. konnte darlegen, dass bei den betroffenen Mitgliedern der Originalfamilie, bei der zuerst das Auftreten der hereditären rezidivierenden Erosion Franceschetti festgestellt wurde, nicht nur rezidivierende Erosionen in den ersten Jahrzehnten, sondern auch diffuse subepitheliale Vernarbungen im fortgeschrittenen Alter auftraten [51]. Die Verfasser gaben dieser Entität den Namen „Franceschetti-Hornhautdystrophie“ (FRCD). Im Jahre 2009 wurde die Dystrophia Helsinglandica veröffentlicht, die als ähnliches Krankheitsbild im Hinblick auf Symptomatik, objektive Befunde und Verlauf einzustufen ist [52]. Auch diese 3. Entität wurde in die ERED-Vorlage aufgenommen, die nun den Titel EREDs trägt [39]. Zukünftige Informationen, insbesondere die Identifikation



**Abb. 17** a Frühbefund einer gittrigen („lattice“) Korneadystrophie (LCD) bei einem 12-jährigen Mädchen; b im regredienten Licht; c Spätbefund einer LCD bei einer 80-jährigen Patientin mit sekundärer stromaler Vaskulari-

sation und Lipidkeratopathie (in diesem Stadium sind nur noch Familienanamnese und Histologie aussagekräftig).

des/r zugrundeliegenden Gens/e werden zeigen, ob es sich bei diesen 3 in der Literatur separat beschriebenen Krankheitsbildern um eigenständige Entitäten handelt oder um allelische Varianten ein und derselben Störung.

### Diagnose einer Hornhautdystrophie bei pädiatrischen Patienten

Die Diagnose von Hornhautdystrophien bei pädiatrischen Patienten bleibt weiterhin eine Herausforderung. Die meisten Veröffentlichungen beinhalten Fotografien von Dystrophien mit dem klassischen Vollbild im Erwachsenenalter. Es gibt eine relativ geringe Zahl von qualitativ gut dokumentierten Frühbefunden von Hornhautdystrophien, auf denen die oft sehr feinen Veränderungen der Hornhaut im Kindesalter dargestellt sind. Der infantile Einzelfall einer HD kann differenzialdiagnostisch schwierig abzugrenzen sein. Hier ist die zu veranlassende Familienuntersuchung von oft entscheidender Bedeutung. Frühbefunde unterscheiden sich bisweilen sehr stark von den klassischen Ausprägungen einer Dystrophie (▶ **Abb. 17**). Kinder mit einer HD kommen häufig zum Augenarzt nicht wegen einer Sehstörung, sondern wegen Augenschmerzen, die durch eine dystrophie-induzierte Erosion des Epithels bedingt sind. Es ist zu wünschen, dass in naher Zukunft ein Atlas über „Hornhautdystrophien im Kindesalter“ erscheinen wird [53].

### Therapeutische Aspekte

Der bisherige wissenschaftliche Kenntnisstand ermöglicht nur einen vagen Einblick in die komplexen molekularen Pathomechanismen der HD. Durch weitere molekularphysiologische Untersuchungen sowie Entwicklung von Tiermodellen wird es in Zukunft möglich sein, den eigentlichen Proteindeфекt der jeweiligen HD präziser zu identifizieren. Die bisherigen therapeutischen Maßnahmen bei den einzelnen HD sind ausschließlich symptomatischer Natur. In den letzten Jahren nimmt die phototherapeutische Keratektomie mittels Excimer-Laser (PTK) gerade bei den oberflächlichen HD einen wichtigen Stellenwert ein [28]. Länger bestehende Sehverbesserungen werden aber auch mit dieser für den Patienten wenig belastenden Methode durch das zeitlich unterschiedliche Auftreten von Rezidivtrübungen limitiert. Die lamelläre und perforierende Keratoplastik stellen unverändert eine bedeutende Therapieoption bei den verschiedenen Formen von HD dar. Die anteriore lamelläre Keratoplastik kann als Vorteil eine geringe Inzidenz einer Transplantatreaktion verbuchen. Die

