

Licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen bei Dystrophia corneae maculosa*

J. HERRMANN und H. MEYTHALER

Augenklinik der Universität Erlangen-Nürnberg (Direktor: Prof. Dr. E. Schreck)

Eingegangen am 11. Dezember 1970

Light and Electron Microscopic Findings at Dystrophia corneae maculosa

Summary. Two characteristic cases of Dystrophia maculosa (Groenouw II) of the cornea gave us rise to light and electron microscopic examination. Histological the colour reaction of the variabilities gives information about the material combination. Variabilities of the ultrastructures indicate something about the pathogenesis of the disease.

Zusammenfassung. Zwei charakteristische Fälle von Dystrophia corneae maculosa (Typ Groenouw II) gaben Anlaß zu licht- und elektronenmikroskopischen Untersuchungen. Während histologisch das färberische Verhalten der Veränderungen über die stoffliche Zusammensetzung orientiert, ergeben sich aus Veränderungen der Ultrastruktur Hinweise auf die Pathogenese.

A. Einleitung

2 Patienten mit Dystrophia corneae maculosa (Groenouw II) boten Anlaß zu licht- und elektronenmikroskopischen Untersuchungen, über welche hiermit berichtet werden soll.

B. Eigene Beobachtungen

Pat. Josef H., 27 Jahre, K.-Bl.-Nr. 69/289.

Vorgeschichte. Nie augenkrank gewesen, immer gut gesehen. Vor 2 Jahren bemerkte die Ehefrau in beiden Augen weiße Flecken „vor der Pupille“. Vor 4 Monaten wurde erstmals jederseits eine Sehverschlechterung bemerkt. Der aufgesuchte Augenfacharzt überwies in unsere Klinik.

Familienanamnese. In der Familie keine Augen- und Erbkrankheiten bekannt. Die Mutter, 2 Schwestern, 1 Sohn und 3 Brüder seines Vaters konnten untersucht werden: Es fand sich bei keinem Probanden ein pathologischer Hornhautbefund.

Augenbefund am 13. 1. 69

Beide Augen werden frei geöffnet und nach allen Richtungen uneingeschränkt bewegt. Kein Augenzittern.

VRA: 5/25 Gl. b. n. und Nd X.

VLA: 2,5/50 Gl. b. n. und Nd XII.

* Herrn Prof. Dr. E. Schreck zum 60. Geburtstag gewidmet.

Mit freundlicher Unterstützung der Stiftung Volkswagenwerk.

Rechtes Auge. Geringe conjunctivale Injektion. Die Hornhaut erscheint normal gewölbt, ihr zentraler Bereich zeigt vorwiegend im Bezirk der Bowmanschen Membran weißgelbliche, girlandenartige Trübungsänder, die das Epithel leicht vorbuckeln. Peripher davon erkennt man feinere, punktförmige Trübungen, die auch in den tieferen Schichten liegen. In der Hornhautperipherie sind die Veränderungen weit weniger ausgeprägt. Oberflächlich finden sich zwischen den Trübungen feinste Pigmentierungen. Die mittleren und tieferen Augenabschnitte bieten einen altersentsprechend regelrechten Befund.

Linkes Auge. Läßt die gleichen Hornhautveränderungen erkennen wie das rechte.

Verlauf. Am 2. 12. 69 wurde in Narkose am linken Auge eine perforierende Keratoplastik vorgenommen. Der postoperative Heilverlauf zeigte keine Komplikationen, das Sehvermögen beträgt links s.c. 5/10.

Epikrise. Es handelt sich bei Herrn H. um eine Hornhautdegeneration vom Typ Groenouw II (Dystrophia corneae maculosa).

Lichtmikroskopische Untersuchung. Das entnommene Hornhautscheibchen wurde teils in 4% Formalin fixiert und in Paraffin eingebettet, teils gefrier-geschnitten. Folgende Färbungen kamen zur Anwendung: Hämatoxylin-Eosin, Azan nach Heidenhain, van Gieson, kolloidale Eisenfärbung, Goldner-Trichrom, Silberimprägnation nach Gömöri, Fett mit Sudan III, Trichromfärbung nach Masson.

Pat. Alfred W., 32 Jahre, K.-Bl.-Nr. 69/6412.

Vorgeschichte. Seit der Geburt jederseits Hornhauttrübungen, die sich aber erst in letzter Zeit optisch störend auswirkten. Sonst nie ernstlich krank.

Familienanamnese. Der Großvater väterlicherseits habe die gleiche Hornhaut-erkrankung gehabt.

Augenbefund am 21. 10. 69

Beide Augen werden frei geöffnet und nach allen Richtungen uneingeschränkt bewegt, es findet sich kein Nystagmus.

VRA: 5/25 — 1,0 c.cyl. — 2,0/0° = 5/20 und Nd IX.

VLA: 5/20p — 0,5 c.cyl. — 1,5/0° = idem und Nd IX.

Rechtes Auge. Die Bindehaut findet sich blaß und reizfrei. Die Hornhaut erscheint normal gewölbt. In den oberen Schichten und subepithelial sieht man feine weiß-graue, punktförmige, bis rundliche Trübungen, welche im Zentrum der Hornhaut dichter liegen und gegen ihre Peripherie abnehmen, Stähliche Linie. Die tieferen Augenabschnitte bieten keine krankhaften Veränderungen.

Linkes Auge. Völlig analoger Hornhautbefund wie das rechte Auge. Tonometrie nach Schiötz: Rechts 17,0 mm Hg, links 14,0 mm Hg, bei Applanation gleiche Werte.

