

Aus der Augenklinik der Medizinischen Akademie in Düsseldorf
(Direktor: Prof. Dr. E. CUSTODIS).

Beitrag zur Physiologie und Pathologie der Hornhaut*.

Von
HANS PAU.

Mit 7 Textabbildungen.

Schon LEBER erkannte, daß die Hornhautgrundsubstanz von außen durch das Epithel und von innen durch das Endothel vor Quellung geschützt wird. Nach Berieselung mit Wasser fand FISCHER am lebenden Kaninchenauge genau so wie bei Vorderkammerspülungen eine vorne beginnende Trübung und Quellung der Cornea, die beim Absetzen nach kürzerer Zeit wieder verschwand. KLEMENS stellte experimentell fest, daß die bei Berieselungsversuchen mit etwa doppeltisotonischen Lösungen auftretenden Trübungen größtenteils als rein mechanische Epithelschädigungen anzusehen sind.

Sowohl das Hornhautepithel als auch das -endothel bilden für Wasser und für Kristalloide einen erheblichen Diffusionswiderstand (WESSELY), der aber bei Hornhautquellung und Epithel- und Endothelläsion um ein bedeutendes herabgesetzt ist (FISCHER). Fein verteilte saure Farbstoffe werden von der Cornea durchgelassen, dagegen keine basischen. Diese auswählende Durchlässigkeit schwindet bei einer Epithelschädigung, bei gequollener und bei toter Hornhaut (FISCHER). COGAN nimmt an, daß die Hornhaut deswegen in einem durchsichtigen, nichtgequollenen Zustande verbleibt, weil die semipermeablen Membranen (Endothel und Epithel) von hypertonischen Flüssigkeiten (Kammerwasser, Tränen) benetzt werden, und daß die nicht von semipermeablen Membranen bedeckte Sklera bis zum physiologischen Maximum gequollen und daher undurchsichtig sei.

Im folgenden möchte ich nun zeigen, daß es im wesentlichen auf eine Schädigung der Stoffwechselbarriere der Hornhaut gegen das Kammerwasser, also eine Schädigung im Bereiche des Endothels zurückzuführen ist, wenn die normal aktiv erfolgende Elektrolyt-Flüssigkeitsverteilung in der Cornea nicht mehr aufrechterhalten werden kann. Es wird nämlich dabei infolge des kolloid-osmotischen Druckes der Hornhauteiweiße Flüssigkeit aufgenommen, so daß die Hornhaut quillt und inhomogener wird. Auch eine rein mechanische Läsion z. B. des Endothels (Glaskörper-, Iris-, Linsen-anlagerung, Fremdkörper usw.) führt bekanntlich zu einer gleichen „Dystrophie“: Eine

* Auszugsweise vorgetragen bei der 58. Tagung der Dtsch. Ophth. Ges. in Heidelberg am 1. 9. 53

stärkere Epithelschädigung, die meist toxischer oder mechanischer Natur zu sein pflegt, kann eine Störung auch der vorderen Stoffwechschelshranke hervorrufen, wobei dann die benetzende Flüssigkeit (Tränen) leichter in die Cornea eindringt und so deren Quellung verursacht. Durch Austrocknung, also Entfernung des Flüssigkeitsspiegels, kann hierbei die Hornhautquellung zum Teil unterbunden werden.

I. Ort der Flüssigkeitsaufnahme in die Cornea.

Zu den vorgenommenen Quellungsversuchen wurden wegen ihrer Größe und leichten Beschaffbarkeit jedesmal Rinderhornhäute benutzt (Tabelle 1).

Tabelle 1. *Gewichtszunahme isolierter Kalbs- und Rinderhornhäute in Ringelösung.*
Die angegebenen Linsengewichte weisen auf das Alter hin.

Nr.	Gewicht der Linse mg	Anfangsgewicht des isolierten Hornhautstückes mg	Gewichtszunahme in Prozent						
			nach						
			2 Std	5 Std	8 Std	11 Std	21 Std	24 Std	48 Std
1	900	205	33	53	83	93	104	112	178
2	905	230	35	56	70	79	100	120	166
3	945	190	37	58	74	95	114	138	185
4	1025	230	31	44	58	78	100	107	174
5	2130	540	20	41	49	62	82	93	136
6	2150	460	25	51	70	76	96	112	162
7	2190	470	22	41	58	68	90	102	143
8	2275	380	33	61	67	83	104	126	164
9	2380	560	22	41	52	63	88	102	127
10	2390	540	18	51	60	75	99	112	141

Diese Tabelle spiegelt die Stärke der Flüssigkeitsaufnahme von in Ringelösung eingetauchten isolierten Hornhäuten wider. Ein bestimmtes Verhältnis zwischen dem Alter der Tiere und der jeweiligen Quellungs-

Tabelle 2. *Gewichtszunahme gespaltener Rinderhornhäute in Ringelösung.*
a) Epithelseite, b) Endothelseite.

Nr.	Gewicht der Linse mg	Anfangsgewicht des isolierten Hornhautstückes mg	Gewichtszunahme in Prozent						
			nach						
			2 Std	5 Std	8 Std	11 Std	21 Std	24 Std	48 Std
1a	2460	260	73	127	154	188	246	246	313
1b		180	117	166	212	278	300	310	367
2a	2500	370	58	114	141	152	186	194	367
2b		130	131	138	200	231	238	262	270
3a	2700	400	73	110	127	132	165	168	247
3b		210	138	176	186	230	247	262	267
4a	2810	320	84	137	162	205	235	262	267
4b		190	137	212	230	237	248	274	269

größe konnten wir nicht feststellen. Die etwas beschleunigte Flüssigkeitsaufnahme der kleineren Hornhautstücke entspricht dem ungünstigeren Verhältnis zwischen normaler Oberfläche (Epithel, Endothel) und Schnittwundrand. Die Quellungen (Verdickung und Trübung) begannen nämlich stets an der Peripherie der Hornhäute und setzten sich dann allmählich nach zentral fort, ein Zeichen dafür, daß die Flüssigkeit durch die Schnittwunde stärker eindrang als durch die intakten physiologischen Begrenzungsflächen [Epithel (+ BOWMANSche Membran) und Endothel (+ DESZEMETSche Membran)]. Daß dem so ist, wird augenfällig, wenn

Tabelle 3. *Paarige Rinderhornhäute in feuchter Kammer auf 5 mm weiten, mit Ringerlösung gefüllten Gläschen liegend.*
a) mit Epithel, b) mit Endothel.

Nr.	Gewicht der Linse mg	Anfangsgewicht der Hornhaut mg	Gewichtszunahme in Prozent nach						
			2 Std	5 Std	8 Std	11 Std	21 Std	24 Std	48 Std
1a	2090	440	2	2	6	11	13	22	28
1b	2100	420	13	27	42	47	58	68	90
2a	2370	630	4	7	12	8	11	14	20
2b	2360	560	6	14	20	27	40	43	62
3a	2590	560	—	—2	3	7	10	23	26
3b	2570	510	11	23	35	37	49	52	71
4a	2820	560	—2	—3	—5	—1	2	4	6
4b	2800	500	2	10	14	14	30	32	43
5a	2250	450	—2	—6	—6	—5	—	5	12
5b	2180	420	1	23	33	45	66	72	98
6a	2500	640	—4	—9	—11	—7	—8	—4	—1
6b	2540	590	7	20	27	37	44	53	56

Anstatt der Gläschen wurden der Ringerlösung aufliegende Hartgummiplatten mit 5 mm weiten Löchern verwandt.

1a	950	210	2	2	2	2	7	10	26
1b	970	240	15	50	62	79	105	112	135
2a	1955	440	—1	3	—2	1	16	26	30
2b	2050	450	9	32	47	60	76	67	109
3a	2070	440	3	6	12	12	12	12	12
3b	2070	370	16	36	46	54	67	70	85
4a	2460	560	3	7	7	8	16	20	26
4b	2455	550	5	34	42	53	68	75	87
5a	2500	560	6	8	12	13	9	13	14
5b	2560	500	12	30	39	45	53	57	77
6a	2610	410	—	—2	1	4	9	10	10
6b	2590	510	17	36	42	47	55	59	75
7a	2640	505	1	5	5	5	4	10	4
7b	2620	485	10	33	44	50	61	65	73

man nach Spaltung der Cornea die beiden Hälften gesondert in die Lösung einbringt (Tabelle 2).

Aus Tabelle 2 geht hervor, daß das Gewicht jeder der beiden Hälften schon in den ersten Stunden nach Einbringen in die physiologische Lösung auf ein Mehrfaches von der gleichzeitig eingelegten ganzen (ungespaltene) Hornhaut (Tabelle 1) angestiegen ist.

Der nächste Versuch nun sollte Aufschluß geben über die Durchlässigkeit des (intakten) Epithels bzw. Endothels für eine physiologische Lösung. Paarige Hornhäute wurden, die eine mit der Vorder-, die andere mit der Rückseite so auf die Flüssigkeit gebracht, daß ihre Schnittländer mit dieser nicht in Berührung kamen (Tabelle 3).

Die Tabelle zeigt, daß die mit dem Epithel aufliegende Cornea in den ersten Stunden kaum etwas von der Flüssigkeit aufnahm bzw. durchließ, während die Flüssigkeitsaufnahme bei aufliegender Endothelseite sofort ziemlich stark einsetzte. Es wurden hier sogar fast die Werte der Tabelle 1 erreicht.

