Universitätsaugenklinik Hamburg-Eppendorf

Direktor: Dr. med. Gisbert Richard

Postoperative und posttraumatische Epithelinvasion – Daten aus dem ophthalmopathologischen Labor der Universitätsaugenklinik Hamburg 1986-2000

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin

dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg vorgelegt von

Andrea Bangert

aus Bad Hersfeld

Hamburg 2002

Angenommen von dem Fachbereich Medizin

der Universität Hamburg am: 15.10.2002

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin

der Universität Hamburg

1. Gutachter: Prof. Dr. K. Engelmann

2. Gutachter: Prof. Dr. H.-J. Gülzow

3. Gutachter: Prof. Dr. H. Schäfer

Datum des Rigorosums: 11.11.2002

Inhaltsverzeichnis:

Kapitel 1: Arbeitshypothese und Fragestellung 1

Kapitel 2: Einleitung 3

Kapitel 3: Materialien und Methoden 5

3.1 Untersuchungsmaterialien 5

3.1.1 Patienten 5

3.1.2 Geräte 6

3.1.3 Chemikalien 7

3.2 Methoden 9

3.2.1 Färbemethoden 9

3.2.1.1 Hämatoxylin-Eosin-Färbung 10

3.2.1.2 Perjodsäure-Schiff-Reaktion 11

3.2.1.3 Alzianblau-Färbung 12

3.2.1.4 Monoclonal Mouse Anti-Human Cytokeratin 10/13 13

3.2.1.5 Monoclonal Mouse Anti-Human Cytokeratin 19 15

3.2.1.6 Mouse Anti-Human Cytokeratins AE1/AE3 17

3.2.2 Behandlungsmethoden 19

3.2.2.1 Bindehautzystenexzision 19

3.2.2.2 Zystenexzision im Sinne einer sektorellen Iridektomie 19

3.2.2.3 Perforierende Keratoplastik 19

3.2.2.4 Blockexzision 20

3.2.2.5 Enukleation 20

3.2.2.6 Verlaufskontrollen, abwartende Haltung 20

3.2.3 Bestimmung der Sehschärfe (Visus) 21

3.2.4 Statistische Methoden 21

Kapitel 4: Ergebnisse 23

4.1 Inzidenz in der Ophthalmopathologie 23

4.2 Verteilung der Altersklassen im Patientengut 23

4.3 Präoperative klinische Befunde 24

4.3.1 Allgemeinanamnestische Befunde 24

4.3.2 Klinische Diagnose 25

4.3.3 Ursachen für die zystische oder diffuse Epithelinvasion 25

4.3.4 Zeitintervall zwischen Ursache und klinischer Diagnose 27

4.3.5 Lokalisation der zystischen oder diffusen Epithelinvasion 28

4.3.6 Präoperative Visuswerte 29

4.4 Intraoperative Details und Komplikationen 30

4.4.1 Intraoperative Details 30

4.4.2 Intraoperative Komplikationen 33

4.5 Postoperativer Verlauf und Komplikationen 33

4.5.1 Postoperativer Verlauf 33

4.5.2 Postoperative Komplikationen 35

4.5.3 Postoperative Visuswerte 36

4.6 Vergleich von prä- und postoperativen Visuswerten 37

4.7 Histologische Befunde und Diagnosen 42

4.7.1 Vergleich von klinischer und histologischer Diagnose 42

4.7.2 Histologische Färbungen 43

4.7.3 Ergebnisse der Hämatoxylin-Eosin-Färbung und der Perjodsäure-Schiff-Reaktion 44

4.7.4 Ergebnisse der histochemischen und immunhistologischen Färbungen 45

4.7.4.1 Patienten mit zystischer Epithelinvasion der Bindehaut 45

4.7.4.2 Patienten mit zystischer Epithelinvasion der Vorderkammer oder Iris 47

4.7.5 Histologischer Bildteil 49

4.8 Exemplarischer Bildteil 60

Kapitel 5: Diskussion 72

5.1 Entstehung von Epithelinvasionen 72

5.2 Inzidenz 72

5.3 Histologische Entstehungsmechanismen 73

5.4 Immunhistologie 75

5.5 Spontane Iriszyste 76

5.6 Malignität von zystischen oder diffusen Epithelinvasionen 77

5.7 Klinische Befunde 78

5.7.1 Ursachen für die zystische oder diffuse Epithelinvasion 78

5.7.2 Zeitintervall zwischen der Ursache und der klinischen Diagnose 79

5.7.3 Lokalisation zystischer Epithelinvasionen der Vorderkammer oder Iris 79

5.7.4 Behandlungsmethoden von zystischen und diffusen Epithelinvasionen 79

5.7.5 Postoperativer Verlauf 81

5.7.6 Prä- und postoperative Visuswerte 82

5.8 Schlussfolgerungen 83

Kapitel 6: Zusammenfassung 84

Literaturverzeichnis 86

Danksagung 90

Lebenslauf 91

Erklärung 92

Abbildungsverzeichnis:

Abbildung 1: Altersverteilung von männlichen und weiblichen Patienten 6

Abbildung 2: Präoperative Visuswerte von 16 Patienten. LP = Lichtprojektion, HB = Handbewegungen, FZ = Fingerzählen. 29

Abbildung 3: Postoperative Nachbeobachtungszeit in Monaten von 15 Patienten mit zystischer oder diffuser Epithelinvasion 35

Abbildung 4: Präoperative (blaue Balken) und postoperative (rote Balken) Visuswerte bei zystischer oder diffuser Epithelinvasion (n=15). Ein Patient ohne Operation wurde hier nicht berücksichtigt. LP=Lichtprojektion, HB=Handbewegungen, FZ=Fingerzählen 39

Abbildung 5: Fall 4, PAS, Vergrößerung 40x: Epithelimplantationszyste. Das Präparat zeigt intaktes Hornhautepithel, darunter die erhaltene Bowman'sche Schicht, unauffällig geschichtetes lamelläres Hornhautstroma und eine intakte Descemet'sche Membran. Im Zentrum des Präparates intaktes Hornhautendothel mit flachen Endothelzellen in normaler Zahl. In Richtung Kammerwinkel fehlt das Hornhautendothel. Ziliarmuskel und Irisbasis wurden angeschnitten. Im Kammerwinkel liegt ein zystischer Hohlraum, dessen Auskleidung der Hornhautrückfläche, der Irisvorderfläche und dem Kammerwinkel aufliegt. 49

Abbildung 6: Fall 4, Cytok. 10/13, Vergrößerung 400x: Epithelimplantationszyste. Die Iris selbst ist relativ dünn, das Pigmentblatt ist etwas abgelöst. Es zeigt sich eine Gefäßvermehrung des Irisstromas. 50

Abbildung 7: Fall 4, Färbung Cytok. 19, Vergrößerung 200x: Epithelimplantationszyste. Die Zystenauskleidung in der Vorderkammer besteht aus einem einschichtigen Epithel mit Basalmembran. Im Kammerwinkel und auf der Irisvorderfläche ist ebenfalls eine epitheliale Auskleidung mit Basalmembranausbildung festzustellen. 51

Abbildung 8: Fall 6, PAS, Vergrößerung 200x: Epithelimplantationszyste. Mehrschichtiges nicht verhornendes Plattenepithel, darunter ist eine Zyste eingelagert, die aus mehrschichtigem, nicht verhornendem Plattenepithel besteht. Im Zystenlumen befindet sich amorphes Material. 52

Abbildung 9: Fall 6, AB, Vergrößerung 100x: Epithelimplantationszyste. In der Alzianblau-Färbung wird das im Zystenlumen befindliche Material deutlich blau angefärbt, positiver Nachweis von Muzinen. 53

Abbildung 10: Fall 6, AE1/AE3, Vergrößerung 200x: Epithelimplantationszyste. Die Zystenwand stellt sich in der immunhistologischen Färbung mit Mouse Anti-Human Cytokeratins AE1/AE3 deutlich rot dar. 54

Abbildung 11: Fall 9, PAS, Vergrößerung 100x: Epithelimplantationszyste. Blockexzision mit Hornhaut und Iris. Die Hornhautoberfläche besteht aus einem mehrschichtigen, nicht verhornenden Plattenepithel. Das Hornhautstroma ist unauffällig. Die Descemet'sche Membran ist weitgehend intakt. Im Kammerwinkel und auf der Descemet'schen Membran befindet sich ein mehrschichtiges, nicht verhornendes Epithel, das aus gleichen rundlichen Zellen geformt ist. In diesem Bereich finden sich auf der Descemet'schen Membran keine Endothelzellen. Im Zentrum der Epithelzyste zeigt sich, daß Endothelzellen auf die Epithelimplantationszyste übergewachsen sind. Die Irisvorderfläche ist komplett von Epithel überzogen. Ansonsten stellt sich die Iris unauffällig dar. 55

Abbildung 12: Fall 10, PAS, Vergrößerung 200x: Epitheleinwachsung. Das Hornhautepithel fehlt größtenteils. Es sind nur Reste von aufgequollenem, etwas nekrotischem Material vorhanden. Die Bowman'sche Membran ist intakt, das Stroma ist aufgelockert. Die Descemet'sche Membran ist ebenfalls intakt. Das Endothel fehlt größtenteils. In der Peripherie erkennt man ein flaches Epithel, das um die Hornhautexzisionsfläche herum auf die Rückseite hinüberwächst. 56

Abbildung 13: Fall 13, PAS, Vergrößerung 200x: Epithelimplantationszyste. Das Hornhautstroma ist massiv verdickt und weist Anschnitte von zahlreichen Blutgefäßen auf. In der Mitte erkennt man einen zystischen Hohlraum, der von einem mehrschichtigen, nicht verhornenden Plattenepithel ausgekleidet wird. Daran angrenzend befindet sich ein Areal mit pigmenthaltigen spindelförmigen Zellen..... 57

Abbildung 14: Fall 17, Cytok. 19, Vergrößerung 400x: Epithelimplantationszyste. Anschnitt einer über die Hälfte eröffneten Zyste. Die Innenwand der Zyste ist mit einem teils

mehrschichtigen, teils flachen und fast kubisch wirkenden Epithel ausgekleidet. Breite avasculäre und zellarme hyaline Wand..... 58

Abbildung 15: Fall 21, AB, Vergrößerung 100x: Epithelimplantationszyste. Oberflächliches Blockexzidat des korneoskleralen Übergangs, einschließlich des Ziliarkörpers. Es lässt sich ein Epithelprozessor im Wundspalt verfolgen, der zum Teil im Hornhautstroma Epithelproliferationen mit Zystenbildung aufweist. Der Epithelzapfen setzt sich schließlich durch den Descemetdefekt hindurch in eine intraokulare Epithelzyste fort, die sich über die Descemet'sche Membran und den Kammerwinkel auf die Irisvorderfläche erstreckt. Die Ziliarkörperbasis ist - soweit im Schnitt vorhanden – unauffällig. 59

Abbildung 16: Bild 1a) Großflächige Epithelimplantationszyste von 10 bis 12 Uhr, bis in die Pupillarebene reichend. Zustand nach perforierender Verletzung am Limbus bei 1 Uhr, sektorelle Iridektomie und ICCE als Primäreingriff. Die Hornhaut ist teilweise vascularisiert. 60

Abbildung 17: Bild 1b) Makroskopisches Präparat mit Epithelimplantationszyste deutlich innerhalb der Schnittränder erkennbar, sowie der am Limbus befindlichen, vermehrten Vascularisation. Ferner sind muzingefüllte Anteile im skleralen Anteil erkennbar..... 61

Abbildung 18: Bild 1c) Eineinhalb Jahre nach Blockexzision und Fadenentfernung: keine Recurrens der Epithelimplantationszyste, vascularisierte Hornhautnarbe, Pupillarebene frei. 62

Abbildung 19: Bild 2a) Sechzigjähriger Patient mit über alle Quadranten von halb 10 bis halb 1 Uhr reichender Epithelimplantationszyste mit geringfügig mucoidem Inhalt, mit teils okkludierten Gefäßen, mit Iris- und Linsenimpression, mit kornealem „Touch" nach perforierender Verletzung am Limbus. 63

Abbildung 20: Bild 2b) Fluorescenz-Angiographie des Patienten aus 2a) mit später Hyperfluoreszenz, dennoch geringfügig perfundierten Zystengefäßen. 64