Verlauf. Am 24. 10. 69 wurde am rechten Auge in Narkose eine perforierende Keratoplastik vorgenommen. Der postoperative Heilverlauf zeigte keinerlei Komplikationen, bei Entlassung Visus des operierten Auges 5/10.

Epikrise. Es handelt sich bei Pat. W. um eine Dystrophia corneae maculosa (Typ Groenouw II).

Lichtmikroskopische Untersuchung. Das bei der Hornhautüberpflanzung gewonnene Scheibchen wurde teils in 4% Formalin fixiert und in Paraffin eingebettet, teils gefrier-geschnitten, teils der elektronenmikroskopischen Bearbeitung zugeführt. Folgende Färbungen gelangten systematisch zur Anwendung: Hämatoxylin-Eosin, kolloidale Eisenfärbung, Azan nach Heidenhain, Trichromfärbung nach Goldner, PAS-Alzianblau, van Gieson, Versilberung nach Gömöri, Sudan-Fettfärbung und Kossa-Färbung auf Kalk, Trichromfärbung nach Masson.

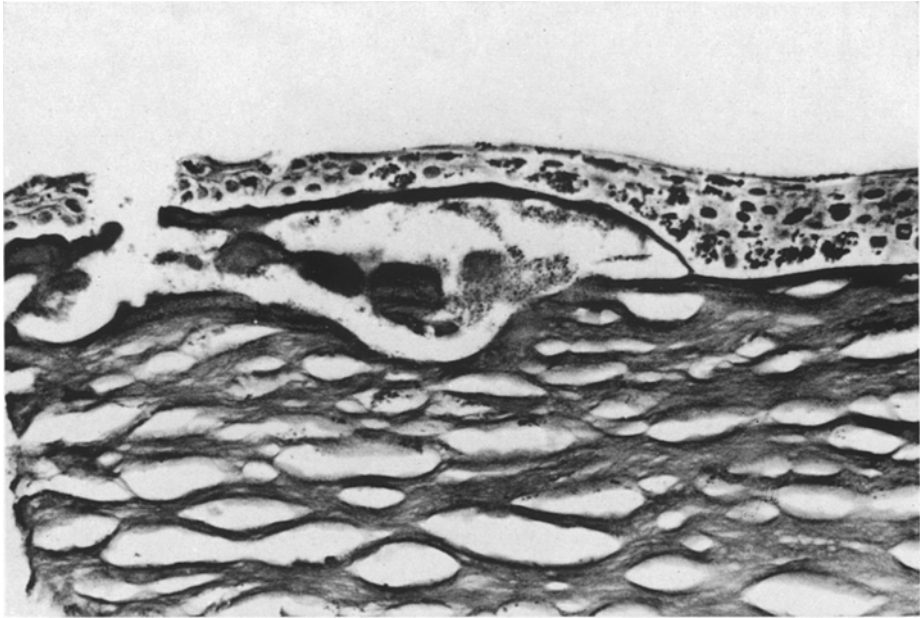


Abb. 1. Patient W. Mucoide Degeneration der oberflächlichen Hornhautlamellen, Ablagerung von granulärem Material (Gömöri)

Histologischer Befund

Das Epithel weist eine unterschiedliche Dicke auf. An einzelnen Stellen erscheint es bis auf eine einzige Zelllage verdünnt. Die epithelialen Zellen finden sich im wesentlichen unverändert; nur gelegentlich zeigen sie degenerative Veränderungen der Zellkerne in Form von Pyknose und hydropischer Schwellung. Die Basalmembran liegt dem Epithel überall an. Sie ist unterschiedlich verdickt, stellenweise etwas aufgesplittert.

Besonders auffällige Befunde zeigt die Bowmansche Membran. Über größere Abschnitte erscheint sie fragmentiert und vereinzelt in tiefere Hornhautbezirke abgedrängt. Die stärksten pathologischen Veränderungen bieten die oberflächlichsten Stromaanteile, schwächer aber auch der übrige Hornhautbereich. Die unmittelbar an die Membrana Bowmani anschließenden Hornhautlamellen lassen verschiedene Stadien der Auflösung erkennen, so daß ihr fibrillärer Charakter in diesem Bereich kaum mehr erkennbar ist. Letztlich sieht man nur noch amorphe Massen, die sich mit Hämatoxylin-Eosin blaß-rosa anfärben. Die Keratocyten weisen eine Schwellung des Zellkörpers mit pyknotischen Veränderungen des Zellkernes auf. In ihrem Cytoplasma haben sich Granulationen und Vacuolen ausgebildet. An den Stellen mucoider Degeneration fallen

umfangreiche Ansammlungen amorph-granulärer Massen auf, die sich mit Hämatoxylin-Eosin blaß-bläulich darstellen.

In den tieferen, klinisch scheinbar noch intakten Abschnitten der Hornhaut finden sich schmale Zonen granulärer Ablagerungen in den interlamellären Lücken. Bei der Massonschen Trichromfärbung werden stellenweise auch in den tieferen Hornhautlamellen umschriebene Aufhellungsbezirke als sog. Frühstadien erkennbar. Die Membrana Descemeti bietet Alterationen ähnlich einer Cornea guttata, das Endothel fein-granuläre Einlagerungen.

Mit PAS-Alzianblau und kolloidaler Eisenlösung erfolgt intensive Blaufärbung der granulär-amorphen Einlagerungen. Dies weist auf das Vorhandensein saurer Mucopolysaccharide hin. Bei der Massonschen Trichromfärbung unterbleibt eine Anfärbung dieser Ablagerungen. Fett und Kalk ließen sich nirgends nachweisen. Die Versilberung nach Gömöri erbrachte vereinzelt vermehrt argyrophile Fasern im Bereich der Membrana Bowmani.

