

Goldstandard Ophthalmopathologie – noch zeitgemäß?

Ophthalmic Pathology – Still the Gold Standard?

Autoren

Martina C. Herwig-Carl, Karin U. Löffler

Institut

Universitäts-Augenklinik, Universitätsklinikum Bonn

Schlüsselwörter

Kornea, okuläre Tumoren, Pathologie

Key words

cornea, ocular tumours, pathology

eingereicht 7.2.2020

akzeptiert 9.3.2020

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-1141-4024>

Online-publiziert 20.5.2020 | Klin Monatsbl Augenheilkd 2020; 237: 867–878 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York | ISSN 0023-2165

Korrespondenzadresse

PD Martina C. Herwig-Carl

Universitäts-Augenklinik, Universitätsklinikum Bonn

Ernst-Abbe-Str. 2, 53127 Bonn

Tel.: +49(0)228 28 71 55 05, Fax: +49(0)228 28 71 47 46

martina81@outlook.de

ZUSAMMENFASSUNG

Die Ophthalmopathologie hat eine lange Tradition in Deutschland. Von der kontinuierlichen Weiterentwicklung technischer und molekularbiologischer Methoden profitiert auch dieser spezielle Bereich der allgemeinen Pathologie. Als Basis grundlagenwissenschaftlicher Forschung, aber auch im Bezug auf die Vermittlung pathophysiologischer Zusammenhänge und in der Evaluation innovativer Operationsmethoden ist die Ophthalmopathologie auch heutzutage nicht wegzudenken. Anhand verschiedener Fallbeispiele werden die 4 Säulen der Ophthalmopathologie – die Diagnostik, die kli-

nisch-pathologische Korrelation, die Evaluation neuer Therapiemethoden und die Forschung – illustriert. Die Ophthalmopathologie ist nicht nur ein Fach der Vergangenheit, sondern vor allem ein Fach der Zukunft. Sie entwickelt sich mit dem medizinischen und ophthalmologischen Fortschritt weiter und dient auch dazu, diesen kritisch zu evaluieren. Die klinisch-pathologische Korrelation ist ein unschätzbare Gut für die nachhaltige Qualität der Augenheilkunde, die wir uns nicht durch das „Sparen an falscher Stelle“ (d. h. der Schließung ophthalmopathologischer Labore) leichtfertig nehmen lassen sollten. Die Ophthalmopathologie war, ist und wird weiterhin der Goldstandard bei vielen ophthalmologischen Fragestellungen bleiben.

ABSTRACT

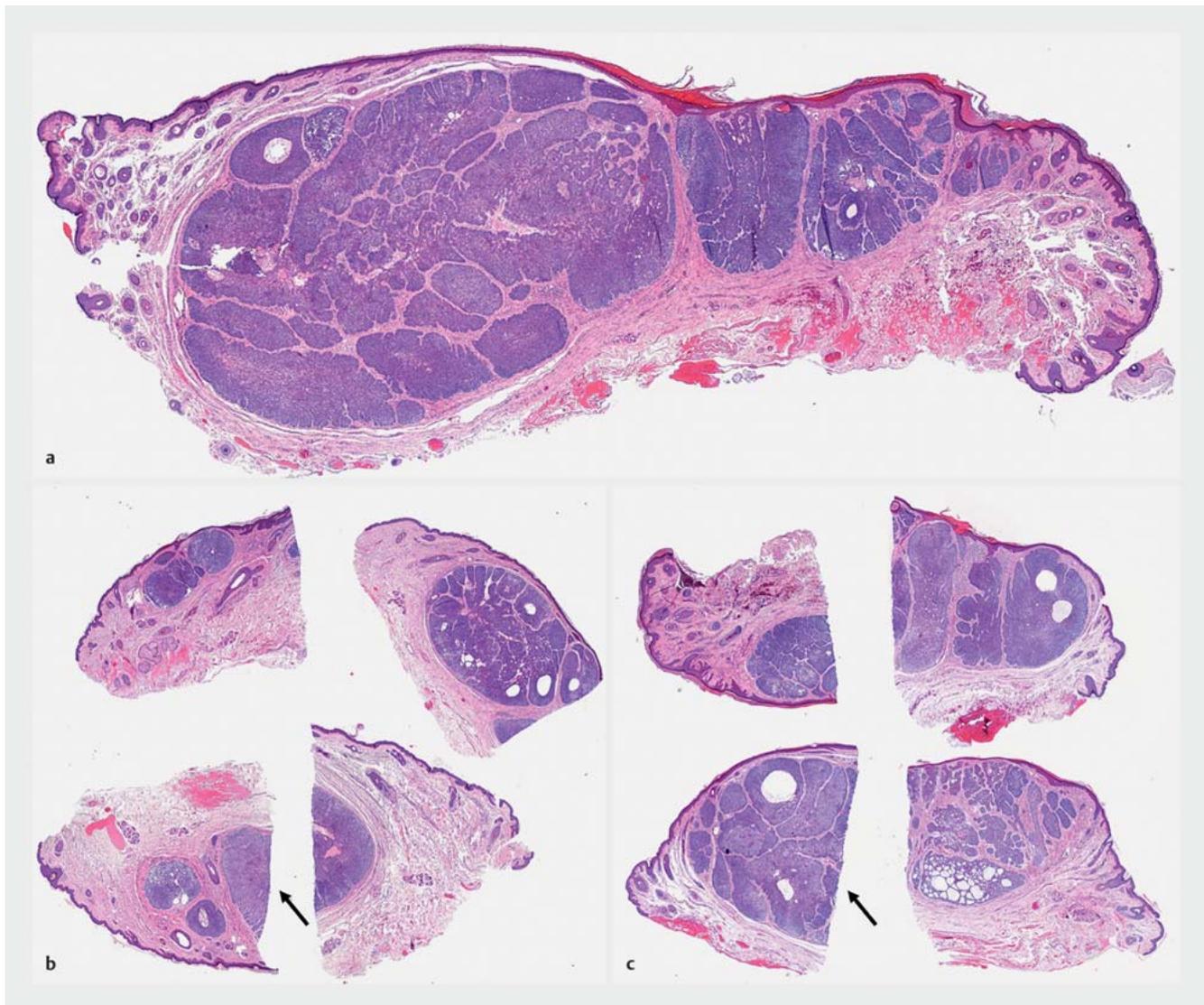
Ophthalmic pathology has a long tradition in Germany. And, like in general pathology, there is continuous progress due to new technologies and the improvement of molecular biology techniques. Ophthalmic pathology cannot be disregarded, particularly in the context of basic research but also as a medium for understanding pathophysiologic interrelationships and evaluating innovative surgical techniques. By means of various examples, the “four columns” of ophthalmic pathology shall be illustrated: diagnostics, clinicopathologic correlation, evaluation of new surgical and medical techniques and finally research. Ophthalmic pathology is not a discipline of the past but is rather one of the future. It develops and improves together with medical and ophthalmological progress and serves, at the same time, as a critical evaluation tool. Clinicopathologic correlations are of paramount importance for a lasting quality in ophthalmology, and we should not risk depriving ourselves of this instrument by carelessly saving at the wrong end and closing our laboratories. Ophthalmic pathology was, is and will further be the gold standard in many aspects of ophthalmology.

Einleitung

Die Ophthalmopathologie ist ein spezieller Bereich der allgemeinen Pathologie, der – ähnlich wie die Dermatopathologie – in Deutschland eine lange Tradition hat. Die Augenheilkunde ist ein visuelles Fach, das sich gut erfassen lässt und damit auch die Korrelation des klinischen mit dem pathologischen Befund zulässt.

Seit Jahrhunderten wird die Ophthalmopathologie in Deutschland von spezialisierten Augenärzten praktiziert und weiterentwickelt. Sie begleitet den Fortschritt in der Augenheilkunde nicht nur, sondern ist seine Basis und zugleich in der Lage, diesen auch kritisch zu evaluieren.

Albrecht von Graefe erkannte die Bedeutung der Ophthalmopathologie zu einer Zeit, als die Pathologie gerade von Virchow re-



► **Abb. 1** Noduläres Basalzellkarzinom vom medialen Lidwinkel (HE-Färbung; HE: Hämatoxylin-Eosin). Der zentrale Zuschnitt zeigt, dass die chirurgischen Resektionsränder nasal, temporal und zum Wundgrund tumorfrei sind (a, 40 ×). Nach superior sind die Wundränder ebenfalls tumorfrei (b, 40 ×). An den „glatten“ Schnittträgern (Pfeile in b und c), die durch den Zuschnitt entstanden sind, ist naturgemäß Tumor zu erkennen. Auch inferior ist der Tumor vollständig im Gesunden exziiert (c, 40 ×).

volutioniert wurde [1]. In den Folgejahren konnte sich die Ophthalmopathologie als eigene Subdisziplin etablieren – auch dank der Schüler von Graefes (Otto Becker, Julius von Michel und Theodor Leber) [1, 2].

In Deutschland hat vor allem Naumann die moderne Ophthalmopathologie begründet. Aber auch Völker, Vogel und Witschel waren Ordinarien mit ausgesprochener ophthalmopathologischer Expertise [2]. Und auch im Jahr 2020 bestehen weiterhin hochqualifizierte ophthalmopathologische Labore sowie an die allgemeine Pathologie angegliederte ophthalmopathologische Arbeitsgruppen an den bedeutendsten deutschen Universitätskliniken.