posteriore lamelläre Keratoplastik (heute zunehmend als DMEK = Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty durchgeführt) wird heute vor allem bei den endothelialen HD – insbesondere FECD – empfohlen [27, 28]. Als Vorteile werden keine fadenassoziierten Komplikationen sowie eine schnellere visuelle Rehabilitation gegenüber der perforierenden Keratoplastik hervorgehoben. Die Verwirklichung einer kausalen Therapie bei HD muss die große wissenschaftliche Herausforderung bleiben. HD wären aufgrund der anatomischen Verhältnisse einer derartigen kausalen Therapie zweifellos leichter zugänglich als z. B. die Netzhautdystrophien. Vor die adäquate Therapie hat der liebe Gott aber bekanntlich die korrekte Diagnose gestellt.

### Schlussfolgerungen und Ausblicke

#### Was wurde geändert in der revidierten neuesten IC<sup>3</sup>D-Klassifikation?

1. Die Franceschetti corneal dystrophy, die Dystrophia Smolandiensis und die Dystrophia Helsingladica wurden zu den EREDs (epithelial recurrent erosion dystrophies) zusammengefasst.
2. Die sog. Bowman-Lamellen-Dystrophien wurden in die neuen „epithelial-stromalen TGFBI Dystrophien“ integriert.
3. Die sog. 10q24 Thiel-Behnke-CD (TBCD) wurde aus der Klassifikation entfernt.
4. Die sog. Grayson-Wilbrandt-CD (GWCD) wurde aus der Klassifikation entfernt.
5. Das Meretoja-Syndrom wird als generalisierte Amyloidose nicht mehr als gittrige Korneadystrophie Typ 2 bezeichnet.
6. Die sog. kongenitale hereditäre Endotheldystrophie (CHED) Typ 1 wird als Eponym der posterioren polymorphen Dystrophie interpretiert und aus der Klassifikation entfernt. Die bisherige CHED2 wird zu CHED.

Nach wie vor gibt es auf dem Gebiet der Molekulargenetik eine Reihe offener Fragen:

1. Wie kann das gleiche Gen für verschiedene Phänotypen verantwortlich sein (z. B. codiert das TGFBI-Gen die RBCD, TBCD, GCD Typ1, GCD Typ 2 und LCD)?
2. Wie genau führen verschiedene Mutationen eines Gens zum gleichen Phänotyp?
3. Die exakte Funktion des TGFBI-Proteins ist noch immer unklar (z. B. mehr als 25 verschiedene Mutationen bei der LCD).
4. Die exakte Funktion des CHST6-Proteins ist noch immer unklar (z. B. mehr als 100 verschiedene Mutationen bei der MCD).

Selbst wenn die molekulargenetische Charakterisierung jeder der Hornhautdystrophien dereinst abgeschlossen sein sollte, wird wahrscheinlich die primäre Art der Klassifikation dauerhaft klinisch sein („vom Tränenfilm zum Kammerwasser“), wenn auch eine solche Klassifikation mit Sicherheit (1) histologische, (2) ultrastrukturelle und (3) molekulargenetische Eigenschaften berücksichtigen wird. Die alte goldene Regel „Phänotyp vor Genotyp“ wird Bestand haben!

### Interessenkonflikt

Nein.