C. Auswertung der eigenen Befunde

Das feingewebliche Bild der macularen Hornhautdystrophie (Groenouw II) zeichnet sich durch eine mucoide Degeneration der Hornhautlamellen (Jones und Zimmermann) aus, wobei der primäre pathologische Defekt in einer intracellulären Degeneration gesehen wird (Sornson). Seit den grundlegenden Arbeiten von Jones und Zimmermann gelingt es, die maculare Hornhautdystrophie histochemisch eindeutig von anderen Formen abzugrenzen: subepithelial, aber auch in den tieferen Schichten finden sich amorph-granuläre Ablagerungen, welche färberisch die Merkmale saurer Mucopolysaccharide bieten (Jones und Zimmermann, Blagojevic et al., Smith und Zimmermann, Teng, Morgan). Das gleiche färberische Verhalten zeigen auch die granulären Einlagerungen im Cytoplasma der Keratocyten sowie im Endothel. Die pathologischen Veränderungen sind am ausgeprägtesten in den oberflächlichen Stromanteilen. Die stellenweise Verlagerung der Bowmanschen Membran in tiefere Bezirke geht auf Lückenbildungen zurück, durch welche mucoides Material nach vorne drängt. Die Alterationen des Hornhautepithels sind insgesamt unspezifischer Natur, die Verdünnung des Epithels als Druckatrophie durch die subepithelialen Plaques zu deuten.

D. Elektronenmikroskopische Befunde

Material und Methode

Zur Untersuchung gelangten durch Rasiermesser abgetrennte kleinste Teile der durch Keratoplastik gewonnenen Hornhautscheibchen der Patienten Josef H. und Alfred W. Fixation in 2,5%iger gepufferter Glutaraldehydlösung (pH 7,3) für 30 min, anschließend Auswaschen in Saccharoselösung für 3mal 10 min, dann Nachfixieren mit 1%iger Osmiumtetroxydlösung für 3 Std. Entwässern über Aceton und Einbringen in Vestopal W. Die Ultradünnschnitte wurden für die Licht-

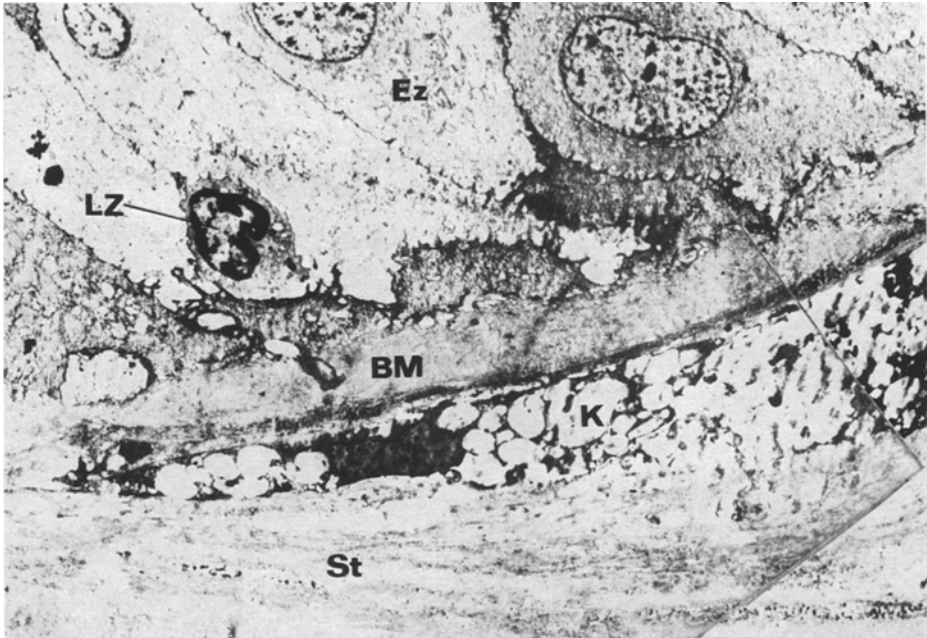


Abb. 2¹. Dystrophia corneae maculosa (Typ Groenouw II). Tiefe Epithelschichten und oberste Stromaanteile in einer Übersichtsaufnahme (Orig.-Vergr. 9600fach). Die Bowmansche Membran (*BM*) erscheint von unterschiedlicher Dicke, zeigt Neigung zur Aufsplitterung und findet sich durch Druck des vergrößerten, vacuolär degenerierten Keratocyten epithelwärts vorgewölbt. Das Epithel zeigt neben Langhansschen Zellen (*LZ*) normale Epithelzellen (*Ez*)

mikroskopie (Färbung modifiziert nach Richardson u. a., 1960) und Elektronenmikroskopie mit dem LKB-Ultramikrotom III hergestellt. Untersuchung des Materials im Zeiss-Elektronenmikroskop EM 9 A.

Die bereits lichtmikroskopisch erkennbaren Veränderungen der Keratocyten und des Hornhautstromas stellen sich elektronenoptisch viel deutlicher dar (Abb. 2).

1. Veränderungen der Keratocyten

a) Zellkern

Der Zellkern erscheint in frühen Degenerationsstadien durch Form und Umfang normal, später pyknotisch und zeigt dann durch Druck von Cytoplasmavacuolen entstandene Einbuchtungen. Das Chromatin erweist sich verdichtet und besonders in der Peripherie an der Innenseite der Kernmembran angereichert. Brüche der Kernmembran waren nicht nachweisbar (Abb. 3).