Abbildung 21: Bild 2c) Zustand drei Monate nach Blockexzision 12 x 12 mm, sektoreller Iridektomie und ECCE mit Hinterkammerlinsenimplantation. 65

Abbildung 22: Bild 3a) Muzingefüllte Epithelimplantationszyste nach perforierender Verletzung (Spiegelbildung wie bei Hypopyon), Zustand nach ICCE (bei Primärversorgung), Soemmerring'scher Nachstar in Pupillarebene sichtbar. 66

Abbildung 23: Bild 3b) Spaltlampenaufnahme mit kornealem „Touch“. 67

Abbildung 24: Bild 3c) Zustand zwei Jahre nach Fadenentfernung und Blockexzision und einer Minikeratoplastik und sektoreller Iridektomie, Nachstarentfernung und Hinterkammerlinsenimplantation. 68

Abbildung 25: Bild 4a) Bindehautepithelimplantationszyste und Einwachsung nach intraokular durch eine Wundleckage mit Irisprolaps bei 9 Uhr. Zustand nach Primärversorgung einer perforierenden Verletzung am Limbus bei 9 Uhr mit ECCE, Iridektomie und intendiertem Wundverschluss bei 9 Uhr. 69

Abbildung 26: Bild 4b) Exzision der Epithelimplantationszyste mit fibrotischem Narbengewebe am skleralen Teil, doppelwandiger (hier artifiziell teils zerstörter) Zystenwandauskleidung mit Becherzellen..... 70

Abbildung 27: Bild 5) In seltenen Fällen kommen auch intrakorneale Implantationszysten vor. Epithelimplantationszyste korneal in der unteren Zirkumferenz mit Wachstumstendenz und Pseudohypopyon (Spiegelbildung mit Muzin) und Perforationsstelle im zentralen Spalt (Pfeil). 71

Tabellenverzeichnis:

Tabelle 1: Übersicht über die Art der Färbung und die Anzahl der Fälle (n=20). 10

Tabelle 2: Verteilung der Altersklassen 24

Tabelle 3: Klinische Diagnose bei Patienten mit zystischer oder diffuser Epithelinvasion .. 25

Tabelle 4: Ursachen für die zystische oder diffuse Epithelinvasion..... 26

Tabelle 5: Zeitintervall zwischen der Ursache (Trauma oder Operation) und der klinischen Diagnose der Epithelinvasion 27

Tabelle 6: Lokalisation der zystischen oder diffusen Epithelinvasion (n = 16)..... 28

Tabelle 7: Art des durchgeführten chirurgischen Eingriffs und Anzahl der Patienten 30

Tabelle 8: Details der Bindehautzystenexzision..... 31

Tabelle 9: Details der Vorderkammer- oder Iriszystenexzision 32

Tabelle 10: Details der Entfernung diffuser Epithelinvasionen 32

Tabelle 11: Intraoperative Komplikationen 33

Tabelle 12: Postoperative Nachbeobachtungszeit..... 34

Tabelle 13: Voroperation und aufgetretene Komplikation / durchgeführter Folgeeingriff... 36

Tabelle 14: Prä- und postoperative Visuswerte bei zystischer Epithelinvasion der Bindehaut 37

Tabelle 15: Prä- und postoperative Visuswerte bei zystischer Epithelinvasion der Vorderkammer / Iris 38

Tabelle 16: Prä- und postoperative Visuswerte bei diffuser Epithelinvasion 38

Tabelle 17: Statistische Kreuztabellenberechnung zum Vergleich von prä- und postoperativen Visuswerten: Übersicht der verarbeiteten Fälle (n=16); Kreuztabelle mit Angabe der prozentualen Häufigkeit der Fälle (n=15); Chi-Quadrat-Test zur

Bestimmung der Signifikanz unter Berücksichtigung des McNemar-Tests (n=15); Balkendiagramm zur grafischen Darstellung der Visuswertveränderung (n=15)..... 40

Tabelle 18: Vergleich von klinischer und histologischer Diagnose..... 42

Tabelle 19: Übersicht über fünf weitere Patienten, bei denen die Krankenakte mit den klinischen Befunden nicht verfügbar war. Angaben über Geschlecht, Alter, histologische Diagnose und Ursache. 44

Tabelle 20: Histologische Standard-Färbungen mit Hämatoxylin-Eosin und/oder der Perjodsäure-Schiff-Reaktion in acht Fällen, darunter vier Fälle mit diffuser Epithelinvasion 45

Tabelle 21: Histochemische und immunhistologische Färbeergebnisse bei sechs Patienten mit zystischer Epithelinvasion der Bindehaut 46

Tabelle 22: Histochemische und immunhistologische Färbeergebnisse bei fünf Patienten mit zystischer Epithelinvasion der Vorderkammer oder Iris 48

Kapitel 1: Arbeitshypothese und Fragestellung

Die vorliegende Arbeit ist eine retrospektive Studie anhand von 21 Patienten, bei denen zwischen 1986 und 2000 eine zystische oder diffuse Epithelinvasion an der Universitätsaugenklinik Hamburg-Eppendorf dokumentiert und behandelt wird. Dabei stammen 20 Fälle aus dem Archiv des ophthalmopathologischen Labors der Universitätsaugenklinik Hamburg-Eppendorf, und ein Fall wird aufgrund seiner klinischen Diagnose mit in die Studie aufgenommen.

Als wesentliche Voraussetzung für Untersuchungen seltener Augenerkrankungen muss auf eine große Sammlung exzidierter Gewebeproben und klinischer Befunde zugegriffen werden können. Das ophthalmopathologische Labor der Universitätsaugenklinik Hamburg-Eppendorf hat kontinuierlich dokumentierte Befunde seit 1923 und ist damit das älteste ophthalmopathologische Labor mit einer der umfangreichsten Präparatesammlungen in der Bundesrepublik Deutschland.

Von 16 der 21 Patienten liegen sowohl die ausführliche Krankenakte als auch die histologischen Unterlagen vor, so dass anhand dieser Fälle der klinische Verlauf und die chirurgische Behandlung dargestellt werden. Anschließend wird der postoperative Verlauf durch die Darstellung der Entwicklung der prä- und postoperativen Visuswerte bewertet. Bei fünf Patienten liegen nur die histologischen Befunde und Schnittpräparate vor, daher werden diese Patienten nur im histologischen Teil der Arbeit berücksichtigt.

Im praktischen Teil der Studie werden detailierte histologische Untersuchungen vorgenommen, um die klinische Diagnose zu bestätigen und um die Herkunft des implantierten Epithels zu ermitteln. Die exzidierten Gewebeproben werden standardmässig mit der Hämatoxylin-Eosin-Färbung behandelt, histochemisch mit der Perjodsäure-Schiff-Reaktion und Alzianblau-Färbung sowie immunhistologisch mit Monoclonal Mouse Anti-Human Cytokeratin 10/13, Monoclonal Mouse Anti-Human Cytokeratin 19 und Mouse Anti-

Human Cytokeratins AE1/AE3. Die histologische Untersuchung ist wichtig, da klinisch oft Details übersehen oder nicht erkannt werden.

Kapitel 2: Einleitung

Epithelinvasionen in das Augeninnere sind eine seltene Komplikation nach perforierender Verletzung oder nach operativem Eingriff. Epithelinvasionen der Konjunktiva können ausserdem nach entzündlichen Prozessen entstehen (28, 29, 43).

Die tatsächliche Inzidenz von Epithelinvasionen ist wegen ihres geringen Vorkommens, der Schwierigkeit einer klinischen Diagnosestellung und der fehlenden Unterscheidung zwischen Epithelzysten und Epithelinvasionen in den meisten Veröffentlichungen unbekannt (43). Für Epithelinvasionen nach chirurgischen Eingriffen wird eine klinische Inzidenz von 0,12 % angegeben (46). In einer histopathologischen Studie über enukleierte Augen nach Kataraktextraktion wird in 16 % der Fälle eine Epithelinvasion gefunden (23).

Erste Forschungsergebnisse zu diesem Thema werden 1885 von Horsch veröffentlicht. Er untersucht histologisch den Ursprung intraokularer Epithelinvasionen, der zum Beispiel aus der Konjunktiva am Vorhandensein von Becherzellen auszumachen ist. Fehlende Becherzellen deuten auf eine korneale Abstammung hin. Der Ursprung einer Epithelinvasion vom Lidepithel ist an der Keratinisierung zu erkennen, die auch im Augeninneren erhalten bleibt (16).

Insgesamt gibt es in der Literatur nur sehr wenige Veröffentlichungen zu diesem Thema, und meist handelt es sich dabei um Publikationen von Einzelfällen.

Die Behandlung von Epithelinvasionen beinhaltet regelmässige Untersuchungen bezüglich des Vorkommens von 1) Grössenzunahme, 2) Uveitis, 3) kornealem Ödem und 4) Sekundärglaukom. Eine Visusverschlechterung kann auftreten, wenn die Epithelinvasion die zentrale Sehachse erreicht. Das Auftreten einer der oben genannten Komplikationen ist die Indikation für eine chirurgische Behandlung (43).

Wird eine Epithelinvasion gänzlich unbehandelt gelassen, so entwickeln sich ein unbeherrschbares Glaukom und eine massive Epithelinvasion in das Augeninnere, so dass es schliesslich zum Verlust des Auges kommen kann (43).

In der Vergangenheit sind verschiedene Behandlungsmethoden angewendet worden, wie die wiederholte Aspiration der Zystenflüssigkeit, die Injektion von Jodid zum Sklerosieren, die Elektrolyse und Diathermie. Später sind diese Techniken durch die Photokoagulation, die Aspiration in Kombination mit Cryodestruktion und durch die chirurgische Exzision ersetzt worden (43), wobei anzumerken ist, dass das Vorgehen in den ophthalmologischen Zentren der Vereinigten Staaten eher zurückhaltend und weniger invasiv ist als in denjenigen der Bundesrepublik Deutschland, wo eher eine radikal chirurgische Behandlung zur Anwendung kommt (29, 30).

Der Zweck jeder Behandlung sollte die komplette Entfernung des durch Epithelinvasion veränderten Gewebes sein, um Rezidive oder die Umwandlung von zystischer in diffuse Epithelinvasion mit daraus resultierendem Verlust des Auges zu verhindern (29).

Aufgrund der Komplikationen mit denen Epithelinvasionen in das Augeninnere einhergehen, muss besonders auf ihre Vermeidung hingewiesen werden. Dies geschieht durch eine adäquate primäre Wundversorgung perforierender Verletzungen sowie extra- und intraokularer Operationen und ist die beste Prophylaxe hinsichtlich weiterer operativer Eingriffe mit meist ungewissem Ausgang.

Kapitel 3: Materialien und Methoden

3.1 Untersuchungsmaterialien

3.1.1 Patienten

Die in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Patienten wurden in der Universitätsaugenklinik Hamburg-Eppendorf untersucht und behandelt. Sie wurden aufgrund ihrer histologischen Diagnose aus dem Archiv des ophthalmopathologischen Labors ausgewählt. Zwischen 1986 und 2000 wurden dort 8551 Fälle histologisch untersucht. Ein Patient wurde wegen seiner klinischen Diagnose mit in die Studie aufgenommen. In diesem Fall existierten lediglich Verlaufskontrollen, zu einem chirurgischen Eingriff war der Patient nicht bereit.

Das Patientengut enthielt insgesamt 21 Personen, bei denen in den Jahren von 1986 bis 2000 eine zystische oder diffuse Epithelinvasion behandelt oder untersucht und dokumentiert wurde. Von 16 Patienten lagen sowohl die ausführliche Krankenakte als auch die histologischen Unterlagen vor. Von fünf Personen waren lediglich der histologische Befund und die Schnittpräparate verfügbar. Sie wurden daher bei der späteren Auswertung nur mit den histologischen Ergebnissen berücksichtigt.

Die jüngste Patientin war bei der operativen Behandlung 21 Jahre alt, die älteste Frau war 79 Jahre alt. Das Alter der männlichen Patienten reichte von acht Jahren bis zu 59 Jahren. Bei einem männlichen Patienten fand keine Operation statt, daher wurde er mit dem Alter bei Erstvorstellung berücksichtigt (Abbildung 1).