Wurde die Hornhaut erst nach 24 Std dem bis dahin in der feuchten Kammer aufbewahrten Bulbus entnommen (Tabelle 4), dann stellte sich selbst bei einer 24stündigen Benetzung ihres Epithels keine erkennbare Flüssigkeitsverschiebung ein, und bei einer Benetzung der Hornhaut-hinterfläche (des Endothels) betrug dann die Flüssigkeitszunahme weniger als die Hälfte derjenigen von gleich behandelten frischen Hornhäuten (Tabelle 3). Die gleichen Quellungsverhältnisse zeigten sich bei noch älteren (48 bis 72 Std post mortem entnommenen) Hornhäuten.

Wichtig erschien uns in diesem Zusammenhang die Frage, ob die verlangsamte Quellung bei diesen spät entnommenen Hornhäuten nun auf einer Veränderung von Epithel-Endothel, der BOWMAN-DESZEMET-

Tabelle 4. 24 Std nach dem Tode entnommene Rinderhornhaut.

a) mit Epithel der Ringerlösung aufliegend, b) mit Endothel der Ringerlösung aufliegend.

Nr.	Gewicht der Linse mg	Anfangsgewicht der Hornhaut mg	Gewichtszunahme in Prozent nach				
			2 Std	4 Std	10 Std	20 Std	24 Std
1a	2180	570	-2	-2	0	0	0
1b		580	7	10	19	31	36
2a	2240	630	-2	-2	-2	-2	-2
2b		630	5	10	19	30	35
3a	2250	600	-3	-5	-3	-2	-2
3b		600	7	8	18	30	35
4a	2400	700	-1	-1	0	0	0
4b		750	7	9	17	28	32
5a	2420	630	0	-2	0	+2	+2
5b		640	8	11	19	28	33

schen Membran oder des Parenchyms beruhe. Es zeigte sich, daß eine geringere Quellung der älteren Hornhäute nur bei intaktem Epithel-Endothel zur Beobachtung kam. Bei abradiertem Epithel-Endothel sowie bei Hornhautspaltung waren die Quellungswerte der 24 und mehr Stunden alten und der frischen Corneae sozusagen gleich (kleine Gewichtsunterschiede fielen in den Rahmen der Fehlergrenze).

Es seien hier noch die Befunde von FISCHER erwähnt, der unter anderem die Hornhäute mit verschiedenen Elektrolyten (Na_2SO_4 , MgSO_4 usw.) vorbehandelte (berieselte), worauf dann nach einer erneuten Berieselung erst später eine Trübung erfolgte, was F. auf eine Erhöhung der Schutzwirkung des Epithels oder aber auf dessen geringere Quellbarkeit zurückführt. Für die zweite Annahme sprechen unsere obigen Quellungsversuche an älteren, das heißt 24 Std post mortem den Rinder-Augen entnommenen Corneae. Vielleicht auch haben das Epithel und Endothel sowohl auf Grund der Salzdenaturierung als auch, wie in unseren Fällen, infolge einer postmortalen Denaturierung ihrer Eiweiße an Durchlässigkeit eingebüßt. Die beobachtete Verlangsamung der Quellung älterer (über 24 Std) Hornhäute läßt es als diskutabel erscheinen, bei Hornhautübertragungen das Transplantat zur Vermeidung einer zu schnellen Anfangsquellung nicht wie bisher möglichst frühzeitig, sondern erst 24 Std post mortem zu entnehmen.

Tabelle 5 spiegelt nun die Quellung (Flüssigkeitsaufnahme) der Cornea bei abradiertem Epithel und Endothel wider.

Tabelle 5. *Paarige Rinderhornhäute der Ringerlösung aufliegend.*

a) mit Vorderseite bei abgeschabtem Endothel, b) mit Rückseite bei abgeschabtem Endothel.

Nr.	Gewicht der Linse mg	Anfangsgewicht der Hornhaut mg	Gewichtszunahme in Prozent nach						
			2 Std	5 Std	8 Std	11 Std	21 Std	24 Std	48 Std
1a	2040	470	21	53	56	67	81	95	102
1b	2080	520	23	31	52	63	76	84	85
2a	2130	420	21	40	51	63	78	88	98
2b	2150	400	31	50	61	71	88	98	105
3a	2200	380	14	29	45	60	83	93	103
3b	2190	440	29	42	54	64	77	84	89
4a	2270	420	27	43	57	71	85	96	115
4b	2330	500	29	46	58	68	82	92	106
5a	2430	430	28	50	67	76	90	108	114
5b	2480	520	25	38	49	63	74	83	95
6a	2580	595	28	44	58	69	82	89	108
6b	2610	500	27	46	64	73	90	99	111
7a	2700	505	13	41	60	75	95	104	118
7b	2690	600	14	33	49	59	71	79	98

Nach Entfernung von Epithel und Endothel ist der Unterschied im Durchlässigkeitsgrad bei Vorder- und Rückseite der Hornhaut weitgehend aufgehoben. Die großen Unterschiede in Quellungsgeschwindigkeit und -ausmaß dürften hierbei auf der von Fall zu Fall recht verschiedenen Schädigung der Hornhautoberfläche beruhen. Die Aufnahme der Flüssigkeit erfolgt bei diesen Versuchen in beiden Fällen erheblich schneller als durch das intakte Endothel und erst recht Epithel (vgl. Tabelle 3); doch geht sie immer bei weitem noch nicht so stürmisch und in einem solchen Ausmaß vor sich, wie das bei der gespaltenen Cornea (Tabelle 2), wobei das Parenchym vollkommen frei liegt, der Fall ist. Es bewirken danach auch die BOWMANSche und die DESZEMETSche Membran noch eine gewisse „Abdichtung“ der Hornhaut.

II. Ursache der Flüssigkeitsaufnahme in die Hornhaut.

Gehindert am Eindringen oder doch stark gehemmt wird, wie bereits gesagt, die experimentell zugefügte Flüssigkeit im wesentlichen durch das intakte Epithel und Endothel.

Tabelle 6. In die Vorderkammern frisch enucleierter paariger Rinderaugen wurden injiziert: a) 1 cm³ Ringerlösung, b) 1 cm³ Ringerlösung und 40% Urethan. (Entsprechend einer Urethanendkonzentration im Kammerwasser von etwa 10%.) Nach 24 Std Entnahme eines gleichgroßen Hornhautmeniskus aus beiden Kontrollaugen.

Gewicht von a) nach 24 Std	Stärkere Gewichtszunahme von b) %
360	25
410	31
420	21
500	19
540	29

Welche Kräfte aber sind bei dieser Schutzfunktion im Spiele? Der Antwort auf diese Frage suchten wir mit Hilfe von Urethan näherzukommen. Um eine — nur zu leicht eintretende — Läsion des Endothels auszuschalten, injizierten wir in die Vorderkammer des einen Rinderauges 1 cm³ einer mit 40% Urethan versetzten Ringerlösung, es entspricht das einer Endkonzentration von etwa 10%, und als Kontrolle in die Vorderkammer des Paarlings 1 cm³ reine Ringerlösung. Nach 24 Std erfolgte dann die Entnahme eines gleichgroßen Diskus aus den beiden Corneae.

Die mit Urethan behandelten Präparate waren hierbei nicht nur stärker getrübt, sondern auch, wie die Tabelle zeigt, bedeutend stärker gequollen als die Kontrollen. An isolierten Hornhäuten trat, wenn auch wegen der kaum zu vermeidenden Endothelschädigung nicht so deutlich, die quellungsfördernde Wirkung des Urethans auch bei Endothelbenetzung dann in Erscheinung, wenn eine etwa doppelt isotonische NaCl-Lösung (1,6%) verwandt wurde. (Die kolloid-osmotisch bedingte Anschwellung ist dabei entsprechend dem zunächst bestehenden osmotischen Druckgefälle, Cornea < Testflüssigkeit, wesentlich geringer als bei der isotonischen Lösung; aber schon nach etwa 10 Std sind die

Flüssigkeitsaufnahmen aus beiden Lösungen infolge der Durchlässigkeit für NaCl etwa gleich). Wurde die doppelt isotonische NaCl-Lösung mit 10% Urethan versetzt, dann war die Hornhautquellung in den ersten Stunden (bei noch besserem Stoffwechsel) über doppelt so stark als das bei fehlendem Urethanzusatz der Fall war (Tabelle 7). Auch die Trübung der Hornhäute war beim Urethan wieder eine erheblich stärkere.

Tabelle 7. Paarige Rinderhornhäute mit Endothel auf: a) 1,6% NaCl + 10% Äthylurethan, b) 1,6% NaCl.

Nr.	Gewicht der Linse mg	Anfangsgewicht der Hornhaut mg	Gewichtszunahme in Prozent nach					
			2 Std	4 Std	6 Std	8 Std	20 Std	24 Std
1a	1990	510	6	15	26	33	56	65
1b	1990	510	0	13	21	27	51	61
2a	2100	430	14	26	41	47	75	83
2b	2100	440	6	20	29	37	69	80
3a	2270	430	14	27	38	47	83	90
3b	2250	420	10	24	39	47	76	84
4a	2300	530	13	26	39	48	77	87
4b	2320	600	5	16	26	33	65	73
5a	2390	510	14	31	41	49	84	91
5b	2390	540	7	24	36	44	72	81
6a	2600	680	11	22	34	41	74	79
6b	2620	670	3	13	22	30	51	58

Aus dieser Versuchsreihe ergibt sich also, daß bei einem 10%igen Urethanzusatz zur Testflüssigkeit Trübung und Quellung der Cornea erheblich stärker sind als ohne diesen Zusatz.