¹ Alle elektronenmikr. Abb. werden aus drucktechn. Gründen auf $\frac{4}{5}$ verkleinert wiedergegeben.

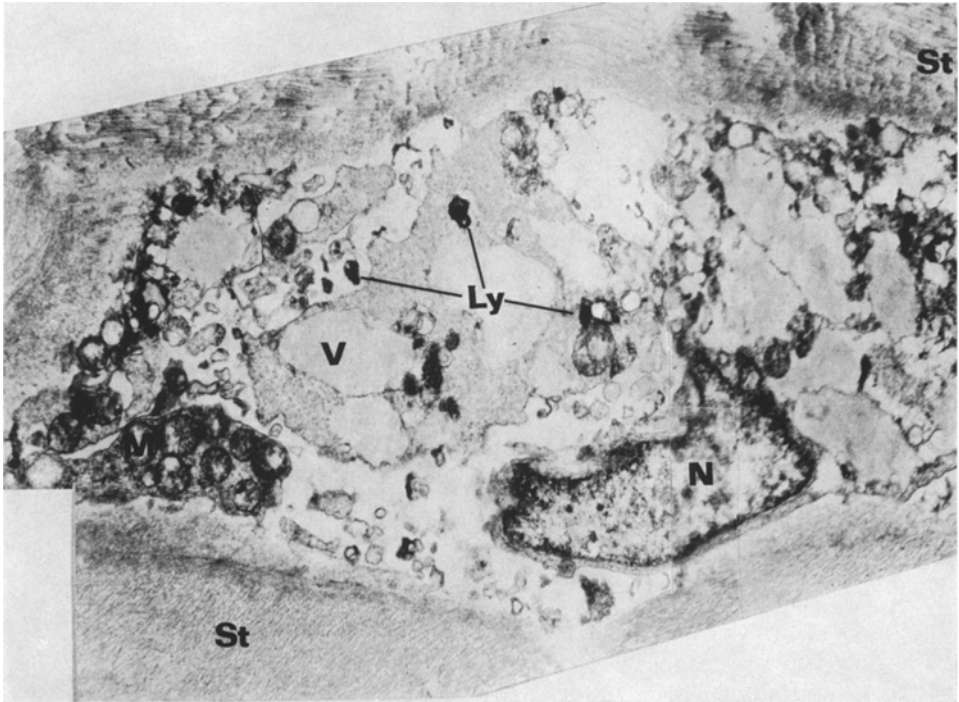


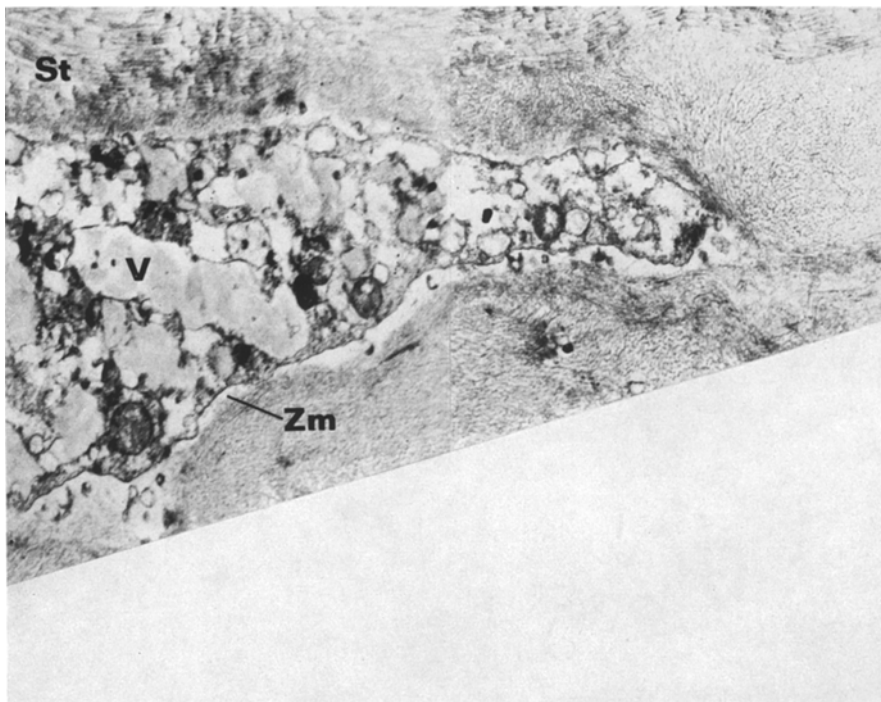
Abb. 3. Keratocyt im mittleren Degenerationsstadium bei Dystrophia corneae schmelzenden Vacuolen (V) verschiedener Größe und verschiedener Stadien ange- und angedeutete Einbuchtungen der Membran durch den Druck der Cytoplasma-

b) Zellplasma

Insgesamt erfahren die degenerierten Stromazellen eine erhebliche Größenzunahme, die näherhin durch Veränderungen des Cytoplasmas zustande kommt.

α) Endoplasmatisches Reticulum und Golgi-Apparat. In den frühen Stadien der Degeneration findet sich besonders das granuläre endoplasmatische Reticulum mehr oder weniger cysternenartig erweitert. Einzelne Vesicel treten auf (Abb. 4 und 5). Der Golgi-Apparat zeigt sehr schmale Lamellen, an deren Enden sich Mikrovesicel bilden (Abb. 4).