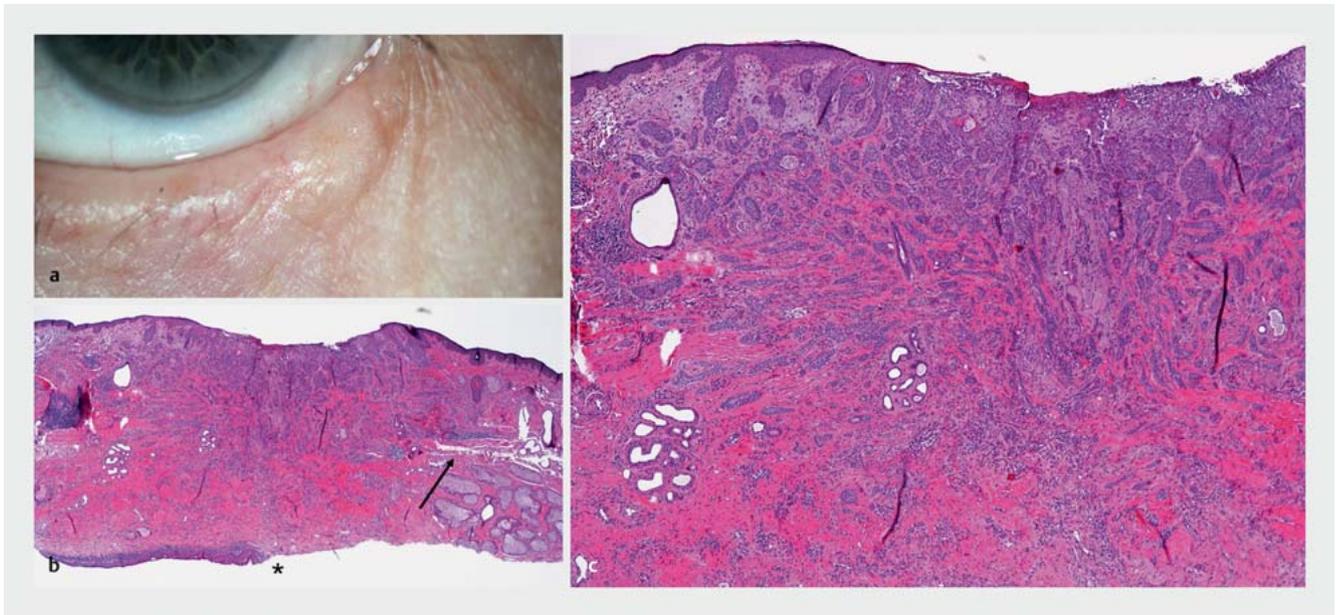
Die Ophthalmopathologie steht auf 4 Säulen: (1) der Diagnostik, (2) der klinisch-pathologischen Korrelation, die ihre Bedeutung vor allem in der Aus- und lebenslangen Weiterbildung hat, (3) der Evaluation neuer Therapiemethoden sowie (4) der For-

schung – wie im Folgenden anhand ausgewählter Beispiele verdeutlicht wird.

Diagnostik

Selbstredend ist die histopathologische Diagnostik eine Hauptaufgabe der Ophthalmopathologie. Dies spiegelt sich bspw. bei der mehrzeitigen Tumorchirurgie wider, wo die Ophthalmopathologie nicht nur für die Diagnostik, sondern auch für die Schnitttrandkontrolle wichtig ist (► **Abb. 1**, **Abb. 2**). Hier sind eine genaue Kenntnis der anatomischen Strukturen am Lid sowie entsprechende Zerschneidetechniken notwendig, um ophthalmologisch verständliche Befunde zu erheben und eine optimale chirurgische Versorgung zu gewährleisten.

Das Basalzellkarzinom ist der häufigste maligne Tumor der okulären Adnexe. Die Therapie der Wahl ist die vollständige chi-



► **Abb. 2** Basalzellularinon am temporalen Unterlid des linken Auges (a). Histologische Aufarbeitung nach Keilexzision. Es zeigt sich ein Tumor aus basophilen Zellen, der von der Epidermis ausgehend den Tarsus durchsetzt, jedoch nicht bis unter die Bindehaut (Stern) reicht. Der temporale Rand wurde während des Zuschnitts mit dem Skalpell markiert (b, Pfeil, HE-Färbung, 40 ×). In der höheren Vergrößerung zeigen sich Stränge aus basophilen Zellen, die infiltrativ das Gewebe durchsetzen. Es handelt sich um ein fibrosierend wachsendes Basalzellularinon (c, HE-Färbung, 100 ×).

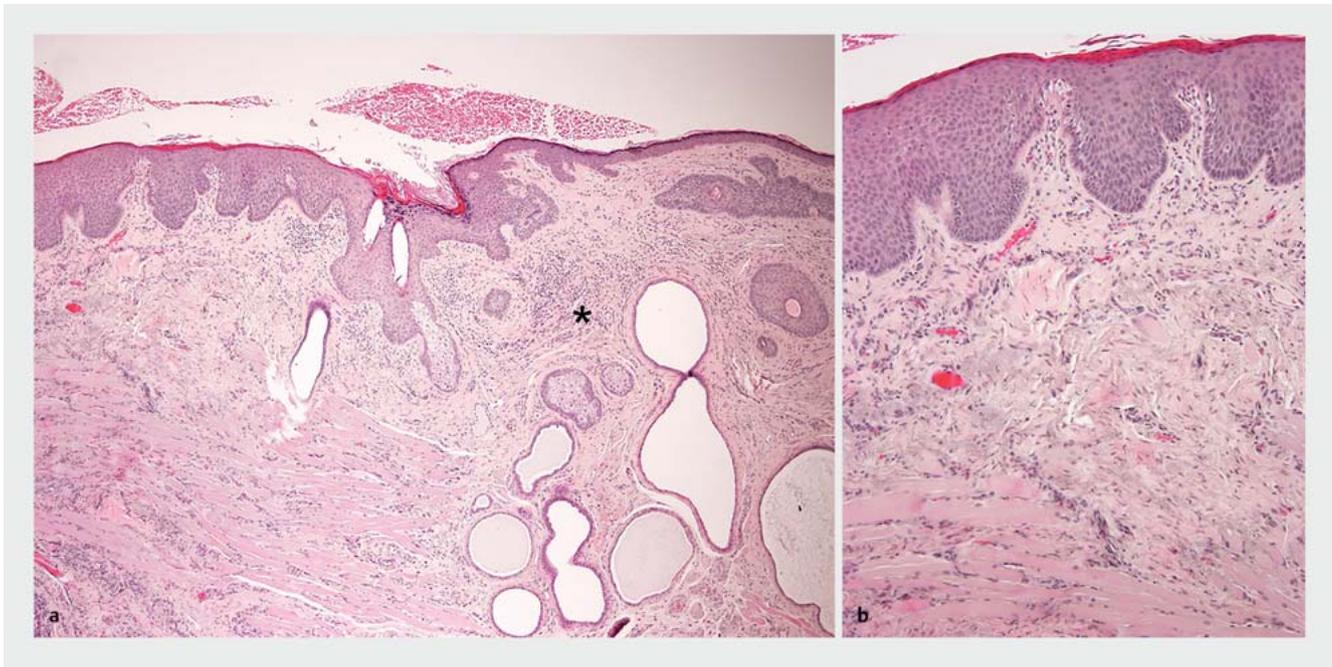
urgische Exzision (R0-Resektion). Der Sicherheitsabstand sollte unter Berücksichtigung des histologischen Typs (solide vs. fibrosierend) und der lokalen Gegebenheiten gewählt werden, um eine funktionelle (und kosmetisch ansprechende) Rekonstruktion der okulären Adnexe zu ermöglichen [3]. Eine Sonderform des Basalzellularinons ist das regressive Basalzellularinon, das sich histologisch verschiedenartig manifestieren kann [4]. Die aktive Regression ist histologisch leicht zu diagnostizieren, da hier der Tumor von Entzündungszellen durchsetzt und abgebaut wird. Reste des Basalzellularinons sind i. d. R. noch sichtbar. Nach der erfolgten Regression ist u. U. nur noch Narbengewebe nachweisbar, ohne dass Tumorherde sichtbar sind (► **Abb. 3**). Engmaschige klinische Verlaufskontrollen sind hier notwendig, um ein mögliches Rezidiv von außerhalb des Resektionsrandes verbliebenen Tumorsinseln rechtzeitig zu identifizieren. Dies muss dem Kliniker im Befund entsprechend kommuniziert werden. Eine Diagnose „Narbengewebe, kein Nachweis von Tumor“ ist sicherlich unvollständig und deckt die Komplexität des Befundes nicht ausreichend ab. Es sollte zumindest der Verdacht auf ein regressives Basalzellularinon mit der Notwendigkeit engmaschiger Nachkontrollen explizit ausgewiesen werden.