Das Durchschnittsalter des gesamten Patientengutes am Tag der Operation wurde mit 39 Jahren ermittelt. Sieben Patienten waren weiblich (Durchschnittsalter am Tag der Operation 48,3 Jahre), 14 Patienten waren männlich (Durchschnittsalter am Tag der Operation 34,3 Jahre).

In elf Fällen war das rechte Auge betroffen, bei neun Patienten trat die Epithelinvasion auf dem linken Auge auf. Bei einer Patientin wurde keine Angabe gemacht, um welches Auge es sich handelte.

Der Augenarzt eines Patienten, der sich nicht zu weiteren Kontrolluntersuchungen vorstellte, wurde kontaktiert, um den aktuellen Untersuchungsbefund zu erfragen. Dadurch konnte der neueste Befund mit in die Auswertung eingehen.

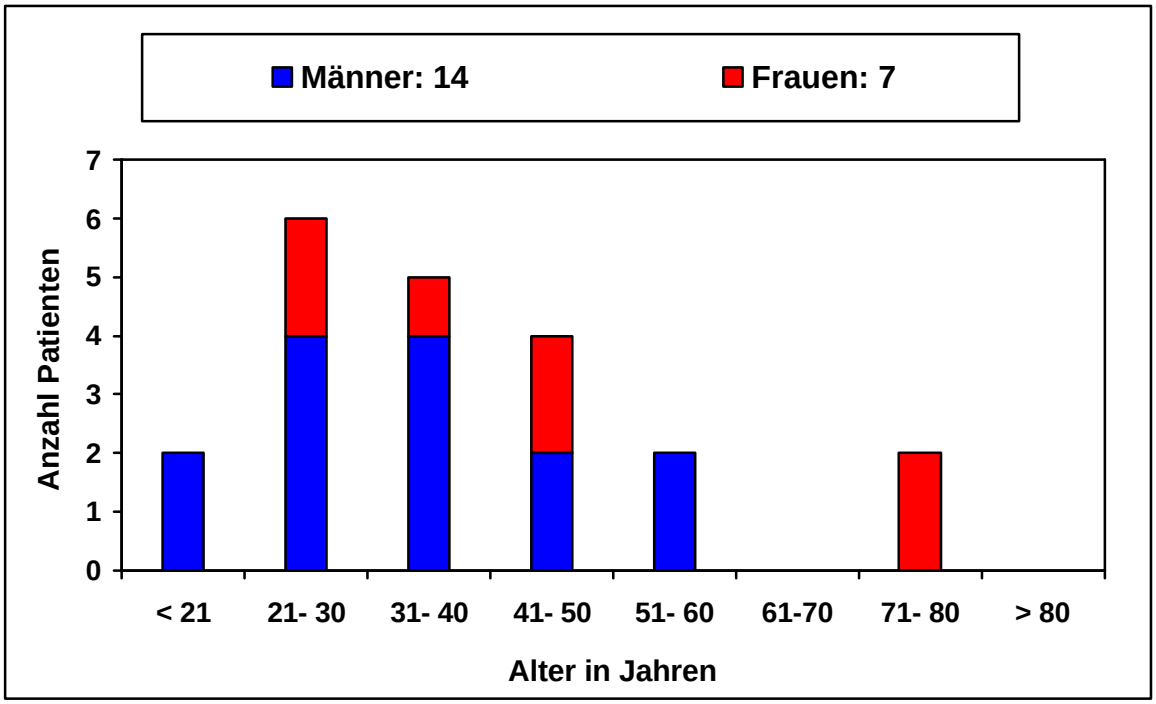


Abbildung 1: Altersverteilung von männlichen und weiblichen Patienten

3.1.2 Geräte

Analysenwaage: Mettler, Suisse, Art. H10T

Brutschrank: Memmert, Schwabach, Typ 30

Heizrührer: Heidolph, Type MR 1

Kamera-Steuereinheit, **elektronisch**, für Mikroskop mit Kameraaufsatz: Olympus, Art. PM 20

Labor-pH-Meter: Knick, Berlin 37, Typ pH 27

Mikrowelle, 1000 Watt: Sharp, Inverter-Mikro

Mikroskop mit Kameraaufsatz: Olympus, Art. BX 60

Mikrotom: Leitz, Wetzlar

Wasserbad: Guwina, Berlin-Hamburg, Type G. W. PSB 25

3.1.3 Chemikalien

Azeton: Merck, Art. 0014

Alzianblau-Lösung: 1 g Alzianblau-Pulver in 100 ml 3 %iger Essigsäure

Alzianblau-Pulver: Merck, Art. 1278

Alkohol, **80 %ig**, vergällt mit Ethylmethylketon: Abfüllung der Krankenhausapotheke der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf

Alkohol, **96 %ig**, vergällt mit Ethylmethylketon: Abfüllung der Krankenhausapotheke der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf

Alkohol, absolut, vergällt mit Ethylmethylketon: Abfüllung der Krankenhausapotheke der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf

Ammoniak: Merck, Art. 5422

Ammoniaklösung: 8-10 Tropfen Ammoniak in 300 ml Aqua dest.

Ammoniakwasser: 10 Tropfen Ammoniak in 200 ml Aqua dest.

Aqua dest.: Abfüllung der Krankenhausapotheke der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf

Aquatex: Merck, Art. 8562

DAKO-Verdünnungsmedium: DAKO, Code No. S 3022

Deckgläser: Superior Nr. 0/1: 24 x 32 mm: Fa. Marienfeld

Eosin, **gelblich**: Merck, Art. 1345

Eosinlösung, **1 % wässrig**: 1 g Eosin gelblich in 100 ml Aqua dest.

Essigsäure, **1 %ig**: Eisessig: Merck Art. 1,00063 mit Aqua dest. verdünnen

Eukitt: Riedel - de Haen, Best.Nr. 33949

Harris' Hämatoxylin: Merck, Art. 9253

HCl-Ethanol-Lösung, **3 %ig**: Abfüllung der Krankenhausapotheke der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf

Kernechtrot (=Aluminiumsulfat), Fertiglösung: Chroma, Art. 2 E 012

Kunststoffküvette für die Mikrowelle: DAKO, Code No. S 2030

LSAB-Kit: DAKO, Code No. K 0676, bestehend aus:

a) Brückenantikörper: Biotinylierte Antikörper gegen Kaninchen- und Mausimmunglobuline in phosphatgepufferter Kochsalzlösung (PBS), enthält Trägerprotein und 15 mm Natriumazid

b) Streptavidin: Streptavidin alkalische Phosphatase; an alkalische Phosphatase gekoppeltes Streptavidin in PBS, enthält Trägerprotein und 15 mm Natriumazid

c) Reagenzien für Substrat-Chromogen-Lösung: 2 Tropfen →Trispufferkonzentrat in beiliegendes graduiertes Teströhrchen tropfen und bis zur 2 ml-Marke mit Aqua dest. auffüllen. 1 Tropfen →Substratkonzentrat hinzufügen und vorsichtig mischen. 1 Tropfen →Neufuchsin-Chromogen und 1 Tropfen →Aktivierungsagens in beiliegenden Substratbehälter tropfen. Mischen. Exakt 2 min warten, bevor der Inhalt des graduierten Teströhrchens in den Substratbehälter transferiert wird. Den Tropfverschluss aufsetzen, mischen und unmittelbar danach auf die Objektträger auftropfen. Die angemischte Substrat-Chromogen-Lösung ist eine Stunde lang haltbar.

d) Substratbehälter, graduiertes Teströhrchen, Plastikpasteurpipette

Monoclonal Mouse Anti-Human Cytokeratin 10/13: DAKO, Clone DE-K13, Code No. M 7003

Monoclonal Mouse Anti-Human Cytokeratin 19: DAKO, Clone RCK 108; Code No. M 0888

Mouse Anti-Human Cytokeratins AE1/AE3: DAKO N-Series, Code No. N 1590

Objektträger, Superfrost Plus: 25 x 75 x 1,0 mm: Menzel-Gläser, Art.-Nr. 041300

Objektträgerhalter für die Mikrowelle: DAKO, Code No. S 2029

Paraffin, Schmelzbereich 53-55°C: Shandon, USA, Peel-a-way

PBS-Puffer (=phosphatgepufferte Kochsalzlösung):

a) 1 l Aqua dest.

b) 8 g NaCl: Merck, Art. 6404

c) 1,15 g Na2HPO4: Merck, Art. 6586

d) 0,2 g KH2PO4: Merck, Art. 4873

e) 0,2 g KCl: Merck, Art. 4936

Die Reagenzien miteinander vermischen und den pH-Wert anschließend mit Natronlauge und Salzsäure bei 7,4 einstellen.

f) Natronlauge, NaOH: Merck, Art. 1.09137

g) Salzsäure, HCl: Merck, Art. 1.09057

Perjodsäure: Merck, Art. 524

Poly-L-Lysine: Sigma, Katalog-Nr. P 1399

Proteinase K: DAKO, Code No. S 3020

Schiff'sches Reagenz (farblose fuchsinschweflige Säure): Merck, Art. 9033

Target-Retrieval-Puffer, 0,01 M Citratpuffer, pH 6,0: DAKO, Code No. S 2031

Xylene (=Xylol): Fischer, SDS, 0750021

3.2 Methoden

3.2.1 Färbemethoden

Histologische Färbungen und Gewebeuntersuchungen wurden in insgesamt 20 Fällen vorgenommen. In zwei Fällen kam die Hämatoxylin-Eosin-Färbung als alleinige Färbung zur Anwendung. In weiteren zwei Fällen wurde allein die Perjodsäure-Schiff-Reaktion durchgeführt. In vier Fällen wurden die Hämatoxylin-Eosin-Färbung und die Perjodsäure-Schiff-Reaktion angewandt, und in elf Fällen wurden die Hämatoxylin-Eosin-Färbung, die Perjodsäure-Schiff-Reaktion, die Alzianblau-Färbung und die immunhistologischen Färbungen mit Monoclonal Mouse Anti-Human Cytokeratin 10/13, Monoclonal Mouse Anti-Human

Cytokeratin 19 und Mouse Anti-Human Cytokeratins AE1/AE3 verwendet. In einem Fall fand die histologische Untersuchung in der Augenklinik der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg statt, und bei einem Patienten fanden nur Verlaufskontrollen statt, weswegen kein entnommenes Gewebematerial für histologische Untersuchungen vorlag (Tabelle 1).

Bevor mit der Färbung begonnen werden konnte, wurde das eingesandte Gewebematerial in Paraffin eingebettet. Mit dem Mikrotom wurden 5 µm dicke Gewebeschnitte für die Standardfärbungen und 4 µm dicke Gewebeschnitte für die Immunhistofärbungen angefertigt. Die enukleierten Bulbi wurden 7 µm dick geschnitten. Die Schnitte wurden zur besseren Haftung auf „Superfrost Plus“ Objektträger gezogen, damit sie während des Färbevorgangs nicht abschwammen. Zusätzlich wurden die Objektträger zuvor mit einer 0,1 %igen Poly-L-Lysinelösung eingerieben, um die Haftungsfähigkeit noch zu steigern.

Tabelle 1: Übersicht über die Art der Färbung und die Anzahl der Fälle (n=20).

Färbung	Anzahl der Fälle (n=20)
HE	2
PAS	2
HE, PAS	4
HE, PAS, AB, Cytok. 10/13, Cytok. 19, AE1/AE3	11
Histol. Untersuchung in Erlangen-Nürnberg	1

3.2.1.1 Hämatoxylin-Eosin-Färbung

Die Hämatoxylin-Eosin-Färbung ist die meistbenutzte Färbemethode in der Histologie und Routinepathologie. Der basische Farbstoff Hämatoxylin färbt saure Strukturen lilablau. Zellkerne und rauhes endoplasmatisches Retikulum haben eine starke Affinität zu diesem Farbstoff wegen ihres hohen Gehaltes an DNS beziehungsweise RNS. Umgekehrt ist Eosin ein saurer Farbstoff, der basische Strukturen rot oder rosa färbt. Die meisten Eiweiße des Zellleibs sind basisch. Deshalb wird der Zellleib meist rosa angefärbt. Allgemein kann man

sagen, bei der Hämatoxylin-Eosin-Färbung menschlicher oder tierischer Zellen sind die Zellkerne blau und der Zelleib rosa (47).