Zu einer zunehmend stärkeren Quellung und Trübung der Hornhaut kommt es nun etwa 36—48 Std nach dem Tode, also nach dem Sistieren des Stoffwechsels im intakten in der feuchten Kammer aufbewahrten Bulbus, auch ohne jeden Zusatz von Pharmaka. Gleichzeitig flacht sich dann die Vorderkammer fortschreitend bis zur vollkommenen Aufhebung ab, was einer Aufnahme des Kammerwassers in die Cornea (und Linse) entspricht. Bei Versuchen am Erythrocyten konnte RUMMEL nachweisen, daß der hämolytische Effekt von Urethan nicht auf irgendeiner unspezifischen Denaturierung von Membraneiweißen beruht, sondern auf eine Hemmung des Energiestoffwechsels zurückgeführt werden kann. Auch bei der physiologischen „Linsenmembran“, unter der ich die Kapsel mit dem Stoffwechsel von Epithel und oberflächlichem Parenchym verstehe [Klin. Mbl. f. Augenheilk. 124, 1 (1954)], konnten wir (PAV) und RUMMEL) es sehr wahrscheinlich machen, daß auch hier die stärkere Quellung der Linse bei Urethanzugabe dadurch zustande kommt, daß

der Energiestoffwechsel gehemmt wird*. Bei obigen Versuchen an der Hornhaut dürften, wie bei denen an Erythrocyt und Linse, ebenfalls chemische Prozesse, die normaler-(physiologischer-)weise das Elektrolyt-Flüssigkeitsgleichgewicht in der Cornea aufrechterhalten, durch das Urethan gelähmt werden. Es liegt daher die Annahme nahe, daß ein wesentlicher Faktor für die normale Verteilung der Flüssigkeit (und der Elektrolyte) und damit für das Klarbleiben der Hornhaut in dem intakten Stoffwechsel von — es ist noch darauf zurückzukommen — Epithel (+ BOWMANSche Membran) und Endothel (+ DESZEMETSche Membran) gesehen werden muß. Bei einer Schädigung dieses Stoffwechsels kommt es zur Durchlässigkeitssteigerung für Flüssigkeit (und Elektrolyte) und damit zu einer kolloid-osmotischen Flüssigkeitsaufnahme durch die Hornhauteiweiße. Die normale Flüssigkeits- (+ Elektrolyt-)verteilung ist somit im wesentlichen als eine aktive Leistung der vorderen und hinteren Stoffwechselbarriere der Cornea anzusehen.

III. Der kolloid-osmotische Druck der Hornhauteiweiße.

Wenn die Hornhautquellung eine Folge des kolloid-osmotischen Druckgefälles zwischen Hornhauteiweißen und umgebender Flüssigkeit (Kammerwasser, Tränenflüssigkeit, Ringerlösung usw.) sein soll, dann müßte man dieser Quellung durch schlechter permeierende Anelektrolyte (Zucker, Kollidon usw.) auch entgegenwirken können. Bei der Wahl eines dafür geeigneten Verfahrens griff ich auf den von uns (PAU und RUMMEL) bei ähnlichen Untersuchungen an der Linse schon verwandten WILBRANDSchen „Kompensationstest“ zurück. Die Testflüssigkeiten waren einmal eine doppelt isotonische NaCl-Lösung (+ 10% Urethan) und daneben eine doppelt isotonische Lösung aus 0,8% NaCl + 10,4% Dextrose (+ 10% Urethan). Der Urethanzusatz erfolgte, um die hier eventuell störenden Stoffwechselforgänge auszuschalten. Auch bei der Hornhaut trat der quellungshemmende Einfluß des Traubenzuckers deutlich in Erscheinung (Tabelle 8).

Eine höhere Dextrosekonzentration (beispielsweise von 40%) ruft auch bei der Cornea post mortem einen erheblichen Flüssigkeitsentzug hervor, wie ein solcher ja auch durch zuckerhaltige Flüssigkeiten und Salben therapeutisch beim lebenden Auge bewirkt wird.

Es erschien mir nicht uninteressant, einmal die Höhe des kolloid-osmotischen Druckgefälles zwischen den Hornhauteiweißen und der umgebenden Flüssigkeit zu bestimmen. Als besonders geeignet hierfür erwies sich das Kollidon 90 (Bayer) mit seinem Molekulargewichtsmittelwert von etwa 500 000 bei einer Streugrenze von 90 000—1 500 000, dessen kolloid-osmotische Druckkurve (Druckhöhe: Konzentrationsgrad) ich

* Auch das formazanentwickelnde Fermentsystem — nicht das Cytochrom-Cytochromoxydasesystem — wurde von best. Stoffwechsellinhibitoren wie Urethan, Monojodessigsäure, Dinitrophenol gehemmt. Umgekehrt verhält es sich mit KCN.

Tabelle 8. *Paarige Rinderhornhäute mit Endothel auf: a) 1,6% NaCl + 10% Äthylurethan, b) 0,8% NaCl + 10% Äthylurethan + 10,4% Saccharose.*

Nr.	Gewicht der Linse mg	Anfangsgewicht der Hornhaut mg	Gewichtszunahme in Prozent					
			nach					
			2 Std	4 Std	6 Std	8 Std	20 Std	24 Std
1 a	1950	460	10	20	35	42	74	78
1 b	1970	500	4	17	27	33	60	71
2 a	2120	490	12	27	37	45	76	86
2 b	2100	490	8	18	27	32	53	67
3 a	2320	500	10	23	35	42	74	78
3 b	2310	450	4	18	29	33	64	72
4 a	2500	670	3	10	21	24	45	48
4 b	2510	600	0	3	10	13	28	34
5 a	2630	660	9	18	32	38	64	70
5 b	2700	650	3	14	22	28	48	60
6 a	2860	640	6	11	22	27	48	52
6 b	2890	660	3	6	11	14	30	38

bereits früher [Graefes Arch. 152, 539 (1952)] aufzeigte. Wie bei den Linsenversuchen setzte ich auch jetzt zur Ringerlösung so lange Kollidon 90 hinzu, bis die eingebrachten Hornhäute keine wesentliche Flüssigkeitsverschiebung mehr aufwiesen, d. h., bis ein (osmotisches und) kolloid-osmotisches Gleichgewicht zwischen (Ringerlösung +) Kollidon 90 und Hornhaut bestand. (Tabellen 9—11.)

Tabelle 9. *Gewichtsänderung von Rinderhorn- und Rinderlederhäuten in Ringerlösung + 2% Kollidon 90.*
a) Hornhaut; b) Lederhaut.

Nr.	Gewicht der Linse mg	Gewicht der Horn- bzw. Lederhaut		Gewichtszunahme in Prozent			
		frisch entnommen mg	nach Eintauchen in die Testlösung mg	nach			
				3 Std	8 Std	24 Std	48 Std
1 a	2120	360	400	0	+ 20	+ 43	+ 60
1 b		380	500	+ 6	+ 10	+ 26	+ 22
2 a	2140	490	520	0	+ 15	+ 48	+ 62
2 b		520	630	+ 6	+ 10	+ 21	+ 25
3 a	2520	730	780	- 4	+ 18	+ 40	+ 56
3 b		720	820	+ 9	+ 17	+ 26	+ 23
4 a	2540	530	570	+ 2	+ 40	+ 65	+ 90
4 b		510	620	+ 11	+ 21	+ 32	+ 44
5 a	2020	400	450	0	+ 25	+ 53	+ 69
5 b		260	360	+ 14	+ 31	+ 19	+ 19
6 a	910	220	250	- 8	+ 16	+ 48	+ 64
6 b		400	490	+ 12	+ 29	+ 39	+ 31

Tabelle 10. *Gewichtsänderung von Rinderhorn- und Rinderlederhäuten in Ringerlösung + 4% Kollidon 90.*
a) Hornhaut, b) Lederhaut.

Nr.	Gewicht der Linse mg	Gewicht der Horn- bzw. Lederhaut		Gewichtsänderung in Prozent nach			
		frisch entnommen mg	nach Eintauchen in die Testlösung mg	3 Std	8 Std	24 Std	48 Std
1a	1750	470	510	-10	+14	+24	+24
1b		420	550	+13	+20	+24	+24
2a	1800	430	480	-6	+19	+25	+25
2b		600	720	-3	+7	+11	+10
3a	2440	600	640	-8	+17	+31	+30
3b		350	430	+5	+14	+21	+21
4a	2550	590	650	-3	+11	+25	+32
4b		450	560	+5	+21	+21	+25
5a	2540	550	600	-5	+5	+20	+27
5b		470	570	+4	+9	+13	+14
6a	920	250	290	-7	+3	+10	+21
6b		260	310	+13	+17	+17	+22

Tabelle 11. *Gewichtsänderung von Rinderhorn- und Rinderlederhäuten in Ringerlösung + 6% Kollidon 90.*
a) Hornhaut, b) Lederhaut.

Nr.	Gewicht der Linse mg	Gewicht der Horn- bzw. Lederhaut		Gewichtsveränderung in Prozent nach			
		frisch entnommen mg	nach Eintauchen in die Testlösung mg	3 Std	8 Std	24 Std	48 Std
1a	2300	570	680	-16	+3	+3	+2
1b		410	570	-9	-5	-5	-6
2a	2100	490	600	-15	+2	+2	-2
2b		370	530	-4	-2	+4	+4
3a	2610	540	650	-20	0	+2	+2
3b		390	550	-7	-5	-4	-4
4a	2010	420	510	-18	+4	+2	+2
4b		350	510	-18	-10	-13	-14
5a	2020	470	560	-25	-2	-3	-2
5b		370	520	-17	-6	-10	-12
6a	920	250	290	-17	0	-6	-5
6b		330	460	-13	-9	-5	-8

Aus den Tabellen geht hervor, daß ein Gleichgewicht des Systems bei etwa 6% Kollidon 90 besteht, d. h., daß das kolloid-osmotische Druckgefälle der Hornhauteiweiße gegen die umgebende Flüssigkeit etwa

1000 mm H₂O beträgt, was weitgehend dem Wert entspricht, der auch bei der Testung der Linseneiweiße (vom Kalb) gefunden wurde.