Eine weitere speziell ophthalmopathologische Herausforderung ist die Diagnostik von Talgdrüsenkarzinomen. Sie erfordert nicht nur klinisch, sondern auch histologisch sehr detaillierte Kenntnisse und Erfahrung von/mit Tumoren der okulären Adnexe. Dem Ophthalmopathologen* ist diese Entität histologisch prä-

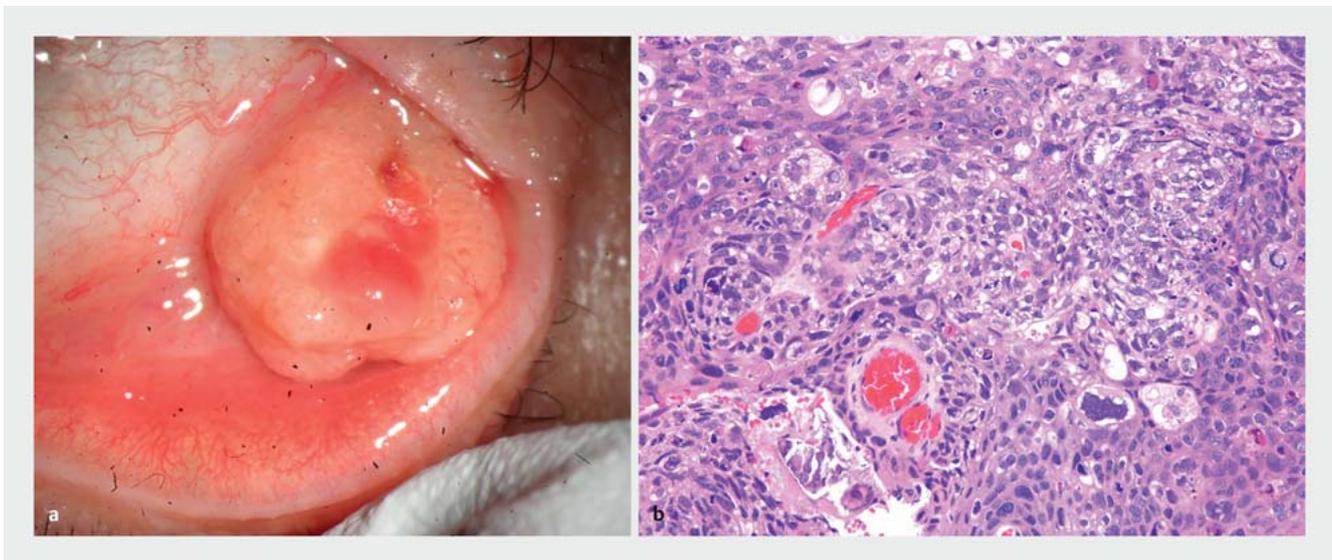
sent (► **Abb. 4**), ebenso wie deren charakteristische klinische Eigenschaften [5]. Gut differenzierte Talgdrüsenkarzinome sind histologisch durch eine entsprechende Talgdrüsendifferenzierung charakterisiert. Diese können auch am formalinfixierten paraffinierten Gewebe mittels Immunfärbungen für Adipophilin nachgewiesen werden [6]. Außerdem können immunhistochemische Färbungen gegen das epitheliale Membranantigen (EMA), den Androgenrezeptor und Perforin hilfreich sein [7–9]. Je undifferenzierter das Talgdrüsenkarzinom ist, desto schwieriger ist die Abgrenzung zum Plattenepithelkarzinom. Eine Assoziation des Tumors mit Talgdrüsen sowie ein pagetoides Wachstum weisen auf ein Talgdrüsenkarzinom hin. Bei letzterem Wachstumsmuster müssen Landkartenbiopsien der Bindehaut gewonnen werden, die im Verlauf auch ggf. wiederholt werden müssen (z. B. zur Kontrolle des Therapieerfolges).

Auch die Diagnostik einer Keratitis ist oft eine Herausforderung. Nicht selten sind die mikrobiologischen Abstriche (Kultur und PCR [polymerase chain reaction]) ergebnislos. Dann kann ggf. die histologische Untersuchung von Abstrichmaterial nicht nur Bakterien (Gram-Färbung) nachweisen, sondern auch Pilze (PAS-Reaktion [PAS: periodic acid Schiff], Grocott-Färbung), Akanthamoeben (PAS-Reaktion, Calcofluor white) und Mikrosporidien (HE-Färbung [HE: Hämatoxylin-Eosin], modifizierte Ziehl-Neelsen-Färbung). Die Diagnose kann in einigen Fällen allerdings erst an Keratoplastikmaterial gestellt werden, insbesondere wenn die Erreger nur im posterioren Stroma zu finden sind. Vor allem die Pilzkeratitis (► **Abb. 5**) stellt nicht nur therapeutisch, sondern auch diagnostisch eine besondere Herausforderung dar [10]. Selbst bei eindeutigem histologischem Befund ist ein mikrobiologischer Nachweis oft nicht erfolgreich. Daher sollte bei klinischem Verdacht auf eine Pilzkeratitis auch immer ein scharfer Hornhaut-

* Die Autorinnen möchten klarstellen, dass die männliche Form „der Ophthalmopathologe“ selbstverständlich weibliche und männliche entsprechend qualifizierte Ärzte umfasst.



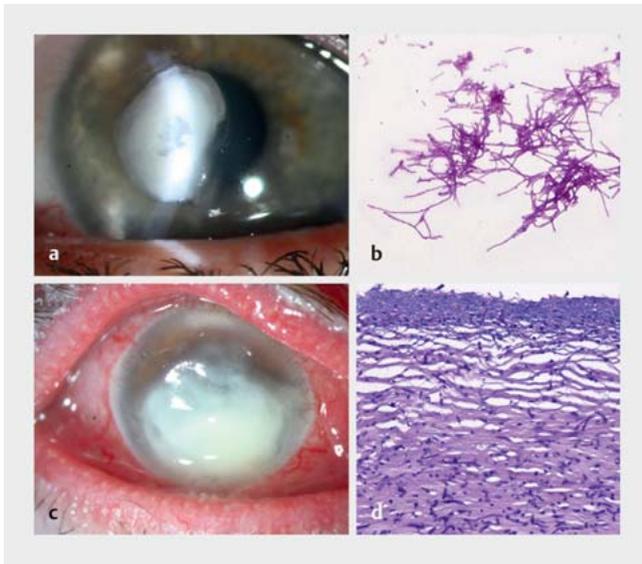
► **Abb. 3** Regressives Basalzellkarzinom. In der Übersicht zeigt sich Hautgewebe mit narbigem Bindegewebe, Muskulatur, einer umschriebenen Entzündungsreaktion (Stern) sowie Hautanhangsgebilden (b, HE-Färbung, 40 ×). Höhere Vergrößerung des Narbengewebes mit ungeordneten Kollagenfibrillen, neu gebildeten Gefäßen und chronischen Entzündungszellen (b, HE-Färbung, 100 ×). Aufgrund des klinischen Bildes, das den Verdacht auf einen malignen epithelialen Tumor nahelegte, sowie des Verlaufs mit klinisch gesichertem Basalzellkarzinom zu einem späteren Zeitpunkt [4], konnte unter Berücksichtigung dieser Aspekte die Diagnose eines regressiven Basalzellkarzinoms gestellt werden.



► **Abb. 4** Talgdrüsenkarzinom. Papillomatöser Tumor auf der tarsalen Bindehaut (a). Histologisch zeigt sich ein Tumor aus polymorphen Zellen mit teils bizarren Mitosen bei insgesamt deutlich erhöhter Mitoserate. Einige Tumorzellen weisen eine Talgdrüsendifferenzierung mit kleinen Lipideinschlüssen auf (b, HE-Färbung, 200 ×).

abstrich (► **Abb. 5**) durchgeführt und das gewonnene Material zusätzlich mittels der PAS-Reaktion untersucht werden. Dies gewährt einen zuverlässigen und schnellen Erregernachweis innerhalb weniger Stunden.

Beim Aderhautmelanom sind die zur Bestimmung des Risiko- profils im Hinblick auf die Metastasierung histologischen Parame- ter wie u. a. Zelltyp und das Vorhandensein von „Vasculogenic Mimicry“ durch die genetischen Nachweismethoden (wie der

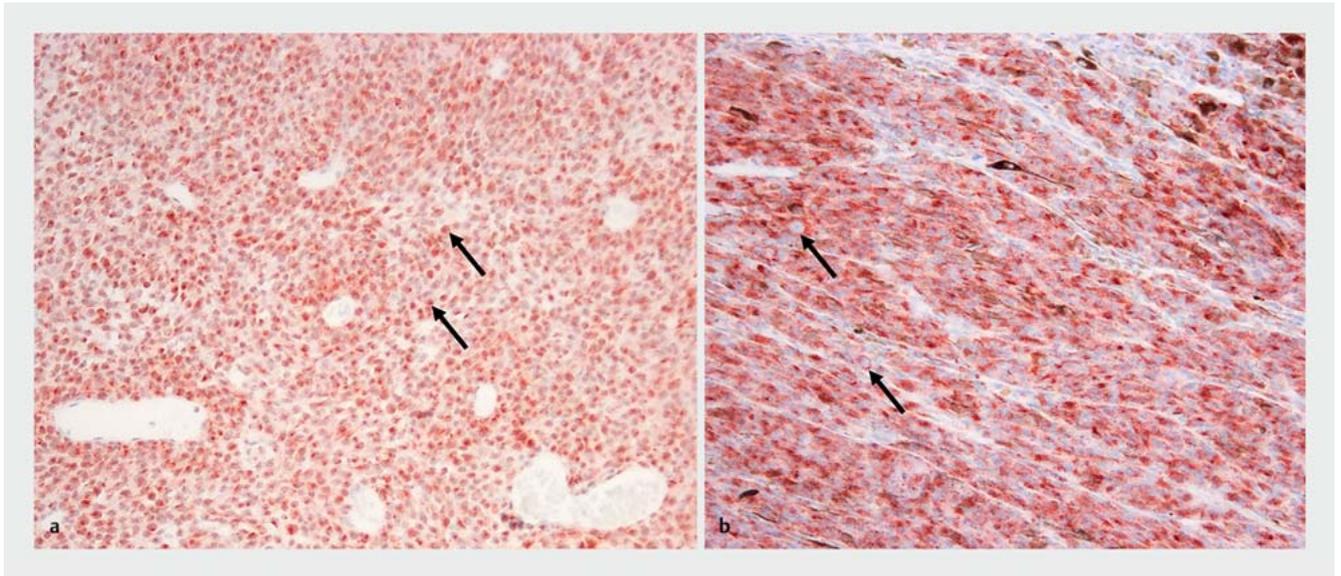


► **Abb. 5** Pilzkeratitis. Klinisches Bild eines weißlichen, flauschigen Hornhautinfiltrats (a). Ein scharfer Abstrich ermöglichte den Nachweis PAS-positiver Fadenpilze, obwohl in der mikrobiologischen Untersuchung keine Erreger nachgewiesen werden konnten (b, PAS-Reaktion, 200 ×). Längere Zeit bestehendes Hornhautulcus mit Superinfektion durch Pilze (c). Im Paraffinschnitt erkennt man zahlreiche PAS-positive Pilzelemente. Die mikrobiologische Untersuchung ergab *Aspergillus flavus* (d, PAS-Reaktion, 200 ×).