### Literatur

- Lisch W, Seitz B. Neue internationale Klassifikation der Hornhautdystrophien und klinische „Schlüsselbefunde“. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2008; 225: 616–622
- Lisch W, Seitz B. Neue internationale Klassifikation der Hornhautdystrophien. *Ophthalmologie* 2011; 108: 883–897
- Lisch W, Seitz B. Maskerade Keratitis bei erblichen Hornhauterkrankungen. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2011; 228: 504–508
- Lisch W, Seitz B. The clinical landmarks of corneal dystrophies (CD). In: Lisch W, Seitz B, eds: *Corneal Dystrophies*. Developments in Ophthalmology, Vol. 48. Basel: Karger; 2011; 9–23
- Weiss JS, Møller HU, Lisch W et al. The IC3D classification of the corneal dystrophies. *Cornea* 2008; 27: (Suppl. 2): S1–S83
- Weiss JS, Møller H, Lisch W et al. IC<sup>3</sup>D-Klassifikation von Hornhautdystrophien. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2011; 228 (Suppl. 1): S1–S39
- Groenouw A. Knötchenförmige Hornhauttrübungen (Noduli cornea). *Arch Augenheilkd* 1890; 21: 281–289
- Biber H. Über einige seltene Hornhauterkrankungen: die oberflächliche gittrige Keratitis [Inauguraldissertation]. Zürich: A. Diggelmann; 1890
- Fuchs E. Dystrophia epithelialis cornea. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1910; 76: 478–508
- Uthoff W. Ein Fall von doppelseitiger zentraler, punktförmiger, subepithelialer knötchenförmiger Keratitis, Groenouw mit anatomischem Befunde. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1915; 54: 377–383
- Yoshida Y. Über eine neue Art der Dystrophia cornea mit histologischem Befunde. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1924; 114: 91–100
- Sutphin JE, ed. *External Diseases and Cornea*. Basic and Clinical Science Course 2007–2008, Section 8. San Francisco: American Academy of Ophthalmology; 2007: 305–329
- Aldave AJ, Yellore VS, Salem AK et al. No VSX1 gene mutations associated with keratoconus. *Invest Ophthalmol Vi Sci* 2006; 47: 2820–2822
- Dash DP. Mutational screening of VSX1 in keratoconus patients from the European population. *Eye (London)* 2009; 24: 1085–1092
- Edwards M, McGhee CN, Dean S. The genetics of keratoconus. *Clin Experiment Ophthalmol* 2001; 29: 345–351
- Rabinowitz YS. The genetics of keratoconus. *Ophthalmol Clin N Am* 2003; 16: 607–620
- Tyynismaa H. A locus for autosomal dominant keratoconus; linkage to 16q22.3–q23.1 in Finnish families. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43: 3160–3164
- Wang Y, Rabinowitz YS, Rotter JJ et al. Genetic epidemiological study of keratoconus: evidence for major gene determination. *Am J Med Genet* 2000; 93: 403–409
- Waring GO, Rodrigues MM, Laibson PR. Corneal dystrophies. I. Dystrophies of the epithelium, Bowman's layer and stroma. *Surv Ophthalmol* 1978; 23: 71–122
- Waring GO, Rodrigues MM, Laibson PR. Corneal dystrophies. II. Endothelial dystrophies. *Surv Ophthalmol* 1978; 23: 147–168
- François J. Une nouvelle dystrophie héréditaire-familiale de la cornée. *J Genet Hum* 1956; 5: 189–196
- Strachan IM. Cloudy central corneal dystrophy of François. Five cases in the same family. *Br J Ophthalmol* 1969; 53: 192–194
- Bramsen T, Ehlers N, Baggesen LH. Central cloudy corneal dystrophy of François. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1976; 54: 221–226
- Karp CL, Scott IU, Green WR et al. Central cloudy corneal dystrophy of François. A clinicopathologic study. *Arch Ophthalmol* 1997; 115: 1058–1062
- Krachermer JH, Purcell JJ, Young CW et al. Corneal endothelial dystrophy. A study of sixty-four families. *Arch Ophthalmol* 1978; 96: 2036–2039
- Hamil CE, Schmedt T, Jurkunus U. Fuchs endothelial cornea dystrophy: a review of the genetics behind disease development. *Semin Ophthalmol* 2013; 28: 5–6
- Lisch W, Seitz B. Endotheliale Hornhautdystrophien (HD) – Diagnose und Therapie. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2012; 229: 594–602