Es sei in diesem Zusammenhange noch kurz auf das Verhalten der Lederhaut eingegangen. Schon nach VIRCHOW beruht der Unterschied zwischen der Hornhaut- und Sklerafaser in ihrer unterschiedlichen Quellbarkeit. Die Sklera ist nach FISCHER unter physiologischen Bedingungen undurchsichtig, weil sie ein anderes Gel ist als die Hornhaut. Der Unterschied in der Quellbarkeit von Hornhaut und Sklera soll dabei nur ein quantitativer sein.

Mit Hilfe des „Kompensationstestes“ konnte ich nun zeigen (Tabellen 9—11), daß die Lederhauteiweiße ebenfalls ein fast gleiches Druck-

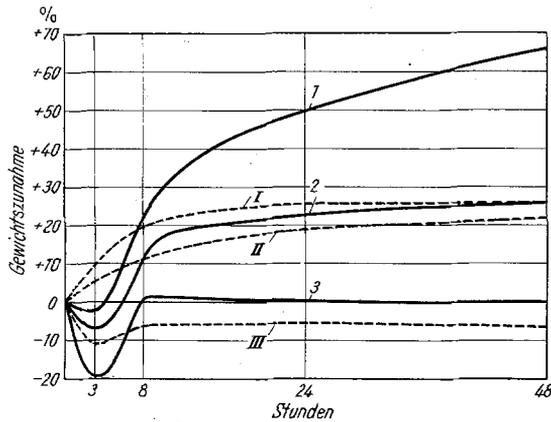


Abb. 1. Kompensationstest von Cornea und Sklera. — Hornhautquellungen in 1. Ringerlösung + Kollidon 90, 2. Ringerlösung + 4 % Kollidon 90, 3. Ringerlösung + 6 % Kollidon 90. — — Lederhautquellung, in I Ringerlösung + 2 % Kollidon 90, II Ringerlösung + 4 % Kollidon 90, III Ringerlösung + 6 % Kollidon 90.

gefälle gegen die Augenflüssigkeiten aufzeigen, wie es für Linsen- und Corneaeiweiße nachgewiesen wurde. Allerdings reagiert bei diesen Versuchen, zeitlich gesehen, die Cornea etwas anders als die Sklera; während jene bei 2% Kollidon auch nach 48 Std noch quillt, nimmt die Lederhaut bei gleicher Konzentration nur etwa 24 Std lang an Gewicht zu, auch bei einer 4%igen Kollidonkonzentration quillt die Cornea noch wesentlich länger als die Lederhaut; erst bei einer Konzentration von 6% behielten beide ihr Gewicht weitgehend bei.

Die graphische Darstellung (Abb. 1) macht ersichtlich, daß die Hornhaut in isotonischer Ringerlösung mit Kollidonzusatz stets zunächst an Gewicht abnimmt, dann aber verhältnismäßig stark quillt und bei einem Zusatz von 6% Kollidon 90 das Ausgangsgewicht wieder etwa erreicht. Wie ist diese anfängliche Gewichtsabnahme nun zu erklären? Die intakte lebende Hornhaut bleibt in ihrer isotonischen Umgebung (Kammerwasser, Tränen) klar und quillt nicht, was auf der Wirkung des Stoffwechsels im Epithel- und Endothelbereiche beruhen dürfte. Bei der

isolierten Cornea gesellt sich in unserer Lösung zu der anfänglichen Isotonie noch die Kollidonwirkung, also das kolloid-osmotische Druckgefälle, hinzu, weswegen die Hornhaut dann zunächst Flüssigkeit abgibt und an Gewicht verliert; allerdings wird dieser Verlust durch das sofortige Einströmen von Lösungsflüssigkeit an den Wundrändern in einem gewissen Umfang abgeschwächt. Mit dem allmählich sistierenden aktiven Elektrolyt-Flüssigkeitstransport durch die Grenzflächen (Stoffwechsel im Epithel- und Endothelbereiche), d. h. mit der zunehmenden passiven Durchlässigkeit für Elektrolyte und Flüssigkeit, kann sich dann das kolloid-osmotische Druckgefälle zwischen Hornhautepithel und Umgebung auswirken, und die Hornhaut quillt. Anders bei der Lederhaut; da ihr die aktiv auswählenden (Stoffwechsel-) Grenzmembranen fehlen, quillt sie sofort. Trotz des fast gleichhohen kolloid-osmotischen Druckes bei Cornea und Sklera muß bei dieser, da ihr Quellungsgrad von vornherein größer ist als der der Hornhaut, die — zunächst rasche — Flüssigkeitsaufnahme ihre Höchstgrenze schneller erreichen, also eher beendet sein. Der bei der Sklera in vivo bestehende höhere Quellungsgrad dürfte auch nach unserer Meinung ebenfalls auf dem weitgehenden Fehlen des Stoffwechselschutzes beruhen, der bei der Hornhaut in Gestalt des Epithels und Endothels vorliegt. So erklärt sich wohl auch zum Teil sowohl der Beginn der weißen Lederhaut gerade dort, wo das Epithel von ihr abrückt, als auch die Tatsache, daß umgekehrt innen die durchsichtige Hornhaut weitergeht, nämlich so weit, wie ihr das Endothel anliegt.

IV. Bedeutung des Stoffwechsels und der Fermentlokalisation für die Hornhaut.

In der Cornea geht sowohl eine Gewebsatmung als eine Glykolyse vor sich. Während das isolierte Parenchym keinen, wenigstens keinen mit der WARBURGSchen Methode nachweisbaren Gaswechsel aufweist, findet sich ein wesentlicher Stoffwechsel im Epithel und ein besonders lebhafter im Endothel (ORZALESI). Auf Grund von Permeabilitätsversuchen mit radioaktivem Na kam MAURICE zu dem Schluß, daß durch die Grenzmembranen (Endothel und Epithel) ein aktiver Transport von Substanzen erforderlich ist. Bei der Hornhautatmung sind Dehydrogenasen und cytochrome Systeme vorhanden (HERRMANN, MOSES und FRIEDENWALD, ROBBIE, LEINFELDER und DUANE). Die Indophenoloxydase wurde im Epithel (OGIHARA, SCHALL) und Endothel (SCHALL) positiv gefunden. In den Zellen der Hornhaut (dem Epithel und zum Teil auch dem Endothel und den Parenchymzellen) finden sich ferner Phosphatasen (SÜLLMANN, SÜLLMANN und PAYOT, FRIEDENWALD und CROWELL). MEYER stellte in der Kaninchenhornhaut Hyaluronidase sowie Sulfatase fest, während BECKER und FRIEDENWALD in der Rattencornea Glucuronidase nachweisen konnten. Gegen die Notwendigkeit des Luftsauer-

stoffs für das Klarbleiben der Hornhäute spricht die Beobachtung, daß die Cornea trachealbeatmeter Tiere (Ratten) auch in 100% Stickstoff klar und durchsichtig bleiben (BAKKER). Werden experimentell unentbehrliche Aminosäuren (Phenylalanin, Isoleucin, Leucin, Arginin, Histidin, Threonin, Valin) aus der Nahrung weggelassen, also schwere Stoffwechselschädigungen erzeugt, dann kommt es über eine Gefäßinjektion der Bindehaut und eine sich daran anschließende diffuse Trübung und Verdickung der Cornea zu einem Einwachsen von Capillarsprossen, bis eventuell die ganze Hornhaut vascularisiert ist (SYDENSTRICKER, KNOWLTON HALL, BOWLES und SCHMIDT). Auch bei Vitamin B₂-Mangel tritt unter Umständen neben einer Glossitis eine interstitielle Keratitis mit Vascularisation auf [Brit. Med. J. 4142, 857 (1940)]; das gleiche Bild kann nach einer Reihe von Autoren durch Riboflavinmangel hervorgerufen werden (DUANE). Es wird heute fast allgemein angenommen, daß die Ernährung sowohl an den pericornealen Gefäßen als auch vom Kammerwasser her erfolgt. Von entscheidender Bedeutung für den normalen Quellungs Zustand der Cornea ist, wie bereits gesagt, deren physiologische funktionelle „Membran“, die sich zusammensetzt aus dem intakten Stoffwechsel von Epithel (+ BOWMANscher Membran) und dem von Endothel (+ DESZEMETScher Membran). Durch diese funktionelle „Membran“ werden gewisse Stoffe (Anelektrolyte und Elektrolyte, z. B. Na) am Eintritt in die Cornea gehindert, bzw. nach einem Eindringen wieder aus ihr entfernt. Umgekehrt regelt sie aktiv die Aufnahme bestimmter Substanzen (Anelektrolyte und Elektrolyte, z. B. K), und zwar vollzieht sich die Aufnahme auch entgegen dem Konzentrationsgradienten; sie ist somit gleichzeitig verantwortlich für die normale Flüssigkeitsverteilung in der Hornhaut und für den regelrechten Quellungs Zustand der Cornea. Wird nun diese funktionelle „Membran“ geschädigt (mechanisch oder durch eine Stoffwechselläsion), dann vermag sie die Aufgabe des aktiven Auswählens nicht mehr zu erfüllen, d. h., es können dann aus der Umgebung (Tränenflüssigkeit, Kammerwasser) die Elektrolyte und eventuell auch die Anelektrolyte, entsprechend ihrem Konzentrationsgefälle, in die Hornhaut eintreten, was eben zur kolloid-osmotischen Corneaquellung führen muß. Normalisiert sich die physiologische „Membran“ (der Stoffwechsel, nach Behebung der mechanischen Schädigung) wieder, dann kann auch aktiv die normale Elektrolyt-(Anelektrolyt-)Flüssigkeitsverteilung in der Hornhaut wiederhergestellt werden, so daß es, falls nicht inzwischen sekundäre Veränderungen (Gefäßeinwanderungen, Leukocyten, Histiocyten, Gewebsumbau, Narben) eingetreten sind, zur restitutio ad integrum kommt.