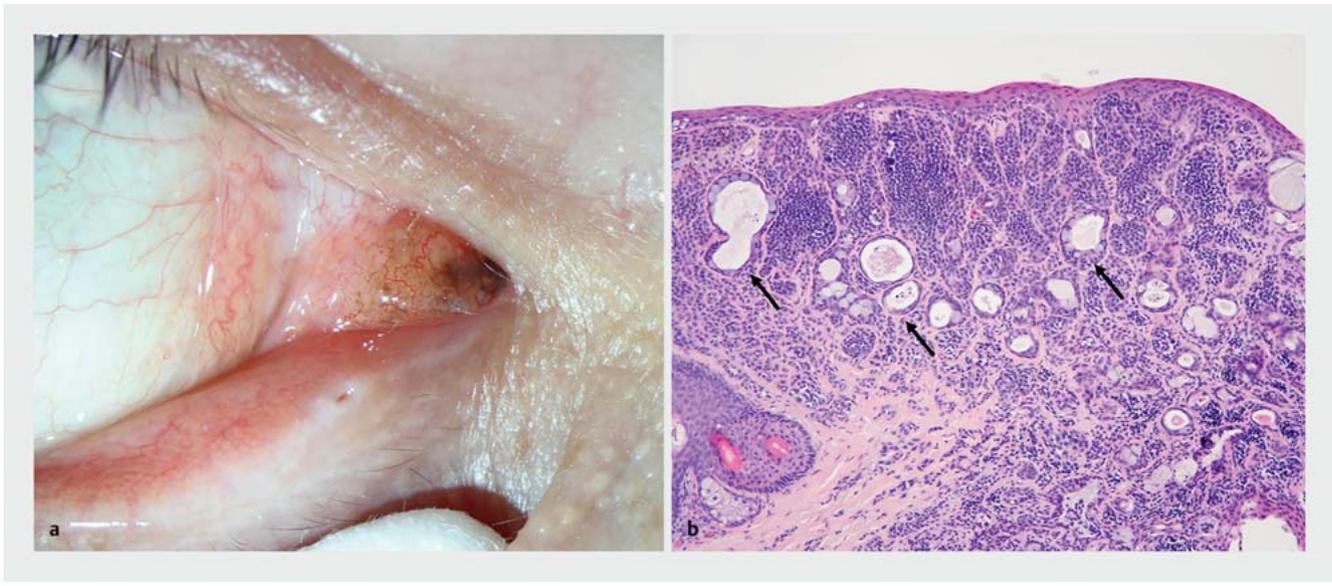
Chromosom-3-Status und das Genexpressionsprofil) abgelöst worden. Ein Parameter, der mit der Monosomie 3 und somit einer hohen Metastasierungswahrscheinlichkeit eng korreliert, ist die BRCA1-associated-Protein-1-Mutation (BAP1-Mutation) [11]. Immunhistochemisch lässt sich eine BAP1-Mutation anhand des Verlustes der nukleären BAP1-Färbung nachweisen (► **Abb. 6**) [12–15]. Diese immunhistochemische Nachweismethode ist – im Gegensatz zu einer genetischen Untersuchung – schnell und günstig, wenn auch die Interpretation nicht immer ganz eindeutig ist [16]. Dennoch wird derzeit diskutiert, inwieweit die BAP1-Immunfärbung in das diagnostische Panel beim Aderhautmelanom aufgenommen werden sollte.

Klinisch-pathologische Korrelation

Die klinisch-pathologische Korrelation ist das Herzstück der Ophthalmopathologie. Das ophthalmopathologische Grundwissen unterstützt die klinische Untersuchung durch gedanklichen Transfer des klinischen Bildes an der Spaltlampe in ein histologisches Bild sowie umgekehrt den Transfer des histologischen Befundes in den klinischen Befund. Daraus resultiert eine bessere Einschränkung der Differenzialdiagnosen einhergehend mit einer verbesserten Beratung des Patienten hinsichtlich der weiteren Therapie sowie eine bessere Planung des evtl. notwendigen operativen Vorgehens.



► **Abb. 6** BAP1-Immunfärbung beim Aderhautmelanom. Nukleäre BAP1-Expression im Aderhautmelanom vereinbar mit BAP1-Wildtyp (a, 400 ×). Zwei der gefärbten Zellkerne sind exemplarisch mittels Pfeilen markiert. Fehlen der nukleären BAP1-Expression (Pfeile und zytoplasmatische Färbung) vereinbar mit BAP1-Mutation (b, 400 ×). Bei einer negativen BAP1-Immunreaktion sind die Zellkerne nicht angefärbt. Wichtig ist daher, dass eine positive interne Kontrolle (intratumorale Gefäße, Entzündungszellen oder retinale Zellen) vorhanden ist, um ein Nichtfunktionieren der Färbung auszuschließen. Zudem kann (dies ist aber nicht obligat) eine zytoplasmatische Färbereaktion auftreten, da eine BAP1-Mutation zu einem veränderten Genprodukt führt, das auch die Fähigkeit verloren haben kann, in den Zellkern eingeschleust zu werden und somit im Zytoplasma nachweisbar ist [53].



► **Abb. 7** Karunkelnävus. Teils pigmentierte, teils unpigmentierte Läsion der Karunkel mit Zysten (a). Histologisch zeigen sich nestförmig angeordnete Nävuszellen ohne Zellatypien sowie zahlreiche Bindehautimplantationszysten (Pfeile; b, HE-Färbung, 100 ×).

Ein klassisches Beispiel für eine klinisch-pathologische Korrelation findet sich bei der Evaluation melanozytärer Läsionen der Bindehaut, Plica und Karunkel. Der klassische Nävus an diesen Lokalisationen – ob pigmentiert oder unpigmentiert – weist Bindehautepithelimplantationszysten auf, die sowohl klinisch als auch histologisch sichtbar sind (► **Abb. 7**). Die Zysten sind meist sehr klein, können aber auch eindruckliche Ausmaße annehmen. Insbesondere bei kleinen, unpigmentierten Läsionen sind die Bindehautzysten wegweisend für einen Nävus. Bei der primär erworbenen Melanose/konjunktivalen melanozytären intraepithelialen Neoplasie (C-MIN) und dem Bindehautmelanom finden sich diese Zysten typischerweise nicht.

Bei der primär erworbenen Melanose mit Atypie zeigt sich histologisch ein gänzlich anderes Bild mit intraepithelialer Nestbildung. Die von Coupland und Damato publizierte C-MIN-Klassifikation [17, 18] stellt eine deutliche Verbesserung zur Klassifikation der primär erworbenen Melanose (PAM, primary acquired melanosis) [19] dar, die in PAM ohne und mit Atypie eingeteilt wird. Dies ist eine sehr vereinfachte Darstellung und Übergänge werden nicht berücksichtigt. Die C-MIN-Klassifikation beruht auf einem Score für die horizontale und vertikale Ausdehnung der atypischen Melanozyten sowie der Zellmorphologie. Ziel der klinisch-pathologischen Korrelation ist es nun, Cut-off-Werte zu definieren, ab denen eine C-MIN mit lokaler Chemotherapie behandelt werden sollte.

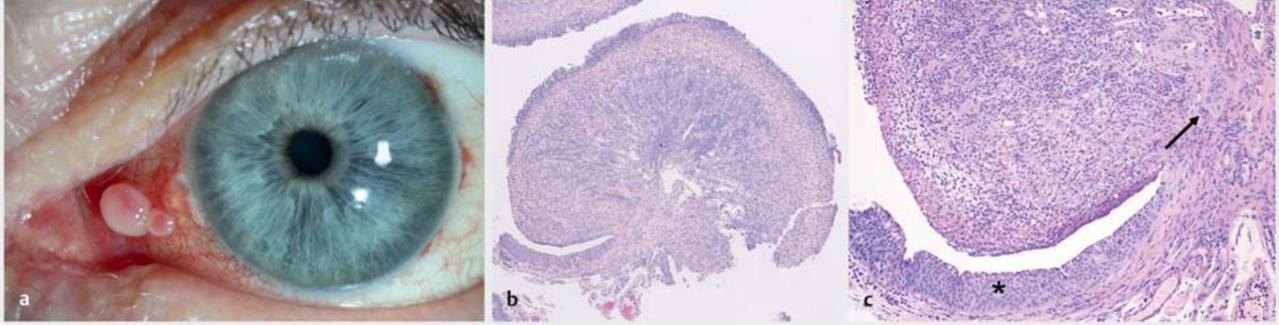
Von der klinisch-pathologischen Korrelation lassen sich auch Aspekte im Bezug auf das chirurgische Vorgehen ableiten [20]. Ein pyogenes Granulom ist eine reaktive benigne Gewebsneubildung, die am häufigsten nach Trauma oder Chalazion auftreten kann, selten aber auch im Rahmen von Tumoren. Bei Letzterem ist insbesondere die Inspektion des das pyogene Granulom umgebenden Gewebes wichtig. Hier bestimmt das histopathologische Wissen das klinische Handeln. So ist ein papillomatöser Aspekt

des umgebenden Oberflächenepithels verdächtig auf einen neoplastischen Prozess – eine konjunktivale intraepitheliale Neoplasie oder ein Plattenepithelkarzinom – an der Basis bzw. der Umgebung des pyogenen Granuloms (► **Abb. 8**) [20]. Daher sollte auch jedes exzidierte Material histologisch untersucht und pyogene Granulome sollten immer mit der Basis abgetragen werden, damit ein potenziell malignes Geschehen nicht übersehen wird. Wurde die Basis chirurgisch nicht reseziert, kann die exakte Diagnose histologisch nicht gestellt werden, da letztendlich nur das eingesandte Material untersucht werden kann.