β) Vacuolen. In den Frühstadien ihrer Entwicklung zeigen die noch runden bis ovalen, durch eine meist ribosomenbesetzte Einzelmembran begrenzten, pathologischen Hohlräume einen homogenen, nicht elektronendichten Inhalt. Später treten in ihnen granula- oder fibrillenartige Gebilde auf (Abb. 5 a und b). In mittleren Phasen der Degeneration des Keratocyten findet sich das gesamte Cytoplasma von Vacuolen



maculosa (Orig.-Vergr. 19600fach). Zellplasma von teilweise miteinander verfüllt. Dadurch Zelle insgesamt vergrößert. Am Zellkern (*N*) beginnende Pyknose vacuolen. *M* Mitochondrien, *Ly* Lysosomen, *Zm* Zellmembran, *St* Stromafibrillen

verschiedener Größe angefüllt, die gelegentlich miteinander verschmelzen und die Zelle insgesamt vergrößern. Endoplasmatisches Reticulum ist dann höchstens noch in Resten erkennbar (Abb. 3).

γ) *Lysosomen*. Als besonders auffällige Erscheinungen haben die in mannigfaltiger Form vorhandenen Lysosomen zu gelten. Sie besitzen regelmäßig eine Grenzmembran, runde bis ovale Form, sind aber insgesamt wesentlich kleiner als die Vacuolen. Einige zeigen homogenen, nicht elektronendichten Inhalt, andere granulären. Einige von ihnen finden sich dicht angefüllt mit einer homogenen maximal elektronendichten Masse (sog. „dichte Körperchen“). Die Lysosomen können Ribosomen und Trümmer anderer Zellorganellen, z. B. solche von Mitochondrien enthalten. Teils begrenzt sie eine Einzelmembran, teils eine Doppelmembran. An anderen fällt eine myelinfigurenartige Wand auf (Abb. 3 und 5b). An den Lysosomen sind häufig Wandbrüche vorhanden, durch die sich der Inhalt in die Vacuolen zu ergießen erscheint (Abb. 6).

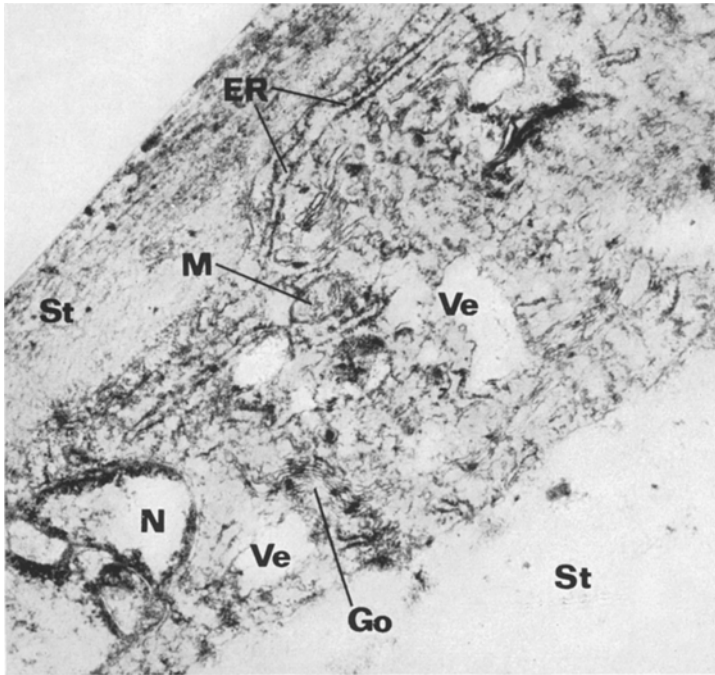


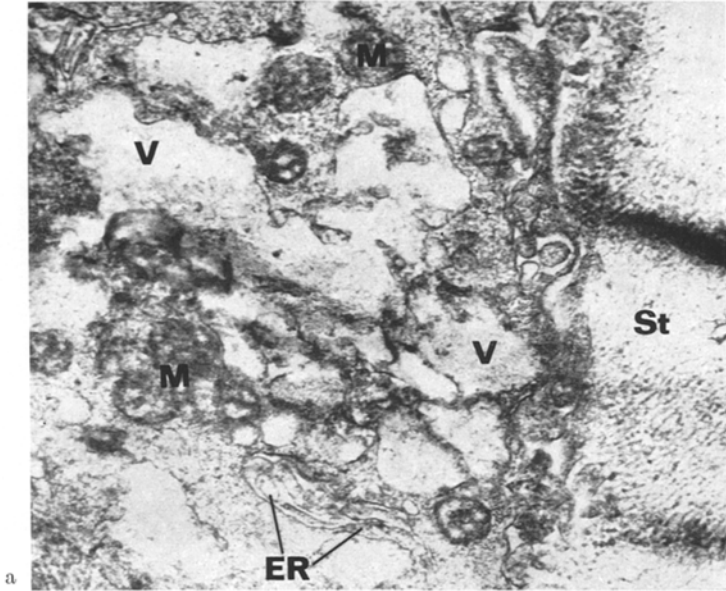
Abb. 4. Endoplasmatisches Reticulum eines Keratocyten mit beginnender Degeneration bei Dystrophia corneae maculosa (Orig.-Vergr. 67 200fach). Das granuläre endoplasmatische Reticulum (*ER*) beginnt sich cysternenartig zu erweitern. Einzelne kleine Vesicel treten auf (*Ve*). Die schmalen Lamellen des Golgi-Apparates (*Go*) bilden an ihren Enden Mikrovesicel. Zellkern (*N*) ohne Pyknosezeichen. *M* Mitochondrium, *St* Stroma

δ) *Zellwand*. Die Begrenzung der Zellen erscheint in Frühstadien der Degeneration intakt. Später finden sich an der Zellwand gehäuft Brüche, durch die sich der Inhalt von Vacuolen und Lysosomen zwischen die Stromafibrillen entleert. Zuletzt kann man nur noch Fragmente der Zellwand nachweisen. Das Endstadium zeichnet sich durch eine völlige Auflösung der Plasmabestandteile aus, der die Kernauflösung folgt (Abb. 7).