Da anzunehmen ist, daß auch in der Hornhaut eine bestimmte Lokalisation von Fermenten oder Fermentgruppen für den gerichteten

Ionentransport von Bedeutung sein könnte, erfolgte eine histochemische Lokalisierung bestimmter Fermentgruppen. Ich bediente mich dabei derselben Methode, die ich früher zum gleichen Zweck bei der Linse (und der Netzhaut) angewandt habe.

In die Vorderkammer der frisch entnommenen Tieraugen (Rind, Hammel, Schwein) wurde 1 cm³ einer isotonischen Phosphatpufferlösung $pH\ 7,5 \pm 0,1\%$ p-Phenylendiamin injiziert. Es werden dadurch Prozesse mit stark positivem Redoxpotential (Cytochrom-Cytochromoxydase-

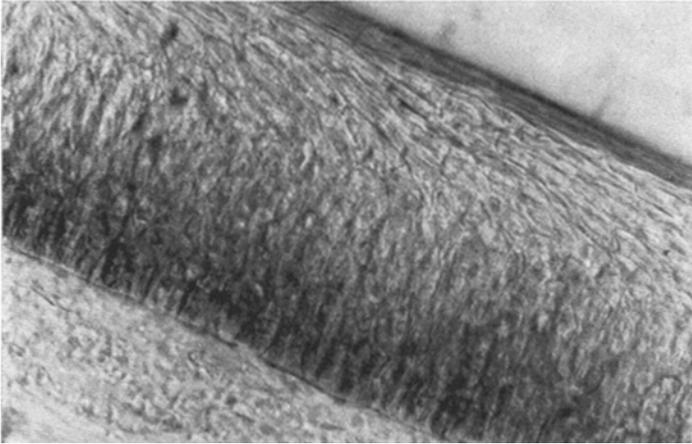


Abb. 2. p-chinoide Farbstoffe in den Zellen und Kernen des Hornhautepithels (am stärksten in der basalen und oberflächlichsten Schicht) 1 : 600.

systeme) erfaßbar, bei deren Gegenwart sich schwarze, punktförmige p-chinoide Farbstoffe bilden. Nach etwa 12 Std zeigten besonders die basalen Hornhautepithelzellen — vor allem in ihren Kernen — eine starke schwarze Körnung (positive Cytochrom-Cytochromoxydasereaktion), während die dunkle Färbung dann in den darüberliegenden Zellen zur Oberfläche hin kontinuierlich schwächer wurde. Eigenartigerweise wies aber dann die äußerste (oberflächlichste) Deckschicht wieder eine recht intensive Verfärbung auf (Abb. 2).

Bei den wiedergegebenen Bildern handelt es sich um Rinderhornhäute, an denen man deutlich die Wachstumsrichtung der oberflächlichen Epithelzellen erkennt. Noch stärker als bei den Epithelzellen tritt die Cytochrom-Cytochromoxydasereaktion bei den Endothelzellen und deren Kernen in Erscheinung; nur hebt sich hier wegen der Einschichtigkeit des Endothels die schwarze Farbe (Körnelung) weniger scharf ab. Auf Abb. 3 sind die dunkel gefärbten Endothelien mit ihren noch dunkleren Kernen recht gut feststellbar. Bei starker Vergrößerung läßt die Färbung in den sechseckigen Zellen eine Struktur der Kerne hervortreten, die wie

ein Chromatingerüst mit sehr dunklen Punkten und Strichen anmutet (Abb. 4). Im Querschnitt durch die Hornhaut ist ferner eine, wenn auch schwächere, Färbung in den Bereichen der BOWMANSchen und der DESZEMETSchen Membran sowie in den Hornhautstromazellen zu beobachten.

Bei einer 2. Versuchsreihe wurde in die Vorderkammer frisch entnommener Tieraugen 1 cm³ isotonische Phosphatpufferlösung p_H 7,5 + 1% Triphenyltetrazoliumchlorid injiziert; letzteres läßt bei p_H 7 und einem Redoxpotential von unter — 170 mV rote Formazankristalle entstehen (KUHN und JERCHEL), d. h., es zeigt Dehydrasesysteme mit starker Reduktionskraft an. Die nach 48 Std entnommenen Hornhäute wiesen rote Formazankristalle vorne am stärksten in Höhe der basalen Epithelzellen und weniger stark bis vereinzelt in den mittleren Epithelschichten auf; oberflächlich waren die roten Kristalle nicht mehr zu finden (Abb. 5). Die Formazankristalle sind ziemlich plumpe Gebilde und reichen in ihrer Höhe jeweils über die einzelnen Epithelzellen hinaus. Es entsteht manchmal — besonders in der mittleren Epithelschicht — der Eindruck, als ob die Kristalle um die einzelnen Zellen herumgelagert seien (Abb. 4). Im Flachschnitt durch das

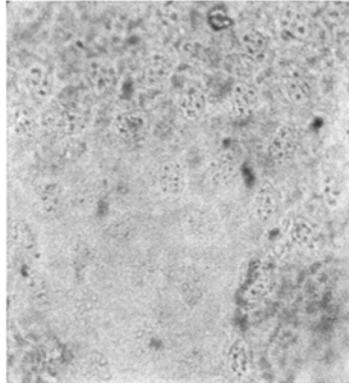


Abb. 3. p-chinoide Farbstoffe in den Zellen und Kernen des Hornhautendothels 1 : 600.

Epithel erkennt man in der Aufsicht deutlich, daß sich diese roten Kristalle zumeist nicht an die Zellengrenzen halten (Abb. 6), sondern sich zum großen Teil, baumartig verzweigt, zwischen den Epithelzellen ausbreiten.

Besonders stark ist die Formazanfärbung wieder im Bereiche des Hornhautendothels (Abb. 7). Die dicken punkt-strichförmigen, manchmal bizarren kleineren Kristalle liegen offenbar ebenfalls nicht in den Endothelien selbst, sie gruppieren sich anscheinend vielmehr um diese herum; es ist allerdings sehr schwierig, hier eine genaue Aussage zu machen, da die Endothelien allzu leicht zugrunde gehen.

Die Färbungen zeigen, daß die Cytochrom-Cytochromoxydasereaktion bei der Hornhaut — genau wie bei Linse und Netzhaut — wieder in bestimmten (spezifischen?) Zellen und ganz besonders in deren Kernen am stärksten ausfällt, d. h. für die Hornhaut, daß sie im Epithel, und zwar hauptsächlich in den Basalzellen und in der oberflächlichsten Schicht des Epithels, sowie dem Endothel wesentlich stärker auftritt als in der BOWMANSchen und DESZEMETSchen Membran oder im Hornhautparenchym. Im Hornhautparenchym selbst ist kaum eine schwarze Körnelung nachweisbar.

Die roten Formazankristalle (Dehydrasesysteme) finden sich am zahlreichsten in Höhe des Endothels und der basalen und mittleren Epithel-

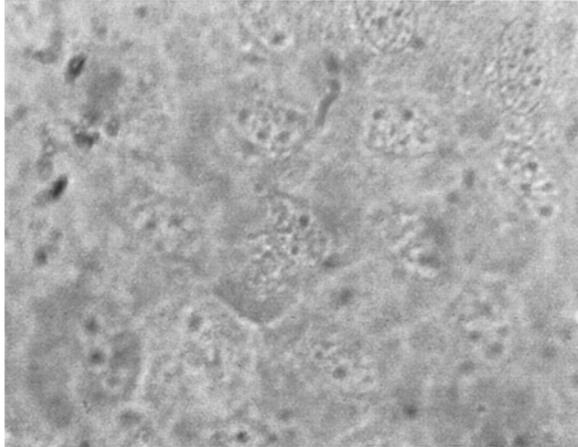


Abb. 4. p-chinoide Farbstoffe in den Zellen und Kernen des Hornhautendothels in starker Vergrößerung (die sechseckigen Zellen und besonders deren Kerne gefärbt). 1 : 1200.