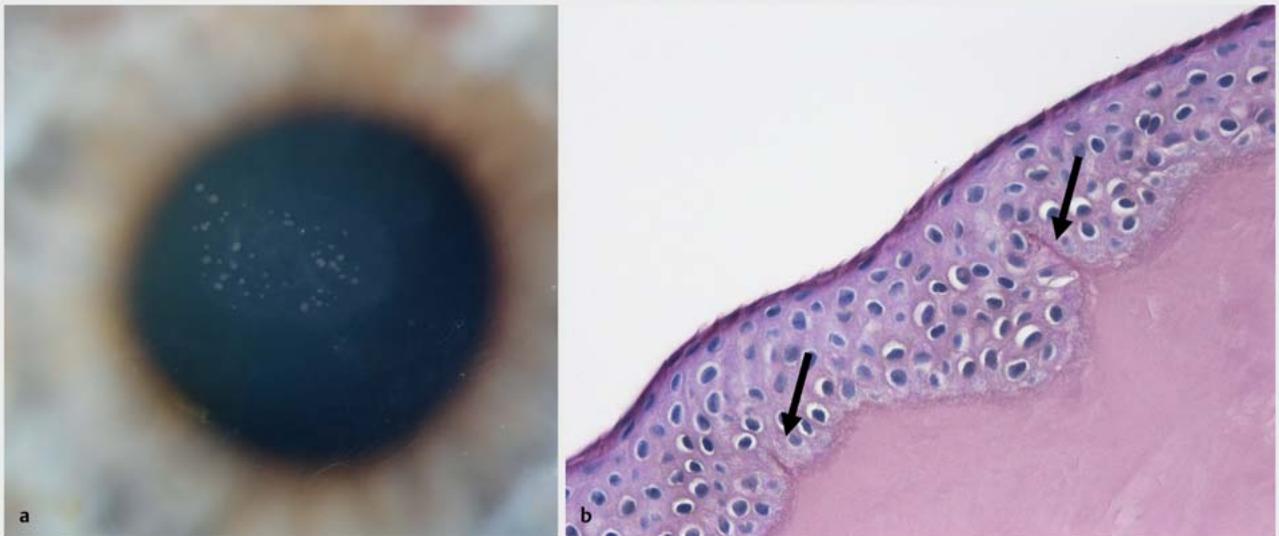
Die klinisch-pathologische Korrelation von Hornhautdystrophien ist wichtiger Bestandteil der Ophthalmopathologie. Auch wenn neuere bildgebende Verfahren – zusammen mit der Spaltlampenuntersuchung – eine Verbesserung der klinischen Diagnostik darstellen, so sichert die Ophthalmopathologie nicht nur die spezifische Diagnose, sondern das histologische Bild der Dystrophien hat auch Einfluss auf das Operationsverfahren. Beispielsweise ist bei der makulären Dystrophie auch das Endothel betroffen, was erklärt, warum eine DALK (deep anterior lamellar keratoplasty) mit einer höheren Rezidivrate der makulären Dystrophie einhergeht als eine perforierende Keratoplastik [21].

Die Map-Dot-Fingerprint-Dystrophie ist eine der häufigeren Hornhautdystrophien. Meist führen konservative Behandlungsstrategien mit unkonserverten Tränenersatzmitteln und Applikation pflegender Augensalben zu einer deutlichen Linderung der Beschwerden. Bei deutlicher Visusminderung durch zentrale Veränderungen oder Heilungsstörungen der Hornhautoberfläche kann auch eine fokale Abrasio corneae therapeutisch in Erwägung gezogen werden. Histologisch können die entsprechenden Veränderungen nachvollzogen werden, die durch Basalmembraneinschlüsse im Epithel zu erklären sind (► **Abb. 9**).

Die klinische Beurteilung retinaler Erkrankungen wurde durch die optische Kohärenztomografie (OCT) revolutioniert. Es handelt



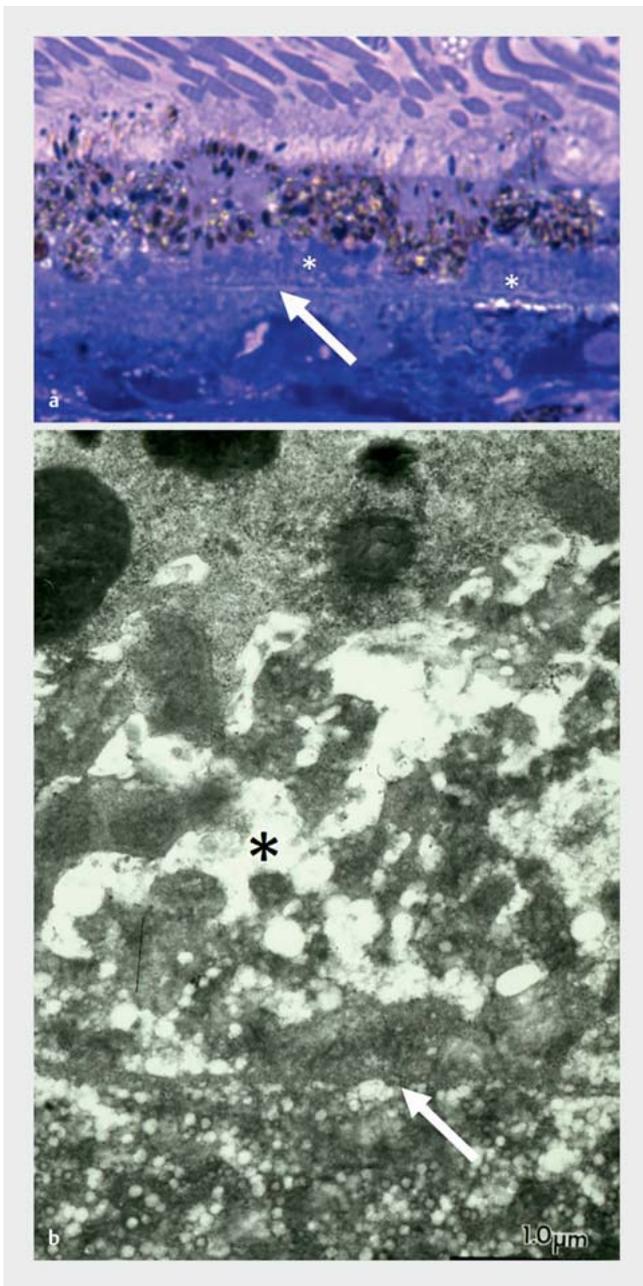
► **Abb. 8** Pyogenes Granulom mit konjunktivaler intraepithelialer Neoplasie (CIN). Zwei kleine noduläre, weißlich-rötliche Bindehauttumoren (a). Das histologische Bild zeigt ein klassisches pyogenes Granulom, bestehend aus lockerem Bindegewebe mit einem chronischen gemischtzelligen Entzündungszellinfiltrat, das von radiär angeordneten Gefäßen durchsetzt ist. Die Epithelbedeckung fehlt stellenweise (b, HE-Färbung, 40 ×). In der höheren Vergrößerung zeigt sich eine Reifungsstörung mit Verlust von Becherzellen des umgebenden Bindehautepithels. Das Epithel ist zudem verdickt und von polymorphen entarteten Epithelzellen durchsetzt (Stern). An der Basis des pyogenen Granuloms lassen sich ebenfalls dysmorphe Epithelzellproliferate (Pfeil) nachweisen (c, HE-Färbung, 100 ×).



► **Abb. 9** Map-Dot-Fingerprint-Dystrophie. Hornhaut mit klassischen punktförmigen Trübungen sowie linienartigen Veränderungen (a). Histologie des Hornhautabradats mit fokalen Einschlüssen von PAS-positiver Basalmembran (Pfeile, b, PAS-Reaktion, 200 ×).

sich jedoch – auch wenn der Nutzen der OCT unbestritten ist – um eine „Pseudohistologie“ [22]. Daher ist es besonders wichtig, die klinisch und in der OCT beobachteten Veränderungen mit der echten Histologie zu korrelieren, da nur umfassende morphologisch-pathologische Grundlagenkenntnisse eine adäquate und hoffentlich korrekte Interpretation des OCT-Bildes erlauben. Interessante Aspekte haben sich z. B. bei der Beurteilung von Laserkoagulationseffekten [23], aber auch bei der Darstellung von Veränderungen im Rahmen der altersabhängigen Makuladegeneration ergeben [24]. Die bereits von Sarkis [25] beschriebenen Ablagerungen zwischen der RPE-Basalmembran und der RPE-Zellmembran (► **Abb. 10**), die sich signifikant von den üblichen Dru-

sen unterscheiden [26], korrelieren möglicherweise mit den retikulären Pseudodrusen, die durch die Fundusautofluoreszenz und die OCT viel Aufmerksamkeit erweckt haben. Auch die neuerdings mittels OCT aufgefallenen „outer retinal tubulations“ (► **Abb. 11**) sind dem Ophthalmopathologen schon seit Langem als unspezifisches Phänomen (degenerative Netzhautrosetten) im Rahmen degenerativer Netzhauterkrankungen bekannt. Es bleibt spannend zu sehen, inwieweit die noch sehr spärlichen Korrelationen zwischen Bildgebung und Histologie des menschlichen Auges uns hier zu weiterführenden Erkenntnissen verhelfen.