Färbevorgang:

Die Schnitte wurden zunächst in Xylene gespült und in einem Xylene-Bad 15 min entparaffiniert. Anschließend wurde in einer absteigenden Alkoholreihe rehydriert. Dazu wurden die Schnitte jeweils kurz in ein Bad mit absolutem Alkohol zur Spülung getaucht und für 5 min in einem weiteren Bad mit absolutem Alkohol belassen. Danach wurden die Schnitte in 96 %igem Alkohol gespült und verblieben 5 min in einem frischen Bad mit 96 %igem Alkohol. Der Vorgang des Spülens und des 5minütigen Verweilens im Bad wurde mit 80 %igem Alkohol wiederholt und mit dreimaligem Spülen in Aqua dest. beendet.

Im Anschluss wurden die Schnitte 20 min lang in Hämatoxylin nach Harris gefärbt und danach in Leitungswasser gespült. Dann folgte das differenzieren in Salzsäure-Ethanol und dreimaliges Spülen in Leitungswasser. Jetzt wurden die Schnitte 30 sek in Ammoniaklösung gebläut und in heißem Leitungswasser gespült. Nach einem 20 minütigen Wässern folgte das Färben in 1 % wässriger Eosinlösung für 4 min.

Abschließend erfolgte die Behandlung mit einer aufsteigenden Alkoholreihe. Die Schnitte wurden dreimal in 96 %igem Alkohol gespült, zweimal in absolutem Alkohol und verblieben dann für 5 min in absolutem Alkohol. Schließlich wurden die Schnitte noch dreimal in Xylene gespült, bevor sie mit Eukitt eingedeckelt wurden.

3.2.1.2 Perjodsäure-Schiff-Reaktion

Mit histochemischen Methoden kann man bestimmte Zellbestandteile hervorheben. Mit der Perjodsäure-Schiff-Reaktion (PAS = Abkürzung für perjodic acid Schiff) lassen sich Glykoproteine, Glykogen und Glykolipide rot anfärben, nicht jedoch Proteoglykane. Glykoproteine kommen im Organismus als Bausteine biologischer Membranen, zum Beispiel als Glykokalix, als Komponenten der Basallamina und in der Kollagenfibrillenschicht vor, aber auch als Enzyme, als Hormone und als Bestandteil von schleimigen Drüsensekreten (47).

Färbevorgang:

Die Schnitte wurden zunächst in Xylene gespült und in einem Xylene-Bad 15 min entparaffiniert. Anschließend wurde in einer absteigenden Alkoholreihe rehydriert. Dazu wurden die Schnitte jeweils kurz in ein Bad mit absolutem Alkohol zur Spülung getaucht und für 5 min in einem weiteren Bad mit absolutem Alkohol belassen. Danach wurden die Schnitte in 96 %igem Alkohol gespült und verblieben 5 min in einem frischen Bad mit 96 %igem Alkohol. Der Vorgang des Spülens und des 5minütigen Verweilens im Bad wurde mit 80 %igem Alkohol wiederholt und mit dreimaligem Spülen in Aqua dest. beendet.

Anschließend kamen die Schnitte 5 min lang in ein Bad mit 0,5 %iger Perjodsäure und wurden danach in Aqua dest. gespült. Dann folgte ein 5 minütiges Bad in Schiff'schem Reagenz. Die Schnitte wurden nun 10 min gewässert. Darauf verweilten sie 8 min lang in Hämatoxylin und wurden danach in Leitungswasser gespült. Jetzt wurden die Schnitte dreimal in 3 %iger Salzsäure-Ethanol-Lösung differenziert, im Anschluss dreimal in Leitungswasser gespült und schließlich 10 min in Leitungswasser belassen.

Abschließend folgte die Behandlung mit einer aufsteigenden Alkoholreihe. Dazu wurden die Schnitte in einem Bad mit 96 %igem Alkohol gespült und in einem weiteren Bad mit 96 %igem Alkohol 5 min belassen. Dasselbe wurde mit absolutem Alkohol wiederholt, und schließlich wurden die Schnitte noch dreimal in Xylene gespült, bevor sie mit Eukitt eingedeckelt wurden.

3.2.1.3 Alzianblau-Färbung

Alzianblau ist ein Muzinfarbstoff. Bestimmte Muzintypen, zum Beispiel im Knorpel, werden damit blau gefärbt. Muzine sind Schleimstoffe und gehören zu den Glykoproteiden. Sie werden von Haut und Schleimhäuten zum Schutz gegen chemische und mechanische Einwirkung ausgeschieden. Sie kommen außerdem in Knorpel, Sehnen, Haut, Serum, Glaskörper und als Nubekula im Harn vor (34, 47).

Färbevorgang:

Die Schnitte wurden zunächst in Xylene gespült und in einem Xylene-Bad 15 min entparaffiniert. Anschließend wurde in einer absteigenden Alkoholreihe rehydriert. Dazu wurden die Schnitte jeweils kurz in ein Bad mit absolutem Alkohol zur Spülung getaucht und für

5 min in einem weiteren Bad mit absolutem Alkohol belassen. Danach wurden die Schnitte in 96 %igem Alkohol gespült und verblieben 5 min in einem frischen Bad mit 96 %igem Alkohol. Der Vorgang des Spülens und des 5minütigen Verweilens im Bad wurde mit 80 %igem Alkohol wiederholt und mit dreimaligem Spülen in Aqua dest. beendet.

Im Anschluss wurden die Schnitte 1 min in 1 %iger Essigsäure gespült und kamen dann für 10 min in ein Bad mit Alzianblau-Lösung. Es schloss sich ein 10 minütiges Spülen in Leitungswasser an. Nun wurden die Schnitte für 3 min in ein Bad mit 0,1 %igem Kernechtrot getaucht und danach 1 min in Leitungswasser gespült.

Abschließend folgte die Behandlung mit einer aufsteigenden Alkoholreihe. Dazu wurden die Schnitte in einem Bad mit 80 %igem Alkohol gespült und in einem weiteren Bad mit 80 %igem Alkohol 5 min belassen. Dasselbe wurde mit 96 %igem Alkohol und absolutem Alkohol wiederholt, und schließlich wurden die Schnitte noch dreimal in Xylene gespült, bevor sie mit Eukitt eingedeckelt wurden.

3.2.1.4 Monoclonal Mouse Anti-Human Cytokeratin 10/13

Die menschlichen Zytokeratine umfassen eine Gruppe von 20 unterschiedlichen Filamentproteinen, die von Moll katalogisiert wurden. Die Einteilung erfolgte nach dem Molekulargewicht und dem isoelektrischen pH-Wert (25).

Monoclonal Mouse Anti-Human Cytokeratin 10/13 ist ein monoklonaler Mausantikörper, der in flüssiger Form angeboten wird. Der DAKO Antikörper reagiert mit Zytokeratin 10 und 13 der Klassifikation nach Moll (25). In formalinfixierten und in paraffineingebetteten Gewebeschnitten erkennt der Antikörper nur eines der beiden Zytokeratine, nämlich das Zytokeratin 13, welches in suprabasalen Zellschichten unverhornter Epithelien vorkommt. Demnach ist der Antikörper in diesen Schnitten ein Marker für Suprabasalzellen in mehrschichtig unverhornten Epithelien (17).

Färbevorgang:

Die Fixierung mit formaldehydhaltigen Fixierlösungen verursacht bei Proteinen Quervernetzungen. Im Zuge der Paraffineinbettung verändert sich zusätzlich die dreidimensionale Struktur der Proteine (Konformitätsänderung).

Allgemein geht man davon aus, dass mit Hilfe der Antigendemaskierung (Target Retrieval) einige dieser Prozesse wieder rückgängig gemacht werden können. Anscheinend spielen folgende Reaktionen dabei eine Rolle: das Aufbrechen der Quervernetzungen, das Wiederherstellen der Konformation des Epitops beziehungsweise Antigens und das Entfernen von Kalzium-Ionen mittels Citrat. Bestimmte Epitope sind besser zugänglich, wenn man die Vorbehandlung mit einem proteolytischen Enzym (Proteinase K) und die Mikrowellen-Methode kombiniert. Da nach einer sehr wirkungsvollen Methode der Antigendemaskierung gesucht wurde, ist diese Kombination von Methoden angewendet worden (9).

Proteinase K:

Zunächst wurden die Gewebeschnitte entparaffiniert und rehydriert. Danach wurden die Schnitte mit Proteinase K in einer Endkonzentration von 40 µg/ml bedeckt und 6 min inkubiert. Abschließend wurden die Schnitte mit destilliertem Wasser gespült.

Mikrowellen-Methode:

Zur Behandlung nach der Mikrowellen-Methode wurden die Objektträger mit den Schnitten in den Objektträgerhalter gesteckt. Freie Positionen wurden mit leeren Objektträgern besetzt. Dies gewährleistete reproduzierbare Verhältnisse, das heißt, jedes Mal wurde die gleiche Menge Glas erhitzt. Nun wurden 200 ml Target-Retrieval-Puffer (0,01 M Citratpuffer, pH 6,0) in die Inkubationskammer (Kunststoffküvette) gefüllt und der Objektträgerhalter hineingestellt. Die Kammer wurde locker abgedeckt, um die Verdunstung möglichst gering zu halten. Das Gefäß wurde in der Mitte des Mikrowellengeräts platziert. Die Gewebeschnitte wurden für 2 min bei 1000 Watt erhitzt, dabei durften die Gewebeschnitte unter keinen Umständen austrocknen. Nach der Behandlung wurde die Kammer aus dem Mikrowellengerät genommen, und die Schnitte wurden zum Abkühlen für 15 min in ein Bad mit Target-Retrieval-Puffer bei Raumtemperatur gestellt. Danach wurden die Gewebeschnitte mit destilliertem Wasser und mit PBS-Puffer, pH 7,4, gespült.

Immunhistochemische Färbetechnik mit Monoclonal Mouse Anti-Human Cytokeratin 10/13 (DAKO LSAB-Kit):

Zur immunhistochemischen Färbung wurden die Schnitte zunächst 90 sek in Azeton fixiert und 10 min luftgetrocknet (Chamber-Slides). Anschließend wurden sie dreimal 5 min in einem Bad mit PBS-Puffer gewaschen.

Jetzt wurde der monoklonale Mausantikörper Monoclonal Mouse Anti-Human Cytokeratin 10/13 in den Konzentrationen 1:25 und 1:50 aufgetropft, sowie PBS als Negativkontrolle. Die Konzentration des Primärantikörpers wurde mit dem DAKO-Verdünnungsmedium eingestellt. Zusätzlich erfolgte pro Durchgang eine Positivkontrolle (Paraffinschnitt Basaliom). Die Schnitte wurden 30 min in der feuchten Kammer inkubiert und anschließend dreimal 5 min in PBS-Puffer gewaschen.

Als nächstes wurde der Brücken-Antikörper aufgetropft, 10 min inkubiert und dreimal 5 min in PBS-Puffer gewaschen. Der gleiche Vorgang wurde mit Streptavidin wiederholt. Dann wurde die Substrat-Chromogen-Lösung aufgetropft und 5 min inkubiert. Schließlich wurden die Schnitte vorsichtig mit Aqua dest. aus der Spritzflasche abgespült.

Gegenfärbung mit Meyer's Hämatoxylin:

Die Objektträger wurden für 5 min mit Hämatoxylin bedeckt. Danach wurden sie vorsichtig mit Aqua dest. aus der Spritzflasche abgespült. Die Schnitte wurden dann zehnmal in Ammoniakwasser getaucht und für 2 min in destilliertes Wasser gestellt. Abschließend wurden sie mit Aquatex eingedeckelt.

3.2.1.5 Monoclonal Mouse Anti-Human Cytokeratin 19

Monoclonal Mouse Anti-Human Cytokeratin 19 ist ein monoklonaler Mausantikörper, der in flüssiger Form angeboten wird. Der DAKO Antikörper reagiert mit Zytokeratin 19 der Klassifikation nach Moll (25). Zytokeratin 19 ist das kleinste der Zytokeratine, das bis jetzt entdeckt und klassifiziert wurde und wird in einer Vielzahl von normalen und malignen Epithelzelltypen dargestellt. Wie für andere Zytokeratine gilt auch für Zytokeratin 19, dass es selten in Zellen nicht epithelialen Ursprungs gefunden wird. Der DAKO Antikörper reagiert mit einer großen Anzahl von epithelialen Zelltypen, einschließlich Gang- und Drüsenepithelien. Die Basalzellschicht der meisten mehrschichtigen Epithelien enthält Zytokeratin 19 (9).