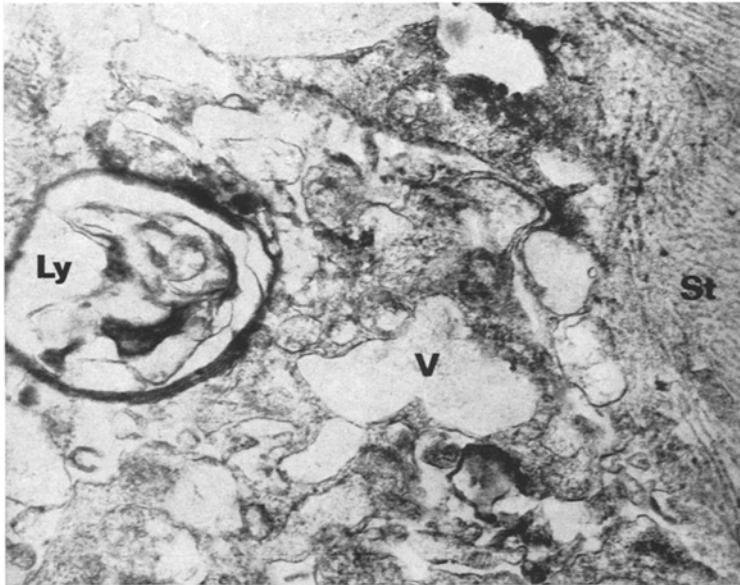
2. Veränderungen im Hornhautstroma

a) *Extracelluläre Vesicel*

Nach der weitgehenden Fragmentierung und Auflösung der Zellmembran treten zwischen den Stromafibrillen — teils in der Nähe der Keratocyten, teils ohne erkennbaren Zusammenhang mit diesen — einzelne oder gruppierte membranbegrenzte Vesicel auf, die wenig



a



b

Abb. 5a u. b. Zellplasma eines Keratocyten bei Dystrophia corneae maculosa im mittleren bis späten Degenerationsstadium (Orig.-Vergr. 67200fach). a Das endoplasmatische Reticulum (*ER*) ist nur noch in vereinzelt Resten erhalten. Die Vacuolen (*V*) zeigen granulären und angedeutet fibrillären Inhalt. b Großes Lysosom (*Ly*) mit zwei begrenzenden Doppelmembranen, das Reste anderer Zellorganellen enthält. *M* Mitochondrien, *St* Stromafibrillen

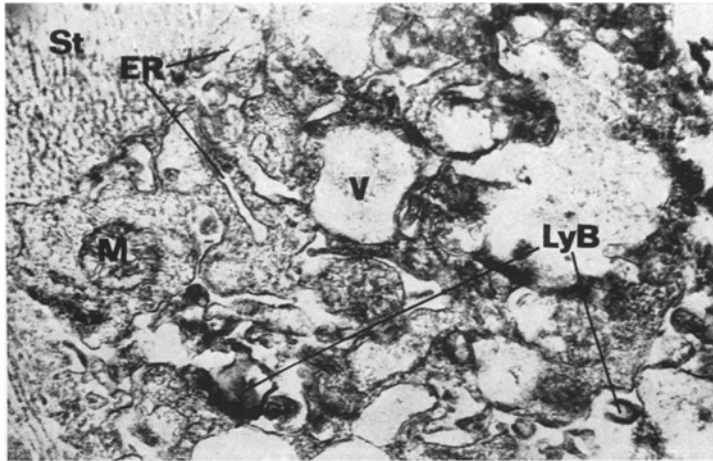


Abb. 6. Endoplasmatisches Reticulum eines Keratocyten im mittleren Degenerationsstadium bei Dystrophia corneae maculosa (Orig.-Vergr. 67200fach). Neben cysternenartig erweitertem endoplasmatischem Reticulum (*ER*) sind bereits größere Vacuolen (*V*) zu sehen. Einzelne Lysosomen zeigen Wandbrüche (*LyB*), wodurch sie in Verbindung mit den Vacuolen stehen. *St* Stroma, *M* Mitochondrium