► **Abb. 10** Konfluierende Ablagerungen bei einer 83-jährigen Frau mit altersabhängiger Makuladegeneration. Semidünnschnitt von konfluierenden Ablagerungen (Sterne) zwischen der Bruch-Membran (Pfeil) und dem retinalen Pigmentepithel (RPE, a, Toluidinblau). Korrespondierendes elektronenmikroskopisches Bild mit Ablagerungen (Stern) zwischen der Basalmembran des RPE (Pfeile) und dem RPE (b).

Evaluation neuer Therapiemethoden

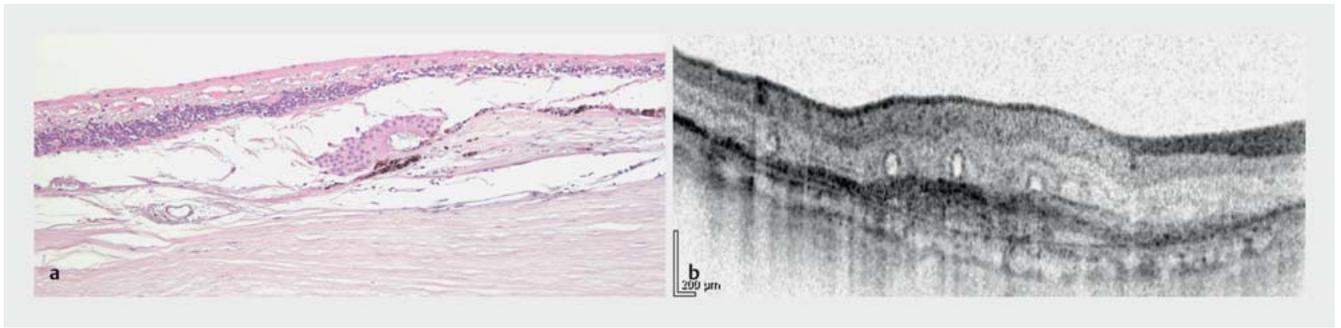
Auch in der Therapie neuerer Therapieverfahren hat die Ophthalmopathologie ihren Stellenwert. Besonders eindrücklich ist dies im Bereich der Hornhautchirurgie. Der Weg der radiären Keratotomie ist längst verlassen, neuere Verfahren haben hier Einzug gehalten. Die Evaluation dieser Verfahren erfolgt durch die klinische

Kontrolle an der Spaltlampe, die In-vivo-Bildgebung (z. B. mittels Vorderabschnitts-OCT und konfokaler Mikroskopie) sowie die histologische Untersuchung von entsprechendem Keratoplastikgewebe. Dies kann im Rahmen von experimentellen Vorversuchen [27, 28] oder auch im Rahmen von Komplikationen [29–31] oder einer Keratoplastik nach vorangegangenen Eingriffen [32, 33] erfolgen. So wurde bei 11 von 12 publizierten Fällen [29, 34, 35] von Keratoplastikmaterial nach Crosslinking (CXL) ein persistierender Keratozytenverlust histologisch nachgewiesen (► **Abb. 12**), und zwar in einem Zeitraum nach CXL, der deutlich über der Zeitspanne liegt, in der nach pathophysiologischem Keratozytenverlust normalerweise die Repopularisierung erfolgt. Das klinische Korrelat scheint eine Trübung der Hornhaut zu sein [35, 36]. In einem Fall kam es zu einer Hornhautperforation nach fokaler bakterieller Infektion, wobei der persistierende Keratozytenverlust möglicherweise einen begünstigenden Faktor dargestellt hat [35]. Die Risikofaktoren für den persistierenden Keratozytenverlust sind bislang nicht bekannt. Hier ist die Untersuchung weiterer Fälle wünschenswert, um dieses Phänomen weitergehend zu untersuchen.

Auch die ophthalmopathologische Evaluation von Material nach Rekeratoplastik oder Re-DMEK ermöglicht, die entsprechenden Probleme, die zur erneuten Operation geführt haben, weitergehend zu analysieren [31]. So kann nach einer perforierenden Keratoplastik bei Transplantatversagen nach einem Zeitraum von mehreren Jahren eine DMEK (Descemet endothelial keratoplasty) mit etwas größerem Transplantatdurchmesser unter vollständiger Entfernung der Descemet-Membran des ersten Transplantats plus kleinem Wirtsanteil entfernt werden (persönliche Kommunikation Prof. Geerling, Universitäts-Augenklinik Düsseldorf), da die von den Endothelzellen neu gebildete Descemet-Membran offensichtlich stabil genug ist, der Descemetorhexis standzuhalten (noch nicht veröffentlichte Daten). Es zeigt sich aber auch, dass die Wundränder an anderen Stellen überlappen können und dann deutlich instabiler sind.

Die Wundheilung (insbesondere die Adaptation der posterioren Wundränder) und evtl. damit verbundene Komplikationen nach perforierender Keratoplastik oder DMEK können auch an enukleierten Augen untersucht werden (► **Abb. 13**).

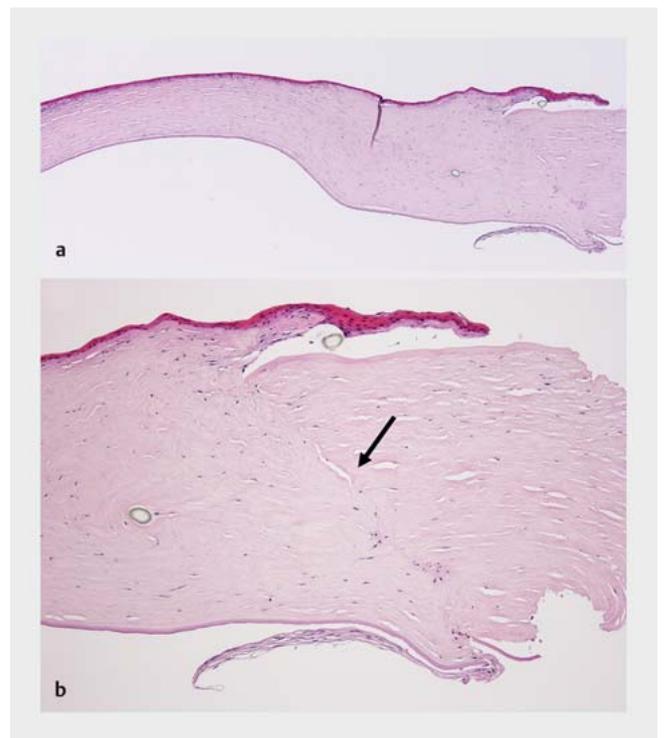
Eine weitere ophthalmopathologisch relevante neue Therapie ist die intraarterielle Chemotherapie mit Melphalan beim Retinoblastom. Hier wird das Chemotherapeutikum in die A. ophthalmica injiziert, um so die Nebenwirkungen und Folgeschäden einer systemischen Chemotherapie zu umgehen. Die histopathologische Untersuchung von Augen, die im Verlauf dennoch (u. a. aufgrund einer ausbleibenden Tumorremission) enukleiert werden mussten, ergab intravaskuläre Fremdkörpergranulome und thrombotische Ereignisse anderer Genese, die auf die Chemotherapie zurückzuführen sind [37]. Auch konnte eine ischämische Atrophie der Netzhaut (und Aderhaut) nachgewiesen werden [37]. Dies stellt nicht automatisch eine Einschränkung zur Anwendung dieses Verfahrens dar, aber mögliche Folgen – wie z. B. eine Entzündungsreaktion mit Folgeschäden – sollten im klinischen Verlauf berücksichtigt und gezielt ausgeschlossen werden.



► **Abb. 11** Outer retinal Tubulations. Histologisches Bild einer degenerativen Netzhautretse bei altersabhängiger Makuladegeneration (a, HE-Färbung, 100 ×). SD-OCT-Aufnahme eines anderen Patienten mit altersabhängiger Makuladegeneration (b).



► **Abb. 12** Persistierender Keratozytenverlust nach Crosslinking bei Keratokonus. Histologisch zeigt sich ein nahezu vollständiger Verlust von Keratozyten im posterioren Stroma (im Gegensatz dazu sind die Keratozyten im anterioren Stroma deutlich sichtbar; HE-Färbung, 100 ×). Beim kornealen Crosslinking sollte bei Anwendung des Dresdener Protokolls und einer Mindesthornhautdicke nach Abrasio von 400 µm ein Keratozytenverlust im anterioren Stroma erwartet werden. Bei den bislang veröffentlichten Fällen von Keratoplastikmaterial nach Crosslinking (bislang erfreulicherweise eine Ausnahme) zeigten sich verschiedene Lokalisationen des Keratozytenverlusts – im anterioren Stroma, im gesamten Stroma und auch im posterioren Stroma. Ob ein posteriorer Keratozytenverlust möglicherweise mit einem bestimmten Protokoll assoziiert sein könnte, ist bei geringer Fallzahl zum derzeitigen Zeitpunkt nicht eindeutig zu klären.