Färbevorgang:

Proteinase K:

Zunächst wurden die Gewebeschnitte entparaffiniert und rehydriert. Danach wurden die Schnitte mit Proteinase K in einer Endkonzentration von 40 µg/ml bedeckt und 6 min inkubiert. Abschließend wurden die Schnitte mit destilliertem Wasser gespült.

Mikrowellen-Methode:

Zur Behandlung nach der Mikrowellen-Methode wurden die Objektträger mit den Schnitten in den Objektträgerhalter gesteckt. Freie Positionen wurden mit leeren Objektträgern besetzt. Dies gewährleistete reproduzierbare Verhältnisse, das heißt, jedes Mal wurde die gleiche Menge Glas erhitzt. Nun wurden 200 ml Target-Retrieval-Puffer (0,01 M Citratpuffer, pH 6,0) in die Inkubationskammer (Kunststoffküvette) gefüllt und der Objektträgerhalter hineingestellt. Die Kammer wurde locker abgedeckt, um die Verdunstung möglichst gering zu halten. Das Gefäß wurde in der Mitte des Mikrowellengeräts platziert. Die Gewebeschnitte wurden für 2 min bei 1000 Watt erhitzt, dabei durften die Gewebeschnitte unter keinen Umständen austrocknen. Nach der Behandlung wurde die Kammer aus dem Mikrowellengerät genommen, und die Schnitte wurden zum Abkühlen für 15 min in ein Bad mit Target-Retrieval-Puffer bei Raumtemperatur gestellt. Danach wurden die Gewebeschnitte mit destilliertem Wasser und mit PBS-Puffer, pH 7,4, gespült.

Immunhistochemische Färbetechnik mit Monoclonal Mouse Anti-Human Cytokeratin 19 (DAKO LSAB-Kit):

Zur immunhistochemischen Färbung wurden die Schnitte zunächst 90 sek in Azeton fixiert und 10 min luftgetrocknet (Chamber-Slides). Anschließend wurden sie dreimal 5 min in einem Bad mit PBS-Puffer gewaschen.

Jetzt wurde der monoklonale Mausantikörper Monoclonal Mouse Anti-Human Cytokeratin 19 in den Konzentrationen 1:25 und 1:50 aufgetropft, sowie PBS als Negativkontrolle. Die Konzentration des Primärantikörpers wurde mit dem DAKO-Verdünnungsmedium eingestellt. Zusätzlich erfolgte pro Durchgang eine Positivkontrolle (Paraffinschnitt Basaliom). Die Schnitte wurden 30 min in der feuchten Kammer inkubiert und anschließend dreimal 5 min in PBS-Puffer gewaschen.

Als nächstes wurde der Brücken-Antikörper aufgetropft, 10 min inkubiert und dreimal 5 min in PBS-Puffer gewaschen. Der gleiche Vorgang wurde mit Streptavidin wiederholt. Dann wurde die Substrat-Chromogen-Lösung aufgetropft und 5 min inkubiert. Schließlich wurden die Schnitte vorsichtig mit Aqua dest. aus der Spritzflasche abgespült.

Gegenfärbung mit Meyer's Hämatoxylin

Die Objektträger wurden für 5 min mit Hämatoxylin bedeckt. Danach wurden sie vorsichtig mit Aqua dest. aus der Spritzflasche abgespült. Die Schnitte wurden dann zehnmal in Ammoniakwasser getaucht und für 2 min in destilliertes Wasser gestellt. Abschließend wurden sie mit Aquatex eingedeckelt.

3.2.1.6 Mouse Anti-Human Cytokeratins AE1/AE3

Mouse Anti-Human Cytokeratins AE1/AE3 ist eine gereinigte Immunoglobulin-Fraktion gegen Zytokeratine und ein flüssiges Gemisch der monoklonalen Antikörper AE1 und AE3. Der monoklonale Antikörper AE1 erkennt die Zytokeratine 10, 13, 14, 15, 16 und 19 der Klassifikation nach Moll (25). Der monoklonale Antikörper AE3 reagiert mit den Zytokeratinen 3, 4, 5, 6, 7 und 8. DAKO-AE1/AE3 reagiert mit keratinisierter und kornealer Epidermis, mehrschichtigen Epithelien, hyperproliferativen Keratinozyten und einfachen Epithelien (9).

Färbevorgang:

Proteinase K:

Zunächst wurden die Gewebeschnitte entparaffiniert und rehydriert. Danach wurden die Schnitte mit Proteinase K in einer Endkonzentration von 40 µg/ml bedeckt und 6 min inkubiert. Abschließend wurden die Schnitte mit destilliertem Wasser gespült.

Mikrowellen-Methode:

Zur Behandlung nach der Mikrowellen-Methode wurden die Objektträger mit den Schnitten in den Objektträgerhalter gesteckt. Freie Positionen wurden mit leeren Objektträgern besetzt. Dies gewährleistete reproduzierbare Verhältnisse, das heißt, jedes Mal wurde die gleiche Menge Glas erhitzt. Nun wurden 200 ml Target-Retrieval-Puffer (0,01 M Citratpuffer, pH 6,0) in die Inkubationskammer (Kunststoffküvette) gefüllt und der Objektträgerhal-

ter hineingestellt. Die Kammer wurde locker abgedeckt, um die Verdunstung möglichst gering zu halten. Das Gefäß wurde in der Mitte des Mikrowellengeräts platziert. Die Gewebeschnitte wurden für 2 min bei 1000 Watt erhitzt, dabei durften die Gewebeschnitte unter keinen Umständen austrocknen. Nach der Behandlung wurde die Kammer aus dem Mikrowellengerät genommen, und die Schnitte wurden zum Abkühlen für 15 min in ein Bad mit Target-Retrieval-Puffer bei Raumtemperatur gestellt. Danach wurden die Gewebeschnitte mit destilliertem Wasser und mit PBS-Puffer, pH 7,4, gespült.

Immunhistochemische Färbetechnik mit Mouse Anti-Human Cytokeratins AE1/AE3 (DAKO LSAB-Kit):

Zur immunhistochemischen Färbung wurden die Schnitte zunächst 90 sek in Azeton fixiert und 10 min luftgetrocknet (Chamber-Slides). Anschließend wurden sie dreimal 5 min in einem Bad mit PBS-Puffer gewaschen.

Jetzt wurde das Gemisch der monoklonalen Mausantikörper Mouse Anti-Human Cytokeratins AE1/AE3 in den Konzentrationen 1:25 und 1:50 aufgetropft, sowie PBS als Negativkontrolle. Die Konzentration des Primärantikörpers wurde mit dem DAKO-Verdünnungsmedium eingestellt. Zusätzlich erfolgte pro Durchgang eine Positivkontrolle (Paraffinschnitt Basaliom). Die Schnitte wurden 30 min in der feuchten Kammer inkubiert und anschließend dreimal 5 min in PBS-Puffer gewaschen.

Als nächstes wurde der Brücken-Antikörper aufgetropft, 10 min inkubiert und dreimal 5 min in PBS-Puffer gewaschen. Der gleiche Vorgang wurde mit Streptavidin wiederholt. Dann wurde die Substrat-Chromogen-Lösung aufgetropft und 5 min inkubiert. Schließlich wurden die Schnitte vorsichtig mit Aqua dest. aus der Spritzflasche abgespült.

Gegenfärbung mit Meyer's Hämatoxylin:

Die Objektträger wurden für 5 min mit Hämatoxylin bedeckt. Danach wurden sie vorsichtig mit Aqua dest. aus der Spritzflasche abgespült. Die Schnitte wurden dann zehnmal in Ammoniakwasser getaucht und für 2 min in destilliertes Wasser gestellt. Abschließend wurden sie mit Aquatex eingedeckelt.

3.2.2 Behandlungsmethoden

3.2.2.1 Bindehautzystenexzision

Bei der Bindehautzystenexzision wurden kleinere Zysten keilförmig oder horizontal herausgeschnitten. Etwas größere Zysten wurden zweischichtig mit der Vannasschere unter dem Mikroskop entfernt. Anschließend erfolgte je nach Defektgröße ein Wundverschluss mit einer oder mehreren Einzelknopfnähten.

3.2.2.2 Zystenexzision im Sinne einer sektorellen Iridektomie

Als Zystenexzision im Sinne einer sektorellen Iridektomie (=Sektoriridektomie) bezeichnet man die Entfernung von Zystengewebe, das der Iris aufliegt oder die Iris infiltriert hat, wobei das beteiligte Irisgewebe sektorell mit entfernt wird.

Die Exzision des Gewebes erfolgte mit einer Schere. Der Zugang wurde dabei über eine Inzision am Limbus corneae oder im Zusammenhang mit einer Blockexzision geschaffen.

3.2.2.3 Perforierende Keratoplastik

Bei der Durchführung der perforierenden Keratoplastik wurden alle Schichten der Hornhaut beziehungsweise der Sklera entfernt und der entstandene Defekt durch ein entsprechendes homologes Transplantat ersetzt. Im Hinblick auf die gesamte Hornhautfläche handelte es sich in der Regel um partielle Keratoplastiken. Um die immunologischen Privilegien nicht zu gefährden, wurde nur ausnahmsweise über einen Durchmesser von 7 mm hinausgegangen. Eine subtotale perforierende Keratoplastik von 8-9 mm beziehungsweise eine totale von über 10 mm wurde nur mit HLA-typisiertem passendem Spendermaterial - meist unter Immunsuppression - durchgeführt (19).

3.2.2.4 Blockexzision

Die Blockexzision wurde zur Entfernung grösserer Zysten im Bereich der Vorderkammer angewandt, besonders wenn der Kammerwinkel betroffen war oder die Zyste die angrenzenden Strukturen infiltriert hatte.

Der Eingriff wurde zumeist unter Intubationsnarkose durchgeführt. Nach Inspektion des zystischen Gewebes wurden die exakten Grenzen mit mehreren Einzelknopfnähten markiert. Nach einer lamellären korneoskleralen Trepanation ausserhalb des markierten Bereichs wurden die oberflächlichen und tiefen Gefässe gekautert. Ein Flieringaring, der das zu exzidierende Gebiet umgab, wurde episkleral mit einzelnen Barraquer-Nähten fixiert. Dieser sollte verhindern, dass der Bulbus nach der Blockexzision kollabierte. Nach einer hinteren Sklerotomie wurde das zystische Gewebe mit einer Schere (Troutman und Katzin) zusammen mit angrenzender Iris (meist als sektorelle Iridektomie), Kornea und Sklera in voller Dicke en bloc entfernt (Blockexzision). Trat an dieser Stelle eine Blutung auf, konnte sie mit einem bipolaren Minitip Kauter gestoppt werden. Es folgten eine vordere Vitrektomie und das Auffüllen der Vorderkammer mit einer viskösen Substanz. Danach wurde das korneosklerale oder korneale Transplantat (Spendergewebe) adaptiert und mit Einzelknopfnähten an der Sklera und einer fortlaufenden Naht an der Kornea fixiert. Schliesslich wurde der Flieringaring entfernt und die Vorderkammer mit Ringerlösung vertieft (30).

3.2.2.5 Enukleation

Die Enukleation bedeutete die vollständige Entfernung des Bulbus, wobei die Adnexe in der Orbita verblieben. Dabei wurde nach der Durchtrennung der Bindehaut am Limbus corneae und der vier geraden Augenmuskeln mit einer gebogenen Schere der N. opticus durchschnitten. Zum besseren Sitz und zur besseren Beweglichkeit der Augenprothese wurde eine Plombe aus Kieler Knochenspan implantiert. Die Bindehaut wurde im Anschluss daran zusammengenäht (39).

3.2.2.6 Verlaufskontrollen, abwartende Haltung

Verlaufskontrollen kamen dann zur Anwendung, wenn die Risiken gegenüber den Vorteilen der operativen Zystenentfernung überwogen. Der Patient wurde zu engmaschigen Be-

fundkontrollen einbestellt. Sobald sich der Befund deutlich verschlechterte, würde ein chirurgisches Vorgehen unumgänglich sein.