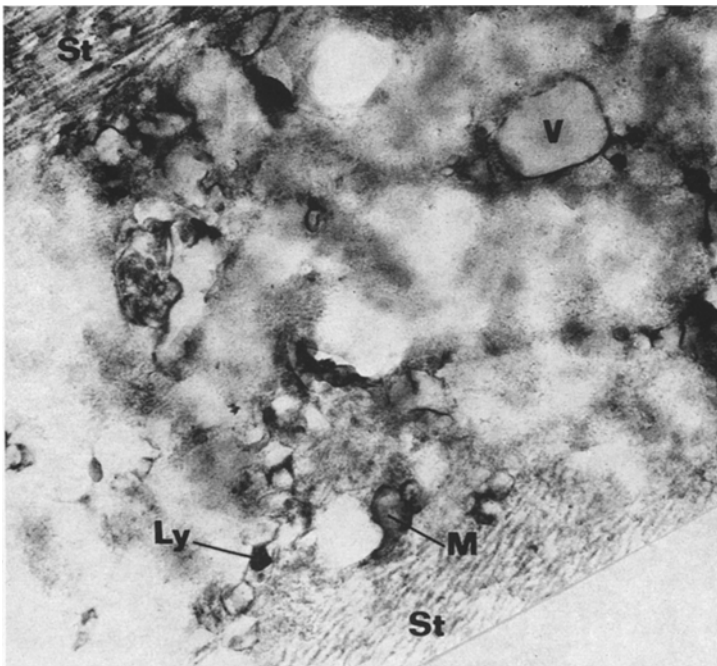


Abb. 7. Teil eines Keratocyten bei Dystrophia corneae maculosa im Endstadium (Auflösungsstadium) Orig.-Vergr. 67200fach. Die Zellmembran ist nicht mehr nachweisbar. In eine homogene bis granuläre Masse eingelagert finden sich Reste von Vacuolen (*V*), Mitochondrien (*M*), und Lysosomen (*Ly*), *St* Stromafibrillen

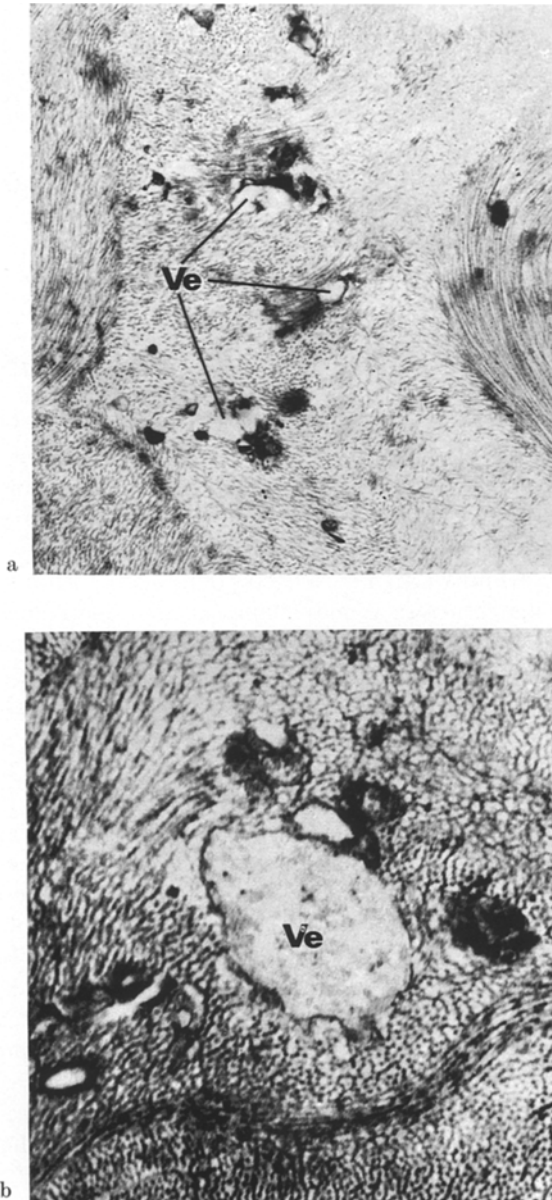


Abb. 8a u. b. Veränderungen im Hornhautstroma bei *Dystrophia corneae maculosa*. Orig.-Vergr.: a 19600fach, b 67200fach. a Extracelluläre Vesicel (Ve) mit begrenzender Einzelmembran liegen ohne erkennbaren Zusammenhang mit einem Keratocyten zwischen den Stromafibrillen. b In stärkerer Vergrößerung zeigen einige Vesicel (Ve) granulären Inhalt

elektronendichten homogenen, mitunter auch granulären Inhalt besitzen (Abb. 8a und b).

3. Beschaffenheit des Hornhautepithels und der Bowmanschen Membran

Das Epithel fand sich stellenweise, wie auch schon lichtmikroskopisch sichtbar, auf 1—2 Zellagen verdünnt. Die Zellen selbst jedoch erschienen unverändert. Die Langhansschen Zellen waren nachweisbar. Die Bowmansche Membran hatte unterschiedliche Dicke und neigte im Bereich degenerierter Keratocyten zur Aufsplitterung und Vorwölbung epithelwärts (Abb. 1 und 2).

E. Diskussion der eigenen Befunde im Vergleich mit der Literatur

Die auffallendste Veränderung der Ultrastruktur bei der macularen Hornhautdystrophie (Typ Groenouw II) zeigen die Keratocyten in Form einer starken Anhäufung von sauren Mucopolysacchariden in den nahezu das ganze Cytoplasma einnehmenden Vacuolen (Jones und Zimmermann; Klinthworth und Vogel). Bei anderen Hornhautdystrophien und bei der cornealen Wundheilung soll sich ein ähnliches Keratocytenbild bieten, so daß es bislang nicht möglich ist, anhand der Ultrastruktur allein die Art der Dystrophie zu bestimmen. Neuerdings wurden jedoch bei der granulären Hornhautdystrophie (Typ Groenouw I) kristalline Depots nachgewiesen (Tripathi und Garner), die in Übereinstimmung mit den histochemischen Untersuchungen von Jones und Zimmermann Proteine darstellen können.