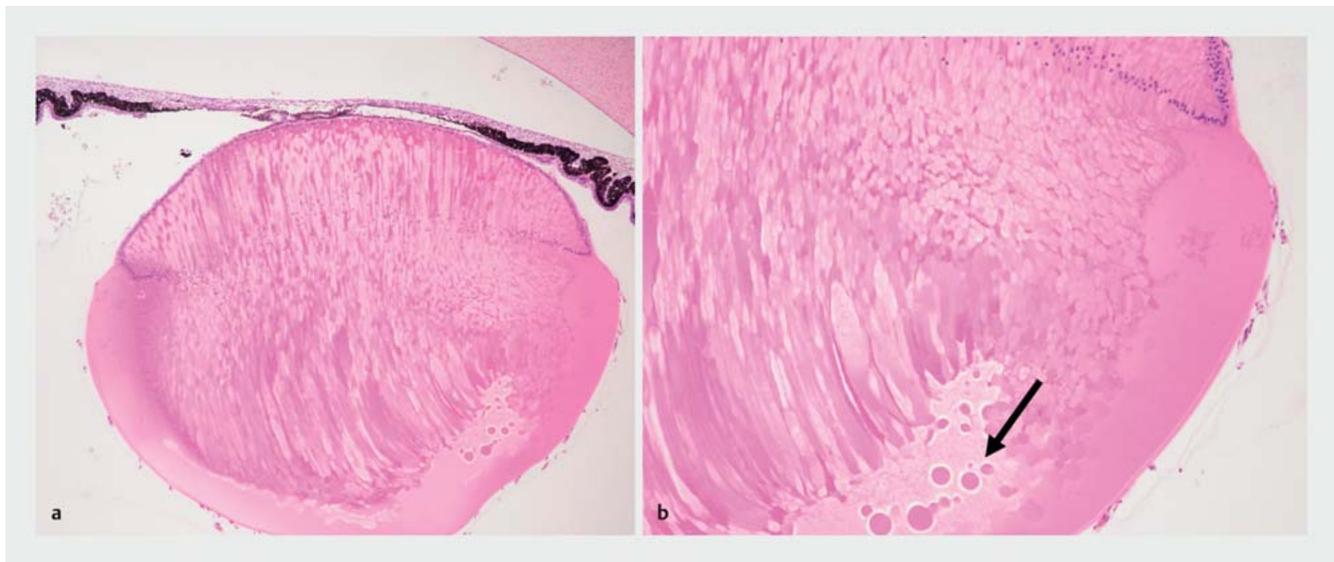
► **Abb. 13** Histologische Aufarbeitung des entnommenen Materials bei Rekeratoplastik nach Transplantatversagen infolge einer Endophthalmitis nach Kataraktoperation. Dargestellt ist der Übergang zwischen Hornhautspendergewebe und Wirt (a, HE-Färbung, 40 ×). Der Wundrand (Pfeil) ist gut sichtbar, ebenso der Faden im mittleren Stroma und subepithelial. Zudem zeigt sich eine retrokorneale Membran (b, HE-Färbung, 200 ×).

Forschung

Nicht zuletzt liegt ein weiterer Schwerpunkt der Ophthalmopathologie in der Forschung. Ihre Rolle besteht zum einen in der Evaluation von Tier- oder anderen Modellen im Hinblick auf die klinische Situation beim Menschen. Beispielhaft seien hier die Tiermodelle zur altersabhängigen Makuladegeneration und zu intraokularen Tumoren genannt [38–42]. Zum anderen ist natürlich die Untersuchung von humanem Gewebe (nach Abschluss der histopathologischen Routineuntersuchung) für akademische Fragestellungen äußerst relevant. In Bezug auf das Aderhautmelanom konnte die Korrelation von histologischen Parametern – darunter Zelltyp (spindelzellig vs. epitheloid) und „Vasculogenic Mimicry“ – mit der Überlebensprognose des Patienten gezeigt

werden [43–45]. Pathogenetische Bedeutung haben das Vorhandensein von Makrophagen vom M2-Typ und T-Lymphozyten, die ebenfalls prognostische Relevanz haben [46–48].

Die ophthalmopathologische Aufarbeitung fetaler Augen [49] führte neben weiteren Erkenntnissen hinsichtlich der physiologischen Entwicklung [50] auch zur Charakterisierung von Artefakten [51], die in verschiedenen okulären Strukturen die Beurteilung erschweren und bei der Linse sogar eine Katarakt vortäuschen können (► **Abb. 14**) [52].



► **Abb. 14** Formalinfixierte fetale Linse mit ausgeprägten Artefakten (a, HE-Färbung, 40 ×). Es zeigen sich kugelartige Artefakte (Pfeil), subkapsuläres proteinreiches Material und Vakuolen (b, HE-Färbung, 100 ×).

Zusammenfassend lässt sich anhand dieser wenigen Beispiele zeigen, dass die Ophthalmopathologie nicht nur ein Fach der Vergangenheit, sondern vor allem ein Fach der Zukunft ist. Die Ophthalmopathologie entwickelt sich mit dem medizinischen und ophthalmologischen Fortschritt weiter und dient auch dazu, diesen zu evaluieren. Insbesondere die klinisch-pathologische Korrelation ist ein unschätzbare Gut für die nachhaltige Qualität der Augenheilkunde. Die Ophthalmopathologie bietet zweifelsohne mehr dar als die reine Diagnostik, und Kliniken mit ophthalmopathologischen Laboren profitieren nachweislich von einer verbesserten Aus- und Weiterbildung und umfangreicheren Forschungsaktivitäten, was sich auch – aber nicht allein – in der Zahl der Publikationen widerspiegelt [2]. Nicht alle diese Parameter sind unmittelbar messbar. Gerade deshalb ist es wichtig, dass nicht nur die Ophthalmopathologen selbst, sondern auch die Ordinarien sich der Bedeutung der Ophthalmopathologie bewusst bleiben, damit nicht weitere Labore – wie in der Vergangenheit geschehen – aufgrund ökonomischer Zwänge geschlossen werden. Letzteres würde sich kurz-, mittel- und langfristig auf die gesamte Ophthalmologie auswirken und diese in verschiedenen Bereichen ihrer Exzellenz berauben. Die Ophthalmopathologie war, ist und wird weiterhin der Goldstandard bei vielen ophthalmologischen Fragestellungen bleiben.

Danksagung

Wir danken Parand Widmar und Claudine Strack für die Unterstützung bei der Anfertigung der histologischen Bilder.

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Rohrbach JM. Albrecht von Graefe (1828–1870) und die Ophthalmopathologie. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2015; 232: 1101–1104. doi:10.1055/s-0035-1545738
- [2] Rohrbach JM, Auw-Hädrich C, Messmer EM et al. Zur Situation der Ophthalmopathologie in Deutschland: eine aktuelle Bestandsaufnahme. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2009; 226: 740–746. doi:10.1055/s-0028-1109695
- [3] Rokohl AC, Kopecky A, Guo Y et al. Chirurgische Resektion mit ophthalmoplastischer Rekonstruktion: Goldstandard beim periokulären Basalzellkarzinom. *Ophthalmologie* 2020; 117: 95–105. doi:10.1007/s00347-019-00973-x
- [4] Herwig-Carl MC, Loeffler KU. Regression of periocular basal cell carcinoma: a report of four cases with clinicopathologic correlation. *Ocul Oncol Pathol* 2020; 6: 107–114. doi:10.1159/000501370
- [5] Cicinelli MV, Kaliki S. Ocular sebaceous gland carcinoma: an update of the literature. *Int Ophthalmol* 2019; 39: 1187–1197. doi:10.1007/s10792-018-0925-z
- [6] Jakobiec FA, Mendoza PR. Eyelid sebaceous carcinoma: clinicopathologic and multiparametric immunohistochemical analysis that includes adipophilin. *Am J Ophthalmol* 2014; 157: 186–208.e2. doi:10.1016/j.ajo.2013.08.015
- [7] Jakobiec FA, Werdich X. Androgen receptor identification in the diagnosis of eyelid sebaceous carcinomas. *Am J Ophthalmol* 2014; 157: 687–696.e1–e2. doi:10.1016/j.ajo.2013.12.009
- [8] Schmitz EJ, Herwig-Carl MC, Holz FG et al. Sebaceous gland carcinoma of the ocular adnexa – variability in clinical and histological appearance with analysis of immunohistochemical staining patterns. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2017; 255: 2277–2285. doi:10.1007/s00417-017-3738-2
- [9] Mittal R, Araujo I, Czanner G et al. Perforin expression in eyelid sebaceous carcinomas: a useful and specific immunomarker for the differential diagnosis of eyelid carcinomas. *Acta Ophthalmol* 2016; 94: e325–e330. doi:10.1111/aos.12972