3.2.3 Bestimmung der Sehschärfe (Visus)

Mit der Sehschärfe (Visus) wurde das maximale optische Auflösungsvermögen der Fovea centralis bei stärkstem Kontrast bestimmt. Dadurch wurde die Funktion der Netzhautmitte überprüft (37).

Der Visus V ist durch die folgende Formel definiert:

$$V = \frac{1}{a} \text{ [Winkelminuten}^{-1}\text{]}$$

Dabei ist α die Lücke in Winkelminuten, die von der Versuchsperson in einem Reizmuster gerade noch erkannt wird. Zur quantitativen Bestimmung des Visus werden Landoldt-Ringe benutzt, deren innerer Durchmesser dreimal so groß ist wie die Lücke im Ring. Der Patient muss die Richtung der Lücke in den Landoldt-Ringen angeben. Zur Visusbestimmung können auch normierte Schriftprobentafeln oder normierte Tafeln mit Schattenrissen bekannter Gegenstände des Alltags benutzt werden (für Vorschulkinder und Analphabeten). Wird der Visus nach Korrektur von Refraktionsfehlern mit Sehhilfen gemessen, so bezeichnet man das Resultat als Visus cum correktione, ohne optische Korrektur dagegen als Visus sine correktione (40).

3.2.4 Statistische Methoden

Die statistische Aufarbeitung der Ergebnisse dieser Arbeit erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS for Windows Version 9.0.

Die Bestätigung eines Zusammenhanges zwischen der Art der Epithelinvasion und der Lokalisation erfolgte durch den Freeman-Halton Test (Kapitel 4.3.5, Tabelle 6).

Zum Analysieren von prä- und postoperativen Visuswerten wurden deskriptive Statistiken angewandt und eine Kreuztabelle erstellt. Der Berechnung der Signifikanz lag der McNemar-Test zugrunde (Kapitel 4.6, Tabelle 17).

Kapitel 4: Ergebnisse

4.1 Inzidenz in der Ophthalmopathologie

Im Untersuchungszeitraum dieser Studie, von Januar 1986 bis Dezember 2000, wurden im Archiv des ophthalmopathologischen Labors der Universitätsaugenklinik Hamburg-Eppendorf insgesamt 8551 Fälle dokumentiert. Darunter befanden sich 21 Fälle, bei denen eine Epithelinvasion diagnostiziert wurde. Dies entspricht einer Inzidenz in der Ophthalmopathologie von 0,24 %.

4.2 Verteilung der Altersklassen im Patientengut

Zum Zeitpunkt der operativen Entfernung der Epithelinvasion war der jüngste Patient acht Jahre alt, der älteste 79 Jahre. Das durchschnittliche Alter des gesamten Patientengutes betrug 48,3 Jahre, wobei ein 49jähriger männlicher Patient mit dem Alter bei Erstvorstellung berücksichtigt wurde, da in diesem Fall keine operative Behandlung stattfand (Kapitel 3.1.1, Abbildung 1).

Der Anteil der männlichen Patienten war mit 14 Fällen doppelt so hoch wie der Anteil der weiblichen Patienten mit sieben Fällen.

Betrachtet man nur die 16 Patienten, von denen die Krankenakte vorlag, ist der Anteil der männlichen Patienten mit 12 Fällen dreimal so hoch wie der Anteil der weiblichen Patienten mit vier Fällen.

Am häufigsten war die Gruppe der 21-30jährigen Patienten betroffen (28,6 %), gefolgt von der Gruppe der 31-40jährigen (23,8 %) und der Gruppe der 41-50jährigen (19,1 %). Die Gruppe der 51-60jährigen und die der über 70jährigen Patienten war jeweils mit 9,5 % betroffen. Am seltensten waren die 11-20jährigen und die unter 11jährigen Patienten betroffen (jeweils 4,8 %). In der Altersklasse von 61-70 Jahren war kein Patient betroffen (Tabelle 2).

Tabelle 2: Verteilung der Altersklassen

Altersklas-sen	Abs. Häufigkeit	Rel. Häufigkeit in %
< 11 Jahre	1	4,8
11-20 Jahre	1	4,8
21-30 Jahre	6	28,6
31-40 Jahre	5	23,8
41-50 Jahre	4	19,1
51-60 Jahre	2	9,5
61-70 Jahre	0	0
> 80 Jahre	2	9,5

4.3 Präoperative klinische Befunde

Von insgesamt 16 Patienten lag die ausführliche Krankenakte vor. Die Befunde dieser Patienten wurden bei der folgenden Auswertung berücksichtigt.

4.3.1 Allgemeinanamnestische Befunde

Bei einem achtjährigen Patienten wurde allgemeinanamnestisch ein Hydrocephalus und Zustand nach Astrozytom-Operation im Kleinhirnbereich angegeben.

Zwei Patienten waren an Diabetes mellitus erkrankt. Ein 28jähriger Patient nannte einen insulinpflichtigen Diabetes mellitus Typ I. Eine 78jährige Patientin litt seit 20 Jahren an einem tablettenpflichtigen Diabetes mellitus Typ II.

Ein 55jähriger Patient hatte zwei Jahre zuvor eine Bypass-Operation mit zwei Bypässen bei Angina pectoris.

Bei einer 79jährigen Patientin bestanden ein seit 15 Jahren bekannter Hypertonus, eine kompensierte Herzinsuffizienz und ein kompletter Schenkelblock links. Vor 27 Jahren erkrankte sie an einer Hepatitis. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt lag eine Fettleber und Hypercholesterinämie vor. Ferner wurde ein Zustand nach operativer Entfernung von

cholesterinämie vor. Ferner wurde ein Zustand nach operativer Entfernung von mehreren Basalzellkernkarzinomen angegeben.

Bei den übrigen Patienten war die Allgemeinanamnese unauffällig.

4.3.2 Klinische Diagnose

Eine zystische Epithelinvasion wurde bei zwölf von 16 Patienten klinisch diagnostiziert.

Bei vier von 16 Patienten lag eine diffuse Epithelinvasion vor. Ein Patient zeigte eine Hornhautnarbe und retrokorneale Membran, in einem anderen Fall lag eine Hornhautnarbe mit oberflächlicher und tiefer Vascularisation, sowie einer vorderen Irisanlagerung an der Hornhautrückfläche vor. Bei einem Patienten wurde eine vascularisierte Membran im Glaskörper diagnostiziert, und bei einem Patienten stand klinisch eine Hornhautdekompensation (= Keratopathie) im Vordergrund (Tabelle 3).

Tabelle 3: Klinische Diagnose bei Patienten mit zystischer oder diffuser Epithelinvasion

Klinische Diagnose	Anzahl der Patienten (n = 16)
Bindehautzyste	6
Epithelzyste der Vorderkammer	3
Iriszyste	3
Hornhautnarbe und retrokorneale Membran	1
Hornhautnarbe und vordere Irisanlagerung an Hornhautrückfläche	1
Vascularisierte Membran im Glaskörper	1
Hornhautdekompensation (= Keratopathie)	1

4.3.3 Ursachen für die zystische oder diffuse Epithelinvasion

Aufgrund der augenanamnestischen Vorgeschichte wurden verschiedene Ursachen, die für das Entstehen der zystischen oder diffusen Epithelinvasion verantwortlich sein können, gefunden.

Ein vorangegangenes Trauma stand anamnestisch bei acht Patienten im Vordergrund. Sieben Patienten (43,75 %) hatten eine perforierende Verletzung des Auges erlitten (davon hatte ein Patient zweimal eine perforierende Verletzung desselben Auges), und ein Patient erlitt eine Contusio bulbi mit Vorderkammervereinigung.

Operative Eingriffe am betroffenen Auge fanden sich in der Vorgeschichte von fünf Patienten (31,25 %). Ein Patient hatte eine Kataraktextraktion mit Implantation einer Hinterkammerlinse. Bei einem Patienten wurden mehrfach rezidivierende Bindehautzysten entfernt. Ein Patient hatte sechsmal eine Pterygium-Operation, ein anderer zweimal eine Goniotomie, und ein Patient hatte eine Schiel-Operation.

Ein Patient gab an, Kontaktlinsen zu tragen.

Bei zwei Patienten war die Genese der Entwicklung der Epithelinvasion unklar. Es wurde keine Ursache gefunden, die als möglicher Anlass hätte betrachtet werden können. Erst die spätere histologische Untersuchung wies bei einem dieser Patienten eine Hornhautnarbe nach, die auf eine zurückliegende, unbemerkt verlaufene Perforation deutete (Tabelle 4).

Tabelle 4: Ursachen für die zystische oder diffuse Epithelinvasion

Ursachen	Anzahl der Patienten (n = 16)
Perforierende Verletzung	7
Contusio bulbi mit Vorderkammervereinigung	1
Kataraktextraktion mit Implantation einer Hinterkammerlinse	1
Kontaktlinsenträger	1
Mehrfache Bindehautzystenexzision	1
Pterygium-Operation (6x)	1
Goniotomie (2x)	1
Schiel-Operation	1
Unklare Genese	2

4.3.4 Zeitintervall zwischen Ursache und klinischer Diagnose

Das Zeitintervall zwischen der vermuteten Ursache (Trauma oder Operation) und der Feststellung der klinischen Diagnose der Epithelinvasion lag zwischen vier Monaten und 39,8 Jahren. Bei fünf Patienten war keine Ursache feststellbar oder wurde keine Zeitangabe gemacht, daher flossen diese Patienten nicht in die Berechnungen des Durchschnittswertes und des Medians ein. Der Durchschnittswert für somit elf Patienten lag bei 13,6 Jahren, der Median bei 5,5 Jahren (Tabelle 5).

Tabelle 5: Zeitintervall zwischen der Ursache (Trauma oder Operation) und der klinischen Diagnose der Epithelinvasion

Patient	Zeitintervall	Angabe in Monaten
Fall 1	01/1995 – 06/1996	17 Monate
Fall 2	01/1993 – 10/1995	33 Monate
Fall 3	07/1994 – 11/1994	4 Monate
Fall 4	keine feststellbare Ursache	---
Fall 5	07/1984 – 04/1993	105 Monate (8,8 Jahre)
Fall 6	keine Zeitangabe	---
Fall 7	keine feststellbare Ursache	---
Fall 8	03/1990 – 01/1991	10 Monate
Fall 9	11/1953 – 03/1989	424 Monate (35,3 Jahre)
Fall 10	02/1984 – 08/1989	66 Monate (5,5 Jahre)
Fall 11	01/1949 – 11/1988	478 Monate (39,8 Jahre)
Fall 12	09/1986 – 12/1987	15 Monate
Fall 13	06/1970 – 08/1987	206 Monate (17,2 Jahre)
Fall 14	10/1950 – 09/1986	431 Monate (35,9 Jahre)
Fall 15	keine Zeitangabe	---
Fall 16	keine Zeitangabe	---
	Die Patienten ohne Zeitangabe und ohne feststellbare Ursache fließen nicht ein.	Gesamt: 1789 Monate/11 Patienten Durchschnitt: 162,6 Monate (13,6 Jahre)

		Median: 5,5 Jahre

4.3.5 Lokalisation der zystischen oder diffusen Epithelinvasion

In neun Fällen war das rechte Auge betroffen, bei sieben Patienten trat die Epithelinvasion auf dem linken Auge auf.

Zur genaueren Lokalisation wurde das jeweils betroffene Auge in drei Bereiche (oben, Mitte, unten) eingeteilt.

Zystische Epithelinvasionen der Bindehaut (ges. 6 Fälle) waren am häufigsten im mittleren Bereich angesiedelt (3 Fälle), gefolgt vom unteren Bereich (2 Fälle) und oberen Bereich (1 Fall).

Bei den zystischen Epithelinvasionen der Vorderkammer beziehungsweise Iris (ges. 6 Fälle) war der obere Bereich der Vorderkammer auffällig häufiger betroffen (4 Fälle) als der mittlere Bereich (2 Fälle) oder der untere Bereich (kein Fall).