Es stellt sich die Frage, ob es sich bei der Anhäufung von Mucopolysacchariden in den Keratocyten um eine Degenerationserscheinung oder um das Ergebnis sekretorischer Aktivität der Zelle handelt. Die cysternenartige Erweiterung des granulären endoplasmatischen Reticulums in den Frühstadien der Degeneration und der zumeist vorhandene Ribosomenbesatz der Vacuolenmembran weist auf eine synthetische Aktivität der Zelle hin (Offret et. al., Teng). Die Aktivität des Golgi-Systems spricht für eine Entstehung der Vacuolen durch Sekretionsvorgänge, welche auf die Synthese folgen. Erst in den Spätstadien der Degeneration schwellen die kleinen Lysosomen („dichte Körperchen“) an, wobei die sie begrenzende Membran rupturiert. Dadurch kann sich ihr Inhalt in die Vacuolen ergießen. Anschließend lösen sich letztere auf, wobei die begrenzende Membran schwindet. Dies könnte auf die Wirkung der aus den Lysosomen freigesetzten lytischen Enzyme (u. a. saure Hydrolasen) zurückgehen. Auch das Auftreten von Lysosomen mit doppelmembranbegrenzten Vacuolen, die Reste von Zellorganellen enthalten, ist als Degenerationszeichen zu werten. Ein Hinweis darauf, daß das Material

in den Vacuolen der Keratocyten durch Phagozytose zustande kam, läßt sich aus unseren Befunden nicht ableiten.

Die Ähnlichkeit mit den intracellulären Vacuolen und deren räumliche Nähe zu degenerierten Keratocyten spricht dafür, daß es sich bei den beobachteten extracellulären einzelmembranbegrenzten Vesiceln (Offret et al.) um Abstoßungs- und Zerfallsprodukte handelt.

Die von Offret et al. beschriebenen hyalinen Plaques zwischen den Stromafibrillen waren in unseren Präparaten nicht nachzuweisen. Hyaline Zonen zwischen den Fibrillen fanden sich nur im Bereich von Keratocyten im Zerfallsstadium und in der direkten Nachbarschaft extracellulärer Vesicel.

Die Keratocyten der normalen Hornhaut besitzen die Fähigkeit, Mucopolysaccharide zu synthetisieren. Man sieht dazu eine wichtige Möglichkeit für die Bildung von Corneafibrillen (Klinthworth und Vogel).

Bestimmende Einflüsse für das Zustandekommen einer macularen Hornhautdystrophie vom Typ Groenouw II bestehen in der gesteigerten Produktion von Mucopolysacchariden durch die Stromazellen und in der Aktivität der Mikrosomen mit lytischen Fermenten. Beide Vorgänge führen letztlich zur Auflösung des Keratocyten.

Nach den genetischen Untersuchungen von Blum und François und den histochemischen Studien von Jones und Zimmermann ergibt sich aus den hiermit dargelegten Befunden der Ultrastruktur ein weiterer Hinweis darauf, daß bei der macularen Hornhautdystrophie ein umschriebener Stoffwechseldefekt wirksam wird.

Literatur

- Blagojevic, M., Litricin, O., Dovic, V., Kodzig, J.: Keratoplastie dans la dystrophie cornéenne type Groenouw. *Arch. Ophtal. (Paris)* **29**, 699—706 (1969).
- Blum, J. D.: Relations entre les dégénérescences hérédofamiliales et les opacités congénitales de la cornée. *Ophthalmologica (Basel)* **109**, 123—136 (1945).
- Francois, J.: *Dystrophies cornéennes hérédo-familiales*, p. 114—156. Saint Louis: Mosby Co. Publ. 1968.
- *Dystrophies hérédo-familiales de la cornée*. *J. Génét. hum.* **1**, 17—51 (1952).
- Henkind, P., Jay, B.: Classical heredo-familial dystrophies of the cornea. *Brit. J. Ophthal.* **50**, 54—55 (1966).
- Jones, S. T., Zimmermann, L. E.: Macular dystrophie of the cornea (Groenouw type II). *Amer. J. Ophthal.* **47**, 1—16 (1959).
- *Histopathologic differentiation of granular, macular and lattice dystrophies of the cornea*. *Amer. J. Ophthal.* **51**, 394 (1961).
- Klinthworth, G. K., Vogel, F. S.: Macular corneal dystrophy. *Amer. J. Path.* **45**, 565—586 (1964).
- Morgan, G.: Macular dystrophie of the cornea. *Brit. J. Ophthal.* **50**, 57—67 (1966).
- Offret, G., Payrau, P., Pouliquen, Y., Faure, J. P., Bisson, J.: La structure fine de certaines dystrophies cornéennes. *Arch. Ophtal. (Paris)* **26**, 171—181 (1966).
- Pouliquen, Y., Coscas, G.: Une dystrophie cornéenne familiale. Étude clinique, histologie et ultrastructurale. *Arch. Ophtal. (Paris)* **29**, 537—550 (1969).

- Seitz, R., Goslar, H. G.: Beitrag zur Klinik, Morphologie und Histochemie der verschiedenen Formen von Hornhautdystrophie. *Klin. Mbl. Augenheilk.* **147**, 673—691 (1965).
- Smith, M. E., Zimmermann, L. E.: Amyloid in corneal dystrophies. *Arch. Ophthalm.* **79**, 407—412 (1968).
- Sornson, E. T.: Granular dystrophie of the cornea. An electronmicroscopic study. *Amer. J. Ophthalm.* **59**, 1001—1007 (1965).
- Teng, C. C.: Macular dystrophie of the cornea. *Amer. J. Ophthalm.* **62**, 436—454 (1966).
- Granular dystrophie of the cornea. *Amer. J. Ophthalm.* **63**, 772—791 (1967).
- Tripathi, R. C., Garner, A.: Corneal granular dystrophy. *Brit. J. Ophthalm.* **54**, 361—372 (1970).

Dr. H. Meythaler
Universitäts-Augenklinik
BRD-8520 Erlangen
Universitätsstraße 27
Deutschland