Abb. 5. Formazankristalle im Bereiche des Hornhautepithels (plumpe, z. T. um die Zellen herumliegende rote Kristalle in den basalen und mittleren Epithelschichten). 1 : 600.

zellen. Die Zellen selbst sind hierbei offenbar größtenteils nicht gefärbt; es hat vielmehr den Anschein, als wenn die Kristalle meist nicht in, sondern neben den Zellen bzw. um sie herum lägen. Da Formazan fettlöslich

ist, kann topographisch natürlich nur gesagt werden, daß die roten Kristalle sich in nächster Nachbarschaft der Dehydrasen bilden dürften. Die Lokalisation der beiden Fermentsysteme legt den Gedanken nahe, daß

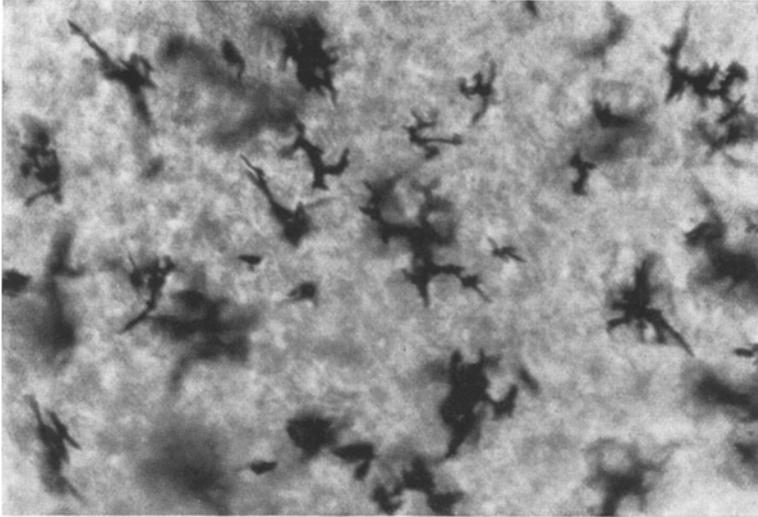


Abb. 6. Formazankristalle im Bereiche des Hornhautepithels (Aufsicht) (plumpe, sich offenbar zwischen die Epithelzellen schiebende, verzweigte rote Kristalle). 1 : 600.

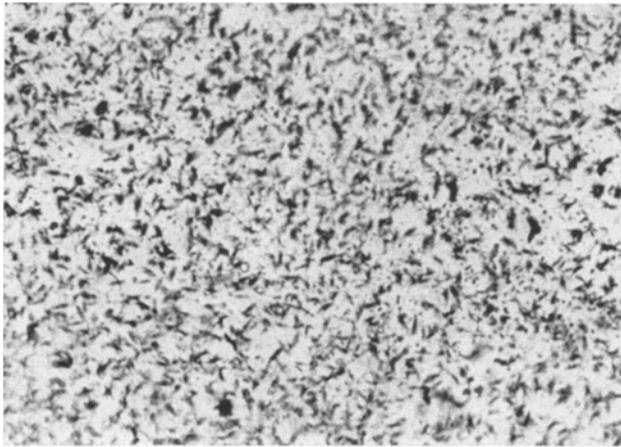


Abb. 7. Formazankristalle im Bereiche des Hornhautendothels (kleine, offenbar neben den Endothelien liegende, z. T. zackig begrenzte rote Kristalle). 1 : 600.

sie für den aktiven gerichteten Ionentransport in der Hornhaut von einer gewissen Bedeutung sein könnte. (Beim Plexus chorioideus und beim Ciliarkörper ist schon früher von FRIEDENWALD, FLEXNER und STIEHLER die große Bedeutung von Fermentsystemen hervorgehoben worden.)

V. Hornhautquellung bei Endothel-Epithelschädigung.

Der Verlust des Endothels bedingt, wie bereits LEBER zeigen konnte, eine parenchymatöse Quellungstrübung der Hornhaut durch Eindringen von Kammerwasser. Endotheldefekte werden nach der v. HIPPELSchen Zusammenstellung bei mannigfachen Erkrankungen beobachtet, so bei tiefen Infiltraten, Keratitis parenchymatosa, Ätzungen mit dem Lapisstift, Kalkverätzungen, Ammoniak, Bienen- und Wespenstichen und künstlichen Blitzen, bei allen kommt es zu Hornhautquellungen und -trübungen. Zu dem gleichen Krankheitsbild führen auch die Endothelschädigungen mechanischen (bei Kataraktoperationen, Anliegen der luxierten Linse oder des Glaskörpers, Cyclodialyse, Keratokonus, Zangen- geburt), chemischen (in die Vorderkammer eingebrachte chemische differente Stoffe), sowie toxischen Ursprungs (Korpusabszeß, Infektionen der Vorderkammer usw.).

Die Beziehungen zwischen der FUCHSSchen Epitheldystrophie und der Cornea guttata wurden schon häufiger herausgestellt (GRAVES, FRIEDENWALD, v. SALLMANN, MEESMANN u. a.). Da die Epitheldystrophie mit parenchymatöser Hornhautquellung nur so weit peripher reicht, als die Cornea guttata und die Anlagerung des Pigmentes an die Hornhaut- hinterwand bestehen, nimmt VOGT als ihre Ursache die starke Atrophie (vielleicht auch manchmal das Fehlen) des Endothels über den Deszemet- excrescenzen der guttata an, die das Eindringen von Kammerwasser in die Cornea ermögliche.

Das erkrankte Endothel kann zur Ansiedlung fremder Zellen (Prä- cipitate) Veranlassung geben, oder es können diese am ausgeschiedenen Exsudat hängenbleiben (FUCHS, VOGT). Endothelnekrosen mit paren- chymatösen Hornhautprozessen wurden auch nach Unterbindung der Venae vorticosae und auch nach Durchtrennung der langen sowie eines Teils der kurzen Ciliararterien beobachtet (nach v. HIPPEL).

Auch eine stärkere Schädigung des Epithels (Säure-, Laugen-, Kalk- verätzungen, Verbrennung, rezidivierende Erosionen, traumatische Schä- digungen durch Fremdkörper usw.) führt häufig zu parenchymatösen Hornhautquellungen. Als schwer zu beeinflussende parenchymatöse Keratitis sei hier besonders die Anaestheticumschädigung (Cocain, Panto- cain usw.) genannt, bei der man außer an direkte sich summierende lokale Epithelschädigungen noch eventuell an ein allergisches Geschehen sowie eine Reizänderung im Bereiche der vegetativen nervösen Versorgung denken könnte*. Als rein degenerative Schädigung der vorderen Horn- hautbegrenzung ist meines Erachtens die Hornhautdystrophie bei der PFAUNDLER-HURLERSchen Krankheit (PAU und RODECK) anzusehen. Die Erkrankung wird auf eine stoffwechsellinaktive Einlagerung von Glyko- bzw. Mucoproteiden zurückgeführt (DE LANGE und Mitarbeiter,

* W. JAEGER konnte inzwischen in diesem Bande zeigen, daß es durch stark Anaesthetica zu einer Hemmung der Dehydrasen kommen kann.

STRAUSS, LINDSAY und Mitarbeiter, HENDERSON u. Mitarbeiter u. a.). An der Hornhaut finden sich dabei hauptsächlich Defekte in der BOWMAN-schen Membran, in deren Bereich spindelförmige, von Vacuolen durchsetzte Zellen auftraten, deren Cytoplasma wieder von kleinen Granula durchzogen war.

Nach Injektion artfremden Serums zwischen die Hornhaut bzw. intravenös tritt die sogenannte Keratitis anaphylactica (WESSELY, v. SZILY u. a.) auf. Durch höhere Röntgen-Radiumstrahlendosen kommt es zu Hypaesthesia, Keratitis superficialis punctata und einem Bild ähnlich der Keratitis parenchymatosa avasculosa, unter Umständen auch noch zum Ulcus (BIRCH-HIRSCHFELD, v. HIPPEL, RADOS und SCHINZ, FLASCHENTRÄGER, ROHRSCHEIDER u. a.). Alle diese Hornhautveränderungen fallen mehr oder weniger in den Rahmen der Hornhauterkrankungen, die von uns als — durch Schädigung der Stoffwechselbarrieren bedingte — kolloid-osmotische Quellungen aufgefaßt werden.

Von v. HESS und SCHIRMER erfolgte eine genauere Untersuchung der Falten der DESZEMETSchen Membran. Sie fanden dabei eine Faltung auch der hintersten Hornhautlamellen. Die Streifentrübung setzt sich nach VOGT zusammen aus dem Faltenreflex der Hornhauthinterfläche und einer diffusen Gewebstrübung in der nächsten Umgebung. Bei allen Formen von parenchymatöser Keratitis (disciformis, nach Hornhautödem, Hypotonie usw.) sind Deszemet-Falten ein fast regelmäßiger Befund (VOGT).

Aus diesen Befunden geht hervor, daß die Deszemet-Falten als der Beginn einer von hinten einsetzenden Flüssigkeitsaufnahme in die Cornea anzusehen sind. Die hinteren, zunächst quellenden Hornhautabschnitte dehnen sich nicht nur dicken- sondern auch flächenmäßig aus. Da die mittleren und oberflächlicheren Hornhautpartien dann noch nicht oder wenigstens noch nicht gleich stark gequollen sind, müssen die tiefsten Schichten Falten bilden; es entstehen so eben die Deszemet-Falten. Die Richtigkeit dieser Erklärung läßt sich leicht demonstrieren: Legt man Hornhäute (gleichgültig welcher Tierart) in physiologische Lösungen (Ringerlösung usw.), dann kommt es, wie oben gezeigt, zu einer erheblichen Flüssigkeitsaufnahme zunächst durch die hintere Begrenzung (Endothel). Dabei legt sich die Hinterfläche stets schon bald in mehr oder weniger starke Falten. Nach Bildung dieser Falten, neben der eine diffuse Gewebstrübung der nächsten Umgebung einhergeht, setzt erst auf Grund weiterer Flüssigkeitsaufnahme die Trübung und Quellung der ganzen übrigen Hornhaut ein (Keratitis parenchymatosa).