Die diffusen Epithelinvasionen (ges. 4 Fälle) fanden sich am häufigsten im mittleren Bereich (3 Fälle), seltener im unteren Bereich (1 Fall) und gar nicht im oberen Bereich (Tabelle 6).

Tabelle 6: Lokalisation der zystischen oder diffusen Epithelinvasion (n = 16)

Lokalisation	Zystische Epithelinvasion der Bindehaut	Zystische Epithelinvasion der Vorderkammer / Iris	Diffuse Epithelinvasion
Oben	1	4	0
Mitte	3	2	3
Unten	2	0	1

Freeman-Halton Test: $p = 0{,}007$

Der Freeman-Halton Test zeigt an, dass ein Zusammenhang zwischen der Art der Epithelinvasion und der Lokalisation besteht.

4.3.6 Präoperative Visuswerte

Der präoperative Visuswert war bei sieben von 16 Patienten 1,0 oder besser (44,75 %). Bei insgesamt zehn von 16 Patienten war der Wert besser als 0,5 (62,5 %). In fünf Fällen war der präoperative Visuswert schlechter als 0,1 (31,25 %). Darunter befanden sich zwei Patienten, die auf dem betroffenen Auge erblindet waren (Nulla lux). Es wurde jeweils der best-korrigierteste Visuswert verwendet, entweder ohne Korrektur oder mit Hilfe der gegenwärtig benutzten Brille (Abbildung 2).

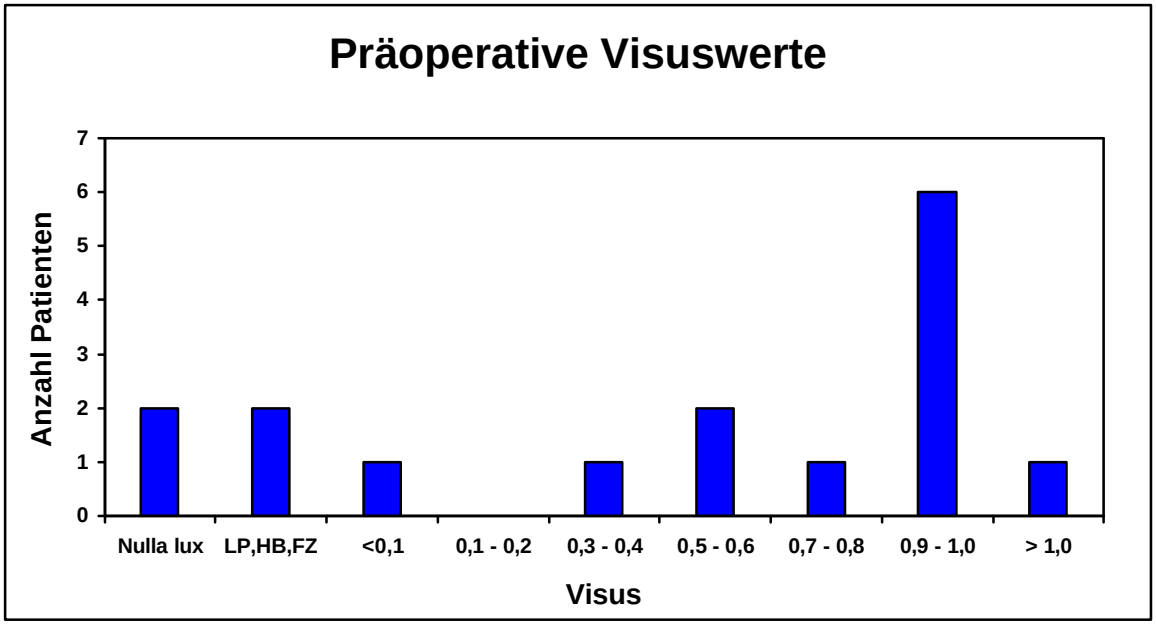


Abbildung 2: Präoperative Visuswerte von 16 Patienten. LP = Lichtprojektion, HB = Handbewegungen, FZ = Fingerzählen.

4.4 Intraoperative Details und Komplikationen

4.4.1 Intraoperative Details

Je nach Art und Lokalisation der zystischen oder diffusen Epithelinvasion kamen verschiedene Arten von chirurgischen Eingriffen zur Anwendung. Dabei hatte jedoch die komplette Entfernung des durch Epithelinvasion veränderten Bereichs oberste Priorität. Es wurde ein radikalchirurgisches Vorgehen bevorzugt, um eine Manipulation der empfindlichen Zystenwand zu vermeiden.

In sechs Fällen wurde eine Bindehautzystenexzision durchgeführt. Ein Patient wurde iridektomiert. Bei vier Patienten wurde eine Blockexzision vorgenommen, bei zwei Patienten eine perforierende Keratoplastik. Zwei Patienten wurde mittels Enukleation der Bulbus entfernt, dabei stand allerdings nicht die chirurgische Therapie der Epithelinvasion im Vordergrund, sondern die Vermeidung einer sympathischen Ophthalmie (Tabelle 7).

Tabelle 7: Art des durchgeführten chirurgischen Eingriffs und Anzahl der Patienten

Art des Eingriffs	Anzahl der Patienten (n = 15)
Bindehautzystenexzision	6
Iridektomie	1
Blockexzision	4
Perforierende Keratoplastik	2
Enukleation	2

Bei den Patienten, an denen eine Bindehautzystenexzision vorgenommen wurde, fand der Eingriff in der Regel in Lokalanästhesie statt. Nach der kompletten Entfernung des zystisch veränderten Bereichs wurde die Bindehaut in den meisten Fällen mit einer Einzelknopfnaht verschlossen.

In einem Fall wurde die Bindehautzystenexzision gleichzeitig mit einer Schiel-Operation unter Intubationsnarkose durchgeführt (Tabelle 8).

Tabelle 8: Details der Bindehautzystenexzision

Details des Eingriffs	Gleichzeitig durchgeführter Eingriff	Anästhesie	Verschluss
Bindehautzystenexzision	---	LA, subkonjunktivale Injektion	1 Naht
Drei Bindehautzysten, keilförmige Exzision des zystisch veränderten Bereichs	---	LA, Aufsteigende Tropfanästhesie	---
Bindehautzystenexzision	Schiel-Operation	ITN	Keine Angabe
Zwei Bindehautzysten, Exzision	---	LA, Tropfanästhesie	1 Naht
Bindehautzystenexzision, zweischichtig, unter dem Mikroskop	---	LA, Infiltrationsanästhesie	1 Naht
Bindehautzystenexzision mit der Vannasschere	---	LA, Tropf- und Infiltrationsanästhesie	1 Naht

Zystische Epithelinvasionen, die sich im Bereich der Vorderkammer oder der Iris angesiedelt hatten, wurden in der Regel mittels Blockexzision unter Intubationsnarkose entfernt. Der Durchmesser der Blockexzision variierte zwischen 4,0 und 10,0 mm, mit einem Durchschnittswert von 7,4 mm. Die Blockexzision mit dem kleinsten Durchmesser wurde in Lokalanästhesie vorgenommen.

Gleichzeitig mit der Blockexzision wurde in zwei Fällen auch eine vordere Vitrektomie durchgeführt, einmal in Kombination mit einer Sektoriridektomie, einmal mit einer Katarakt Extraktion und Hinterkammerlinsenimplantation. In zwei weiteren Fällen wurde die Blockexzision gleichzeitig mit einer Sektoriridektomie oder Iridotomie vorgenommen.

Bei einem Patienten wurde eine Iriszyste im Sinne einer Iridektomie entfernt. Der Eingriff fand zusammen mit einer Goniotomie unter Intubationsnarkose statt (Tabelle 9).

Tabelle 9: Details der Vorderkammer- oder Iriszystenexzision

Details des Eingriffs	Gleichzeitig durchgeführter Eingriff	Anästhesie	Verschluss
Iriszystenexzision, i.S.e. Iridektomie	Goniotomie	ITN	Einzelknopfnähte
Blockexzision, ∅ 7,5 mm	Sektoriridektomie, vordere Vitrektomie	ITN	Keine Angabe
Blockexzision, ∅ 10,0 mm	Sektoriridektomie	ITN	Fortlaufende Naht
Blockexzision, ∅ 4,0 mm	Zwei Iridektomien, eine Iridotomie	LA, Facialis- und Retrobulbäranästhesie	Einzelknopfnähte
Blockexzision, ∅ 8,2 mm	Vordere Vitrektomie, e.c. Kat. Ex., HKL-Implantation	ITN	Einzelknopfnähte und fortlaufende Naht

Bei den Patienten, bei denen eine diffuse Epithelinvasion entfernt werden musste, wurde in zwei Fällen eine perforierende Keratoplastik durchgeführt. Der Durchmesser betrug 8,0 beziehungsweise 8,5 mm. In einem Fall wurde die perforierende Keratoplastik gleichzeitig mit einer vorderen Vitrektomie und der Explantation einer Brinkhorstlinse vorgenommen.

Bei zwei Patienten musste der Bulbus mittels Enukleation entfernt werden. Hier stand die Vermeidung einer sympathischen Ophthalmie im Vordergrund (Tabelle 10).

Tabelle 10: Details der Entfernung diffuser Epithelinvasionen

Details des Eingriffs	Gleichzeitig durchgeführter Eingriff	Anästhesie	Verschluss
Perforierende Keratoplastik, ∅ 8,0 mm		LA, Facialis- und Retrobulbäranästhesie	Fortlaufende Naht
Perforierende Keratoplastik, ∅ 8,5 mm	Vordere Vitrektomie, Explantation einer Brinkhorstlinse	ITN	Einzelknopfnähte und fortlaufende Naht
Enukleation	Implantation einer Plombe aus Kieler Knochenspan, ∅ 18,0 mm	ITN	
Enukleation		LA, Facialis- und Retrobulbäranästhesie	

4.4.2 Intraoperative Komplikationen

Die häufigste intraoperative Komplikation war das Auftreten von intraoperativen Blutungen und kam in fünf von 15 Fällen vor, wobei dies jedoch in allen Fällen ohne weiterreichende Konsequenzen blieb.

In einem Fall entstand bei der Anästhesie mit 2 ml Lidocain 2 % ein Retrobulbärhämatom. Die vorstehende Operation wurde darauf um zwei Tage verschoben und dann unter Intubationsnarkose durchgeführt. Bei der Öffnung des Bulbus entstanden spontane Blutungen zirkulär aus dem Kammerwinkel, die mit einem Healonpolster abgedichtet wurden (Tabelle 11).

Tabelle 11: Intraoperative Komplikationen

Art des Eingriffs	Intraoperative Komplikation
Bindehautzystenexzision	Intraoperative Blutung, bipolare Blutstillung
Bindehautzystenexzision	Intraoperative Blutung, Elektrokauterisation
Bindehautzystenexzision	Intraoperative Blutung, Elektrokauterisation
Perforierende Keratoplastik, ∅ 8,5 mm	Bei der Anästhesie entstand ein Retrobulbärhämatom. Operation zwei Tage später. Bei der Bulbusöffnung spontane Blutungen zirkulär aus dem Kammerwinkel. Blutstillung mit Healonpolster.
Blockexzision, ∅ 8,2 mm	Intraoperative Blutung

4.5 Postoperativer Verlauf und Komplikationen

4.5.1 Postoperativer Verlauf

Der postoperative Verlauf war in elf von 15 Fällen als gut zu bewerten, und die Heilungsphase verlief komplikationslos.

Rezidive der zystischen oder diffusen Epithelinvasion traten während des gesamten Beobachtungszeitraums nicht auf.

In einem Fall, wo zuvor eine perforierende Keratoplastik, ∅ 8,5 mm, stattgefunden hatte, wurden vorsorglich aufgrund eines rezidivierenden Entropiums zweimal zwei Schöpferfäden gelegt, um eine Hornhautfadenreizung zu verhindern.

Die postoperative Nachbeobachtungszeit lag zwischen keinem und 43 Monaten. Das entspricht einem Durchschnittswert von 9,2 Monaten oder einem Median von 0 Monaten (Tabelle 12, Abbildung 3).