- Seitz B, Lisch W. Stage-related therapy of corneal dystrophies. In: Lisch W, Seitz B, eds. *Corneal Dystrophies*. Developments in Ophthalmology, Vol. 48. Basel: Karger; 2011: 116–153
- Weiss JS. Schnyder's dystrophy of the cornea. A Swede-Finn connection. *Cornea* 1992; 11: 93–100
- Weiss JS. Schnyder crystalline dystrophy sine crystals. Recommendation for a revision of nomenclature. *Ophthalmology* 1996; 103: 465–473
- Weiss JS. Visual morbidity in 34 families with Schnyder's crystalline corneal dystrophy. A clinical pathologic report with quantitative analysis of corneal lipid composition. *Ophthalmology* 1994; 101: 895–901
- Klintworth GK, Smith CF, Bowling BL. CHST6 mutations in North American subjects with macular corneal dystrophy: a comprehensive molecular genetic review. *Mol Vis* 2006; 12: 159–176
- Aldave AJ, Edward DP, Park AJ et al. Central discoid corneal dystrophy. *Cornea* 2002; 21: 739–744
- Weiss JS, Wiaux C, Vivak Y et al. Reported p.Asp240Asn mutation in UBIAD1 suggests central discoid corneal dystrophy is a variant of Schnyder corneal dystrophy. *Cornea* 2010; 29: 777–780
- Orr A, Dube MP, Marcadier J et al. Mutations in the UBIAD1 gene, encoding a potential prenyltransferase, are causal for Schnyder crystalline corneal dystrophy. *PLoS One* 2007; 2: e685
- Weiss JS, Kruth HS, Kuivaniemi H et al. Mutations in the UBIAD1 gene on chromosome short arm 1, region 36 cause Schnyder crystalline corneal dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48: 5007–5012
- Grayson M, Wilbrandt H. Dystrophy of the anterior limiting membrane of the cornea (Reis-Bücklers type). *Am J Ophthalmol* 1966; 61: 345–349
- Reidy J, Bouchard CS, Florakis GJ, Goins KM. *External Disease and Cornea*. Basic and Clinical Science Course 2010–2011, Section 8. San Francisco: American Academy of Ophthalmology; 2010
- Weiss JS, Møller HU, Aldave AJ et al. IC3D Classification of Corneal Dystrophies – Edition 2. *Cornea* 2015; 34: 117–159
- Lisch W, Seitz B. Lattice corneal dystrophy type 1: an epithelial or stromal entity? *Cornea* 2014; 33: 1109–1112
- Kanai A, Waltman S, Polack FM et al. Electron microscopic study of hereditary corneal edema. *Invest Ophthalmol* 1971; 10: 89–99
- Kanai A, Kaufman HE. Further electron microscopy study of hereditary corneal edema. *Invest Ophthalmol* 1971; 10: 545–554
- Levenson JE, Chandler JW, Kaufman HE. Affected asymptomatic relatives in congenital hereditary endothelial dystrophy. *Am J Ophthalmol* 1973; 76: 967–971
- Aldave AJ, Han J, Frausto RF. Genetics of the corneal endothelial dystrophies: an evidence-based review. *Clin Genet* 2013; 84: 694–708
- Yee RW, Sullivan LS, Lai HT et al. Linkage mapping of Thiel-Behnke corneal dystrophy (CDB2) to chromosome 10q23–q24. *Genomics* 1997; 46: 152–154
- Lohse E, Stock LE, Jones JC et al. Reis-Bücklers' corneal dystrophy. Immunofluorescent and electron microscopic studies. *Cornea* 1989; 8: 200–209
- Nakamura H, Li FT, Folterman MO et al. Individual phenotypic variances in a family with Thiel-Behnke corneal dystrophy. *Cornea* 2012; 31: 1217–1222
- Lisch W, Kivelä T. Individual phenotypic variances in a family with Thiel-Behnke corneal dystrophy. *Cornea* 2013; 32: e192–e193
- Franceschetti A. Hereditäre rezidivierende Erosion der Hornhaut. *Z Augenheilkd* 1928; 66: 309–316
- Hammar B, Bjoerck E, Lagerstedt K et al. A new corneal disease with recurrent episodes and autosomal-dominant inheritance. *Acta Ophthalmol* 2008; 86: 758–763
- Lisch W, Bron AJ, Munier FL et al. Franceschetti hereditary recurrent corneal erosion. *Am J Ophthalmol* 2012; 153: 1073–1081
- Hammar B, Bjoerck E, Lind H et al. Dystrophia Helsinglandica: a new type of hereditary corneal recurrent erosions with late subepithelial fibrosis. *Acta Ophthalmol* 2009; 87: 659–665
- Møller HU. *Corneal dystrophies*. In: Hoyt C, Taylor D, eds. *Paediatric Ophthalmology and Strabismus*. 4th ed. Amsterdam: Elsevier Science; 2012: 323–328