- [10] Roth M, Daas L, Renner-Wilde A et al. Das Deutsche Pilz-Keratitis-Register: Erste Ergebnisse einer multizentrischen Erhebung. *Ophthalmologie* 2019; 116: 957–966. doi:10.1007/s00347-019-0871-9
- [11] van Essen TH, van Pelt SI, Versluis M et al. Prognostic parameters in uveal melanoma and their association with BAP1 expression. *Br J Ophthalmol* 2014; 98: 1738–1743. doi:10.1136/bjophthalmol-2014-305047
- [12] Koopmans AE, Verdijk RM, Brouwer RWW et al. Clinical significance of immunohistochemistry for detection of BAP1 mutations in uveal melanoma. *Mod Pathol* 2014; 27: 1321–1330. doi:10.1038/modpathol.2014.43
- [13] van de Nes JAP, Nelles J, Kreis S et al. Comparing the prognostic value of BAP1 mutation pattern, chromosome 3 status, and BAP1 immunohistochemistry in uveal melanoma. *Am J Surg Pathol* 2016; 40: 796–805. doi:10.1097/PAS.0000000000000645
- [14] Kalirai H, Dodson A, Faqir S et al. Lack of BAP1 protein expression in uveal melanoma is associated with increased metastatic risk and has utility in routine prognostic testing. *Br J Cancer* 2014; 111: 1373–1380. doi:10.1038/bjc.2014.417
- [15] Szalai E, Wells JR, Ward L et al. Uveal melanoma nuclear BRCA1-associated protein-1 immunoreactivity is an indicator of metastasis. *Ophthalmology* 2018; 125: 203–209. doi:10.1016/j.ophtha.2017.07.018
- [16] Herwig-Carl MC, Sharma A, Moulin A et al. BAP1 immunostaining in uveal melanoma: potentials and pitfalls. *Ocul Oncol Pathol* 2018; 4: 297. doi:10.1159/000486370
- [17] Kenawy N, Lake SL, Coupland SE et al. Conjunctival melanoma and melanocytic intra-epithelial neoplasia. *Eye (Lond)* 2013; 27: 142–152. doi:10.1038/eye.2012.254
- [18] Damato B, Coupland SE. Conjunctival melanoma and melanosis: a reappraisal of terminology, classification and staging. *Clin Exp Ophthalmol* 2008; 36: 786–795. doi:10.1111/j.1442-9071.2008.01888.x
- [19] Folberg R, McLean IW. Primary acquired melanosis and melanoma of the conjunctiva: terminology, classification, and biologic behavior. *Hum Pathol* 1986; 17: 652–654. doi:10.1016/s0046-8177(86)80175-7
- [20] Herwig-Carl MC, Grossniklaus HE, Müller PL et al. Pyogenic granuloma associated with conjunctival epithelial neoplasia: report of nine cases. *Br J Ophthalmol* 2019; 103: 1469–1474. doi:10.1136/bjophthalmol-2018-312960
- [21] Cheng J, Qi X, Zhao J et al. Comparison of penetrating keratoplasty and deep lamellar keratoplasty for macular corneal dystrophy and risk factors of recurrence. *Ophthalmology* 2013; 120: 34–39. doi:10.1016/j.ophtha.2012.07.037
- [22] Herwig MC, Holz FG, Loeffler KU. Early histological alteration of the retina following photocoagulation treatment in diabetic retinopathy as measured by spectral-domain optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012; 250: 473. doi:10.1007/s00417-011-1687-8
- [23] Koinzer S, Saeger M, Hesse C et al. Correlation with OCT and histology of photocoagulation lesions in patients and rabbits. *Acta Ophthalmol* 2013; 91: e603–e611. doi:10.1111/aos.12188
- [24] Zanzottera EC, Messenger JD, Ach T et al. The project MACULA retinal pigment epithelium grading system for histology and optical coherence tomography in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 56: 3253–3268. doi:10.1167/iovs.15-16431
- [25] Sarks SH. Ageing and degeneration in the macular region: a clinico-pathological study. *Br J Ophthalmol* 1976; 60: 324–341. doi:10.1136/bjo.60.5.324
- [26] Löffler KU, Lee WR. Basal linear deposit in the human macula. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1986; 224: 493–501. doi:10.1007/bf02154735
- [27] Mencucci R, Marini M, Paladini I et al. Effects of riboflavin/UVA corneal cross-linking on keratocytes and collagen fibres in human cornea. *Clin Experiment Ophthalmol* 2010; 38: 49–56. doi:10.1111/j.1442-9071.2010.02207.x
- [28] Luft N, Schumann RG, Dirisamer M et al. Wound healing, inflammation, and corneal ultrastructure after SMILE and femtosecond laser-assisted LASIK: a human ex vivo study. *J Refract Surg* 2018; 34: 393–399. doi:10.3928/1081597X-20180425-02
- [29] Pecorella I, Appolloni R, Tiezzi A et al. Histological findings in a failed corneal riboflavin-UVA collagen cross-linking performed for progressive keratoconus. *Cornea* 2013; 32: 191–195. doi:10.1097/ICO.0b013e3182553aac
- [30] Zhang C, Xu J, Chen R. Histology of corneal wound healing after deep lamellar endothelial keratoplasty. *Clin Ophthalmol* 2008; 2: 217–221
- [31] Schmidt I, Schlötzer-Schrehardt U, Langenbucher A et al. Ultrastructural findings in graft failure after Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK) and new triple procedure. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98: e15493. doi:10.1097/MD.00000000000015493
- [32] Schießl G, Suffo S, Milioti G et al. Muraine-Nächte beschleunigen die Abheilung des Hydrops corneae bei akutem Keratotorus. *Ophthalmologie* 2019; 116: 665–668. doi:10.1007/s00347-018-0791-0
- [33] Pang A, Mohamed-Noriega K, Chan AS et al. Confocal microscopy findings in deep anterior lamellar keratoplasty performed after Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty. *Clin Ophthalmol* 2014; 8: 243–249. doi:10.2147/OPHT.S54824
- [34] Messmer EM, Meyer P, Herwig MC et al. Morphological and immunohistochemical changes after corneal cross-linking. *Cornea* 2013; 32: 111–117. doi:10.1097/ICO.0b013e31824d701b
- [35] Müller PL, Loeffler KU, Messmer E et al. Histological corneal alterations in keratoconus after crosslinking-expansion of findings. *Cornea* 2019. doi:10.1097/ICO.0000000000002144
- [36] Müller PL, Löffler KU, Kohlhaas M et al. Morphologische Hornhautveränderungen nach Crosslinking bei Keratokonus. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2018; 235: 809–819. doi:10.1055/s-0043-102577
- [37] Eagle RC, Shields CL, Bianciotto C et al. Histopathologic observations after intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 2011; 129: 1416–1421. doi:10.1001/archophthalmol.2011.223
- [38] Kalirai H, Shahidipour H, Coupland SE et al. Use of the chick embryo model in uveal melanoma. *Ocul Oncol Pathol* 2015; 1: 133–140. doi:10.1159/000370151
- [39] Kilian MM, Loeffler KU, Pfarrer C et al. Intravitreally injected Hcme12 melanoma cells serve as a mouse model of tumor biology of intraocular melanoma. *Curr Eye Res* 2016; 41: 121–128. doi:10.3109/02713683.2015.1004721
- [40] Meyer JH, Larsen PP, Strack C et al. Optical coherence tomography angiography (OCT-A) in an animal model of laser-induced choroidal neovascularization. *Exp Eye Res* 2019; 184: 162–171. doi:10.1016/j.exer.2019.04.002
- [41] Süsskind D, Hurst J, Rohrbach JM et al. Novel mouse model for primary uveal melanoma: a pilot study. *Clin Exp Ophthalmol* 2017; 45: 192–200. doi:10.1111/ceo.12814
- [42] Yang H, Fang G, Huang X et al. In-vivo xenograft murine human uveal melanoma model develops hepatic micrometastases. *Melanoma Res* 2008; 18: 95–103. doi:10.1097/CMR.0b013e318282f628df
- [43] Folberg R, Arbieva Z, Moses J et al. Tumor cell plasticity in uveal melanoma: microenvironment directed dampening of the invasive and metastatic genotype and phenotype accompanies the generation of vasculogenic mimicry patterns. *Am J Pathol* 2006; 169: 1376–1389. doi:10.2353/ajpath.2006.060223
- [44] Meir T, Zeschnigk M, Masshöfer L et al. The spatial distribution of monosomy 3 and network vasculogenic mimicry patterns in uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48: 1918–1922. doi:10.1167/iovs.06-1308
- [45] Stålhammar G, See TRO, Phillips SS et al. Density of PAS positive patterns in uveal melanoma: correlation with vasculogenic mimicry, gene expression class, BAP-1 expression, macrophage infiltration, and risk for metastasis. *Mol Vis* 2019; 25: 502–516

- [46] Herwig MC, Bergstrom C, Wells JR et al. M2/M1 ratio of tumor associated macrophages and PPAR-gamma expression in uveal melanomas with class 1 and class 2 molecular profiles. *Exp Eye Res* 2013; 107: 52–58. doi:10.1016/j.exer.2012.11.012
- [47] Bronkhorst IHG, Ly LV, Jordanova ES et al. Detection of M2-macrophages in uveal melanoma and relation with survival. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 643–650. doi:10.1167/iovs.10-5979
- [48] Bronkhorst IHG, Vu THK, Jordanova ES et al. Different subsets of tumor-infiltrating lymphocytes correlate with macrophage influx and monosomy 3 in uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53: 5370–5378. doi:10.1167/iovs.11-9280
- [49] Herwig-Carl MC, Loeffler KU, Müller AM. Bedeutung der Untersuchung fetaler Augen: Ergänzung der Fetobduktion. *Pathologie* 2017; 38: 231–240. doi:10.1007/s00292-017-0289-6
- [50] Herwig MC, Münstermann K, Klarmann-Schulz U et al. Expression of the lymphatic marker podoplanin (D2–40) in human fetal eyes. *Exp Eye Res* 2014; 127: 243–251. doi:10.1016/j.exer.2014.07.026
- [51] Herwig MC, Müller AM, Holz FG et al. Morphologic analysis of artifacts in human fetal eyes confounding histopathologic investigations. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 2712–2718. doi:10.1167/iovs.10-6301
- [52] Herwig MC, Müller AM, Klarmann-Schulz U et al. Lens artifacts in human fetal eyes – the challenge of interpreting the histomorphology of human fetal lenses. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014; 252: 155–162. doi:10.1007/s00417-013-2485-2
- [53] Melzer C, Sharma A, Peters S et al. Basal cell carcinomas developing independently from BAP1-tumor predisposition syndrome in a patient with bilateral uveal melanoma: diagnostic challenges to identify patients with BAP1-TPDS. *Genes Chromosomes Cancer* 2019; 58: 357–364. doi:10.1002/gcc.22724