Die Deszemet-Falten werden klinisch als ein Zeichen für bestehende Hypotonie gewertet. Das ist z. B. bei postoperativ (nach Glaukom-Kataraktoperationen) oder nach Iridocyclitis usw. auftretenden Faltungen zweifellos richtig. Infolge der Stoffwechselschädigung durch das Grundleiden bzw. durch die Operation kommt es zu einer mal schnelleren

(das ganze Parenchym erfassenden), mal weniger schnellen (Deszemet-Falten bildenden) kolloid-osmotischen Flüssigkeitsaufnahme und damit zur Quellung zunächst hinten mehr als vorne. Daß die Deszemet-Falten nicht generell als Symptome einer Hypotonie gewertet werden dürfen, ist aus dem Fehlen der Falten bei Hypotonie anderer Genese, z. B. bei Cyclitis und bei Phthisis bulbi leicht zu ersehen. Warum nun werden bei einer Drucksteigerung die Deszemet-Falten meist vermißt? Wie ich beim „Kompensationstest“ aufzeigte, liegt das kolloid-osmotische Druckgefälle der Hornhauteiweiße zu physiologischen Flüssigkeiten (Kammerwasser, Tränen, Ringerlösung usw.) bei etwa 1000 mm H₂O, was einem Druck von nicht ganz 80 mm Hg entspricht. Bei Entstehung der Deszemet-Falten ist erst eine geringere Menge von Flüssigkeit in die Hornhaut eingetreten; es kann also dann nur ein schwächerer Eiweißquellungsdruck wirksam werden. Diesem Quellungsdruck wirkt nun der Augeninnendruck entgegen. Je höher dieser ist, desto stärker hemmt er die Hornhautquellung. Nur ein verstärkter Eintritt von Flüssigkeit in das Parenchym könnte die Hemmung ausschalten, das bedeutet: Eine Quellung der Hornhaut bei erhöhtem Augeninnendruck setzt eine erhebliche (mechanische oder Stoffwechsel-) Schädigung der Hornhautgrenzmembranen voraus. Bei einer so geringfügigen Läsion, wie sie als Voraussetzung für das Auftreten der Deszemet-Falten genügt, kommt es bei erhöhtem Augeninnendruck im allgemeinen noch zu keiner Hornhautveränderung, also auch zu keiner Quellung der hinteren Schichten. Bei ganz massiven Schädigungen der hinteren Grenzmembran (Endothel = hintere Stoffwechselschranke), eine solche liegt vor bei schwerer Iridocyclitis, Keratitis parenchymatosa e lue connata und nach einem Glaukomanfall, sowie bei schwerer Läsion der vorderen Grenzmembran (Epithel = vordere Stoffwechselbarriere), wie sie vorhanden sind bei einem Anaestheticumschaden, einer Keratitis metaherpetica oder einer schweren rezidivierenden Erosion, tritt dagegen auch bei erhöhtem Augeninnendruck eine Hornhautquellung — aber dann sofort eine Quellung der ganzen Hornhaut — ein. Im Glaukomanfall selbst wird eine solche Quellung zunächst meist vermißt. Es wird hier natürlich immer nur von den durch Parenchym- bzw. Flüssigkeitsverschiebungen in der Hornhaut bedingten und nicht von den reinen Drucktrübungen gesprochen.

VI. Vascularisation der Hornhaut.

Sowohl nach oberflächlicher als auch nach tiefer Schädigung im Bereiche der Hornhaut kann eine Vascularisation (Pannus, tiefe Vascularisation) eintreten, wobei zu diskutieren ist, inwieweit die auswachsenden Blutgefäße die geschädigte vordere bzw. hintere Stoffwechselschranke der Hornhaut verstärken bzw. wiederherstellen. Bei zentral liegenden Schädigungen scheint die Chemotoxis als Reiz zur Auslösung der Gefäß-

neubildung nicht auszureichen; denn nur bei limbusnahe (etwa bis 3 mm vom Limbus entfernten) Prozessen (BERSIERE und TEULIERES) erfolgt, wenn überhaupt, ein solches Auswachsen und Einsprossen in die Cornea. Für die erwähnte Bedeutung der Gefäß einsprossung spricht auch die bekannte Beobachtung, daß es nach der Vascularisation zur Abheilung und Entquellung der Hornhaut zu kommen pflegt.

VII. Metalleinlagerungen in die Hornhaut.

Bei der Siderosis bulbi fand GUIST eine Eisenreaktion in den Zellen der Cornea, und zwar am stärksten in der Basalzellenreihe, in den Endothelzellen nahe dem Kammerwinkel und in den fixen Hornhautzellen; BOWMANSche und DESZEMETSche Membran sowie die Hornhautlamellen waren davon frei geblieben. Ähnliche Befunde erhob auch KRANZ. Wie beim Linsenepithel so findet sich also auch in der Hornhaut das Eisen an Stellen mit stark positivem Redoxpotential (im Bereiche der eisenhaltigen Cytochrom-Cytochromoxydasefermente. Siehe oben!).

Im Gegensatz zum Eisen befindet sich nach JESS die Einlagerung bei der Verkupferung im wesentlichen zwischen Endothel und DESZEMETScher Membran, wobei die Endothelien selbst frei bleiben dürften (v. SALLMANN). Es sollen dabei, wieder gegensätzlich zum Eisen, keine Eiweißverbindungen bestehen.

An entsprechender Stelle [nur in den inneren, nicht in den äußeren Deszemet-Teilen (VOGT), ohne Endothelbeteiligung (v. SALLMANN)] finden sich offenbar hauptsächlich die Niederschläge ebenfalls bei der Argyrose sowie bei der Chrysois (v. SALLMANN, URRETS ZAVALIA und OBREGÓN OLIVA). Auch in den vordersten Hornhautschichten (Epithel-BOWMANSche Membran?) werden häufig Kupfer- (VOGT) oder Goldablagerungen festgestellt (URRETS ZAVALIA und OBREGÓN OLIVA) weniger im Parenchym. v. SALLMANN nimmt bei den Eiweißsubstanzen der Deszemet saure Gruppen an, welche die positiven Metallionen fixieren, wonach dann später eine Reduktion der Metallsalze erfolgt. Nach KOBERT, dem sich LARSEN anschließt, kommen als Niederschlagsflächen für das Silber Stellen mit gesteigerten physiologischen Reduktions- und Stoffwechselfvorgängen in Betracht. Auch die Pigmentation bei der Pseudoklerose (KAYSER-FLEISCHERScher Ring) findet sich histologisch in den hinteren Deszemet-Teilen. Das Endothel und die vorderen Deszemet-Teile bleiben dagegen frei (VOGT, v. SALLMANN u. a.). Es soll hier offen gelassen werden, ob es sich bei den letzteren Niederschlägen um Silber oder Kupfer handelt. Die Lage dieser Metalle (Kupfer, Silber, Gold) entspricht offenbar auch hier wieder zum Teil, aber ähnlich wie bei der Linse, denjenigen Stellen, an denen sich die Formazankristalle bilden (in nächster Nähe von stark negativen Redoxpotentialen = Dehydrogenasen).

Zusammenfassung.

Es wird an Hand von Versuchsergebnissen gezeigt, daß die Cornea in der Hauptsache durch das intakte Epithel und Endothel und in geringerem Grade auch durch die BOWMANSche und DESZEMETSche Membran vor einer pathologischen Flüssigkeitsaufnahme (und Trübung) geschützt wird. Die Flüssigkeitsschranke im Bereiche des Epithels ist postmortal erheblich stärker als die im Bereiche des Endothels. Die Geschwindigkeit des Flüssigkeitsdurchtritts durch Epithel und Endothel nimmt bei älteren (24 Std post mortem entnommenen) Hornhäuten wieder ab, was auf einer eintretenden Denaturierung der Epithel- und Endothelweiße beruhen könnte.

Die wesentliche Ursache für eine pathologische Aufnahme von Flüssigkeit in die Hornhaut liegt in dem allmählichen Sistieren des Stoffwechsel (im Bereiche von Epithel und Endothel); es geht das schon aus der postmortal nach 36—48 Std einsetzenden Hornhautquellung (mit gleichzeitiger Aufhebung der Vorderkammer) und auch aus der Tatsache hervor, daß sich durch das stoffwechselschädigende Urethan eine schnellere Trübung und Quellung der Cornea erzielen läßt.

Mit Hilfe des „Kompensationstestes“ stellten wir zwischen Hornhautparenchym- sowie Lederhauteiweißen einerseits und umgebender Flüssigkeit (Kammerwasser, Tränenflüssigkeit) andererseits ein kolloid-osmotisches Druckgefälle von etwa 1000 mm H₂O fest.

Die Verteilung von Fermenten in der Hornhaut dürfte für den aktiven gerichteten Ionentransport von einer gewissen Bedeutung sein. Die formazanbildenden Systeme (Dehydrogenasen) finden sich hauptsächlich im Bereiche der tiefen und mittleren Epithelschichten und im Endothelbereiche. Es sind die Formazankristalle hier offenbar zum Teil zwischen den Zellen bzw. um diese herum gelagert. (Bei der Fettlöslichkeit des Formazans spricht diese Lage nur dafür, daß sich in nächster Nachbarschaft Dehydrogenasen befinden.) Das Cytochrom-Cytochromoxydasesystem wird dagegen gerade in den Zellen (besonders in den Kernen) des Endothels sowie in den basalen und oberflächlichsten Epithelzellen und, hier allerdings wesentlich weniger, in der BOWMANSchen und DESZEMETSchen Membran festgestellt. Die Lokalisation der Fermente ist offenbar von großer Bedeutung unter anderem für eventuell vorkommende Metalleinlagerungen in die Hornhaut insofern, als die Eiseninlagerung lagemäßig (intracellulär) dem Cytochrom-Cytochromoxydasesystem entspricht; Kupfer, Silber und Gold hingegen möglicherweise hauptsächlich gerade dort, wo auch die Formazankristalle gefunden werden, zur Ablagerung gelangen.

Der normale Quellungszustand und die daraus resultierende Durchsichtigkeit der Hornhaut werden also offenbar gewährleistet durch die intakte Stoffwechselbarriere in den Bereichen des Epithels und

Endothels, wobei, wie gesagt, vermutlich die Lokalisation der beiden Fermentsysteme eine nicht unwichtige Rolle spielt. Diese Stoffwechselschranke regelt aktiv das normale Elektrolyt-Flüssigkeitsverhältnis zwischen der Hornhaut und den umgebenden Flüssigkeiten. Liegt doch nach FISCHER der Kaliumgehalt der Cornea (beim Rinde) bei 71 mg-%, der des Kammerwassers aber bei nur 18 mg-%; umgekehrt bewegt sich der Natriumgehalt der Hornhaut um 183 mg-%, der des Kammerwassers aber um 350 mg-%. Mit der Verhinderung eines rein physikalischen Elektrolytausgleiches wird der Flüssigkeit, d. h. deren Hydrationsmantel das Eindringen in die Cornea verwehrt; es wird also gleichzeitig aktiv mit der Elektrolytaufnahme nur eine bestimmte Flüssigkeitsmenge aufgenommen werden.

Erfährt die vordere oder auch die hintere Stoffwechselbarriere eine Schädigung, dann kann die aktive stoffwechselbedingte Elektrolyt-Flüssigkeitsverteilung in der Hornhaut nicht mehr statthaben, das bedeutet, daß die Grenzmembranen durchlässig werden und daß bei der einsetzenden rein physikalischen Elektrolytverteilung eine erhebliche Flüssigkeitsaufnahme auf Grund des sich jetzt auswirkenden hohen kolloid-osmotischen Druckgefälles zwischen Hornhauteiweißen und umgebender Flüssigkeit (Kammerwasser, Tränenflüssigkeit) erfolgen muß, was weiter zur Quellung und Trübung der Cornea führt. Es ist nun gleichgültig, ob die Schädigungen mechanischer, toxischer oder degenerativer Natur sind (s. Absatz V), immer führen sie zu dem gleichen bzw. ähnlichen Geschehen und somit auch zu einem im wesentlichen nur nach dem Ausmaß der Noxe unterschiedlichen Krankheitsbilde. Bei den Deszemet-Falten dürfte es sich um eine nur geringere Schädigung im Bereiche der hinteren Stoffwechselbarriere handeln, wobei sich die hinteren Abschnitte, da sie sich ja nicht nur in der Dicke sondern auch flächenmäßig ausdehnen, in Falten legen müssen.

Ein erhöhter Augeninnendruck wirkt der kolloid-osmotischen Flüssigkeitsaufnahme entgegen und kann die Quellung verhindern bzw. abschwächen.

Der Sklera fehlen die Grenzmembranen (Epithel, Endothel); es ist daher erklärlich, daß sich die Lederhaut von vornherein in einem wesentlich stärkeren Quellungszustand befindet als die Hornhaut.

Die einsetzende Hornhautvascularisation kann möglicherweise als eine Verstärkung bzw. als ein Versuch zur Wiederherstellung der vorderen (Pannus) oder hinteren (tiefe Vascularisation) Stoffwechselbarriere der Cornea aufgefaßt werden.

Literatur.

ABDERHALDEN, E., u. H. HANSON: Fermentforsch. 16, 67 (1938). — BAKKER, A.: Nederl. Tijdschr. Geneesk. 1941, 1121. — BECKER, B., and J. S. FRIEDENWALD: Arch. of Biochem. 22, 101 (1942). — BESSIERE, ED., et J. TEULIERES: Arch. d'Oph-

talm. **11**, 268 (1951). — BIRCH-HIRSCHFELD, A.: Graefes Arch. **59**, 229 (1904); **66**, 104 (1907). — Klin. Mbl. Augenheilk. **46**, II, 129 (1908). — COGAN, D. G.: Verh. dtsh. ophthalm. Ges. **1948**, 54. — DUANE, T. D.: Arch. of Ophthalm. **41**, 736 (1949). — FISCHER, F. P.: Arch. Augenheilk. **97**, 467 (1926); **98**, 41 (1928); **100/101**, 480 (1929); **107**, 295 (1933); — Klin. Mbl. Augenheilk. **86**, 298 (1931). — FLASCHEN-TRÄGER, H.: Klin. Mbl. Augenheilk. **72**, 645 (1924). — FRIEDENWALD, H., and J. S. FRIEDENWALD: Brit. J. Ophthalm. **9**, 14 (1925). — GRAVES, B.: Brit. J. Ophthalm. **8**, 502 (1924). — GUIST, G.: Z. Augenheilk. **57**, 335 (1925). — HENDERSON, J. L., A. R. MACGREGOR, S. J. THANNHAUSER and R. HOLDEN: Arch. Dis. Childh. **27**, 230 (1952). — HERRMANN, MOSES u. FRIEDENWALD: Zit. nach ROBBIE u. M. — HESS, C. v.: Arch. Augenheilk. **33**, 204 (1895). — HIPPEL, E. v.: Graefes Arch. **95**, 264 (1918). — Handbuch der speziellen Anatomie und Histologie von HENKE-LUBARSCHE, Bd. XI/1. 1928. — JESS, A.: Klin. Mbl. Augenheilk. **72**, 792 (1924). — KLEMENS, F.: Untersuchungen über die Wirkung von Augenbädern. Halle 1951. — KOBERT: Zit. nach LARSEN. — KRANZ, W.: Klin. Mbl. Augenheilk. **76**, 469 (1926). — LANGE, C. DE, P. G. GERLINGS, A. DE KLEYN u. T. W. LETTINGA: Acta paediatr. (Stockh.) **31**, 399 (1944). — LARSEN, B.: Graefes Arch. **118**, 145 (1927). — LEBER, TH.: In Zirkulation und Ernährung. In GRAEFES-SAEMISCH Handbuch. 1910. — LINDSAY, ST., W. A. REILLY, T. J. GOTHAM u. R. SKAHEN: Amer. J. Dis. Childr. **76**, 239 (1948). — MAURICE, O. M.: J. of Physiol. **112**, 367. — MEESMANN, A.: Atlas der Spaltlampenmikroskopie des lebenden Auges. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1927. — MEYER, K.: Modern trends. In ophthalmology, Bd. 2. London 1948. — OGIHARA, H.: Zit. nach Zbl. Ophthalm. **43**, 691 (1939). — ORZALESI, F.: Boll. Ocul. **17**, 509 (1939). — PAU, H.: Graefes Arch. **151**, 352, 565 (1951); **152**, 539 (1952). — Ophthalmologica (Basel) **123**, 144 (1952). — PAU, H., u. H. RODECK: Klin. Mbl. Augenheilk. **122**, 141 (1953). — PAU, H., u. W. RUMMEL: Pflügers Arch. **254**, 281 (1951). — Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **218**, 349 (1953). — RADOS, A., u. H. R. SCHINZ: Graefes Archiv. **110**, 370 (1922). — ROBBIE, W. A., P. J. LEINFELDER and T. D. DUANE: Amer. J. Ophthalm. **30**, 1381 (1947). — RUMMEL, W.: Arch. internat. Pharmacodynamie **78**, 268 (1949). Ref. beim Kolloqu. der Dtsch. Physiol. Chem. Ges. in Mosbach 29. Sept. 1950. — ROERSCHNEIDER, W.: Graefes Arch. **121**, 526, 537 (1929); **122**, 282, 333 (1929). — SALLMANN, L. v.: Klin. Mbl. Augenheilk. **75**, 778 (1925). — Graefes Arch. **128**, 245 (1932). — SCHALL, E.: Graefes Arch. **115**, 666 (1925). — SCHIRMER, O.: Graefes Arch. **42**, 131 (1896). — STRAUSS, L.: Amer. J. Path. **24**, 855 (1948). — SÜLLMANN, H.: Z. Vitamin-, Hormon- u. Fermentforsch. **1**, 374 (1947). — Tabulae biologicae Bd. 22 (oculus), Teil 2. 1951. — SÜLLMANN, H., u. P. PAGOT: Ophthalmologica (Basel) **118**, 345 (1949). — SYDENSTRICKER, V. P., V. KNOWLTON HALL, L. L. BOWLES u. H. L. SCHMIDT: J. Nutrit. **34**, 481 (1947). — SZILY, A. v.: Anaphylaxie in der Augenheilkunde. Stuttgart: Ferdinand Enke 1914. — ÜRRETS ZAVALIA, A., u. R. OBREGÓN OLIVA: Arch. Oftalm. Buenos Aires **14**, 182 (1939). — Klin. Mbl. Augenheilk. **102**, 94 (1939). — VIRCHOW: Zit. nach FISCHER. — VOGT, A.: Spaltlampenmikroskopie des lebenden Auges, Bd. 1. Berlin 1930. — WESSELY, K.: Erg. Physiol. **4** (1905). — Münch. med. Wschr. **1911**, 1713.

Dozent Dr. HANS PAU, Augenklinik der Medizinischen Akademie Düsseldorf.