Tabelle 12: Postoperative Nachbeobachtungszeit

Patient	Zeitintervall	Angabe in Monaten
Fall 1	Keine Nachbeobachtung	0 Monate
Fall 2	Keine Nachbeobachtung	0 Monate
Fall 3	11/1995 - 05/1996	6 Monate
Fall 4	01/1996 - 07/1997	16 Monate
Fall 5	04/1993 - 05/1993	1 Monat
Fall 6	Keine Nachbeobachtung	0 Monate
Fall 7	Keine Nachbeobachtung	0 Monate
Fall 8	04/1991 - 05/1992	11 Monate
Fall 9	10/1989 - 10/1992	36 Monate
Fall 10	08/1989 - 12/1990	16 Monate
Fall 11	Keine Nachbeobachtung	0 Monate
Fall 12	Keine Nachbeobachtung	0 Monate
Fall 13	Keine Nachbeobachtung	0 Monate
Fall 14	Keine Operation	---
Fall 15	07/1993 - 02/1997	43 Monate
Fall 16	10/1999 - 07/2000	9 Monate
	Der Patient ohne Operation fließt nicht ein.	Gesamt: 138 Monate/ 15 Patienten Durchschnitt: 9,2 Monate; Median: 0 Monate

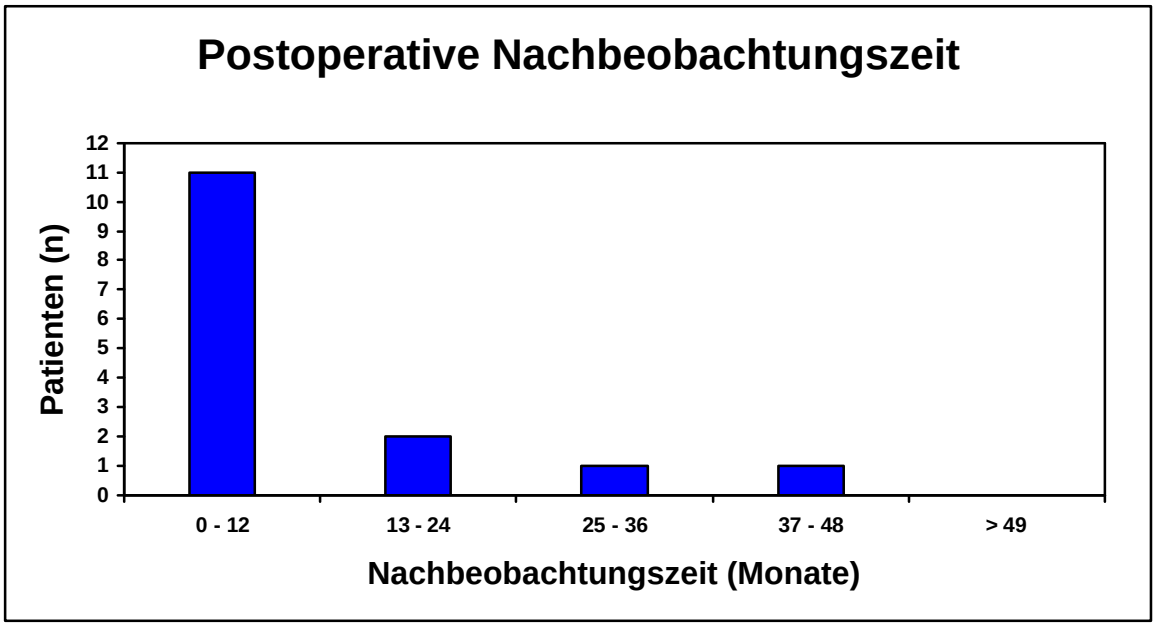


Abbildung 3: Postoperative Nachbeobachtungszeit in Monaten von 15 Patienten mit zystischer oder diffuser Epithelinvasion

4.5.2 Postoperative Komplikationen

Bei vier von 15 behandelten Patienten traten postoperative Komplikationen auf, so dass während der Heilungsphase ein oder mehrere Folgeeingriffe notwendig waren. In allen Fällen hatte zuvor eine Blockexzision stattgefunden. Nach Abschluss der Heilungsphase lagen allerdings auch hier zufriedenstellende, stabile Verhältnisse vor.

In einem Fall wurde zunächst eine Argonlaserkoagulation zur zentralen Abriegelung des Exzisionsbereiches durchgeführt. Danach fand eine periphere retinale Cryokoagulation statt. Später musste aufgrund einer Glaskörperblutung eine Endolaserkoagulation vorgenommen werden; möglicherweise war diese Blutung diabetisch bedingt. Beim letzten Eingriff erfolgten eine Pars plana Vitrektomie, Endolaserkoagulation und Gas-Endotamponade.

Bei einem anderen Patienten kam es zu einer Transplantatreaktion mit anschließend völliger Eintrübung des Transplantates. Nach etwa zwei Jahren wurde eine perforierende Rekeratoplastik, ∅ 7,0 mm, durchgeführt.

Während der postoperativen Heilungsphase stellte sich in einem Fall am dritten Tag eine Fibrinauflagerung ein, die jedoch unter der Gabe von Steroiden sofort wieder verschwand. Im weiteren Verlauf kam es zu einer Verwachsung zwischen der transplantierten Hornhaut und der Linsenvorderkapsel, daher wurden eine Phakoemulsifikation der Linse, eine Hinterkammerlinsenimplantation und eine Synechiolyse vorgenommen.

Im letzten Fall wurde im postoperativen Heilungsverlauf ein Membrane peeling und eine Pars plana Vitrektomie durchgeführt (Tabelle 13).

Tabelle 13: Voroperation und aufgetretene Komplikation / durchgeführter Folgeeingriff

Voroperation	Komplikation / Folgeeingriff
Blockexzision, ∅ 7,5 mm	- Argonlaserkoagulation - Cryokoagulation - Endolaserkoagulation - Pars plana Vitrektomie, Endolaserkoagulation, Gas-Endotamponade
Blockexzision, ∅ 10,0 mm	- Transplantatreaktion - Perforierende Rekeratoplastik, ∅ 7,0 mm
Blockexzision, ∅ 4,0 mm	- Fibrinauflagerung -Vordere Synechien: Phakoemulsifikation der Linse, HKL-Implantation und Synechiolyse
Blockexzision, ∅ 8,2 mm	- Membrane peeling und Pars plana Vitrektomie

4.5.3 Postoperative Visuswerte

Der postoperative Visuswert war bei acht von 15 Patienten besser als 0,5 (53,3 %). Bei sechs von 15 Patienten war der Visuswert schlechter als 0,1 (40,0 %). Darunter sind auch die beiden Patienten mit Anophthalmus aufgeführt, bei denen eine Enukleation stattgefunden hatte. Vergleiche dazu auch das folgende Kapitel.

4.6 Vergleich von prä- und postoperativen Visuswerten

Zum Vergleich der prä- und postoperativen Visuswerte wurde jeweils der bestkorrigierteste Wert verwendet, entweder ohne Sehhilfe oder mit Hilfe der gegenwärtig benutzten Brille.

Die Visuswerte bei sechs Patienten mit zystischer Epithelinvasion der Bindehaut lagen präoperativ in allen Fällen bei 1,0. Postoperativ waren die Visuswerte bei fünf Patienten gleich geblieben. In einem Fall verschlechterte sich der Wert auf 0,8 (Tabelle 14).

Tabelle 14: Prä- und postoperative Visuswerte bei zystischer Epithelinvasion der Bindehaut

Patient	Visus vorher	Visus nachher
Fall 1	s.c. 1,0	s.c. 1,0
Fall 2	s.c. 1,0	s.c. 1,0
Fall 3	s.c. 1,0 (Nähe)	s.c. 1,0 (Nähe)
Fall 6	c.c. 1,0 (Nähe)	c.c. 1,0 (Nähe)
Fall 7	c.c. 1,0	c.c. 1,0
Fall 12	c.c. 1,0	c.c. 0,8

Bei den sechs Patienten mit zystischer Epithelinvasion der Vorderkammer oder Iris bewegten sich die präoperativen Visuswerte zwischen 0,04 und 1,25. Bei vier dieser sechs Patienten war der präoperative Visuswert besser oder gleich 0,5. In einem Fall fand im Anschluss keine Operation statt. Bei den fünf verbleibenden Patienten lag der postoperative Visuswert zwischen dem Erkennen von Handbewegungen und 1,0 (Tabelle 15).

Tabelle 15: Prä- und postoperative Visuswerte bei zystischer Epithelinvasion der Vorderkammer / Iris

Patient	Visus vorher	Visus nachher
Fall 4	c.c. 0,8	s.c. 0,3 partiell
Fall 5	c.c. 0,6	c.c. 1,0
Fall 9	c.c. 0,04	s.c. HB in 1 m
Fall 14	c.c. 1,25	keine OP
Fall 15	s.c. 0,5 partiell	c.c. 0,4
Fall 16	c.c. 0,3	s.c. 0,05 / m

Die präoperativen Visuswerte bei vier Patienten mit diffuser Epithelinvasion lagen bei zwei Patienten im Bereich des Erkennens von Handbewegungen und Fingerzählen, bei zwei Patienten bestand ein Anophthalmus (Nulla lux). Postoperativ verbesserte sich der Visus in zwei Fällen auf 0,025 und 0,6, bei den anderen beiden Patienten hatte eine Enukleation stattgefunden (Tabelle 16).

Tabelle 16: Prä- und postoperative Visuswerte bei diffuser Epithelinvasion

Patient	Visus vorher	Visus nachher
Fall 8	s.c. HB in 1 m	c.c. 0,6
Fall 10	s.c. FZ in 1 m	c.c. 0,025
Fall 11	Nulla lux	Enukleation
Fall 13	Nulla lux	Enukleation

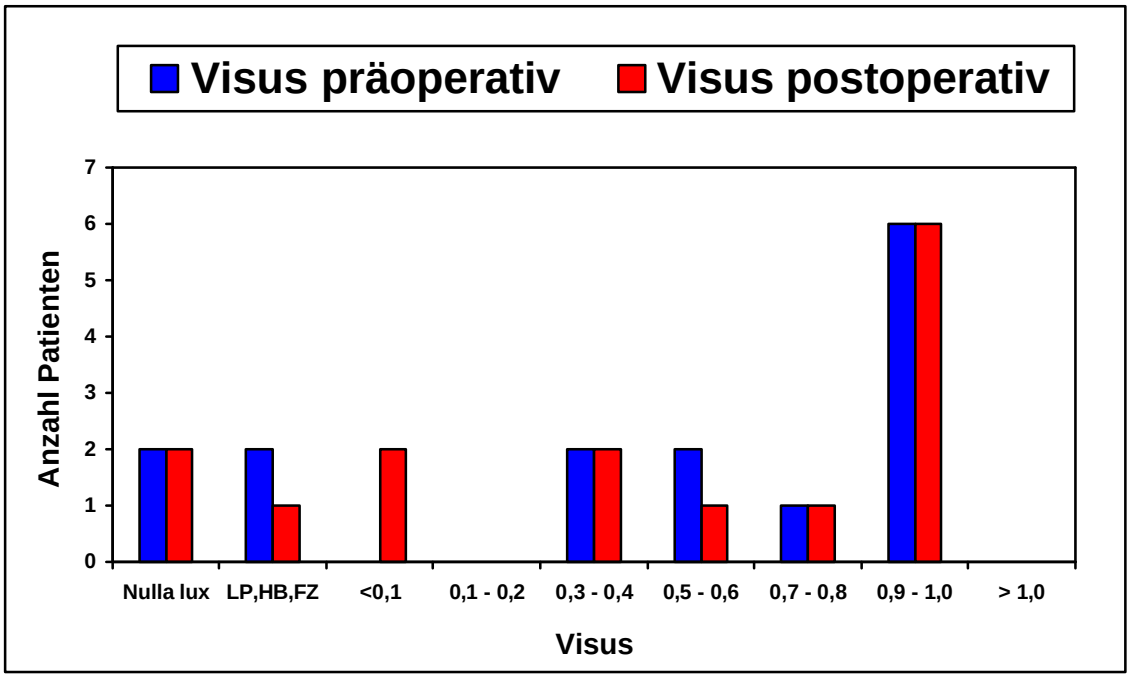


Abbildung 4: Präoperative (blaue Balken) und postoperative (rote Balken) Visuswerte bei zystischer oder diffuser Epithelinvasion (n=15). Ein Patient ohne Operation wurde hier nicht berücksichtigt. LP=Lichtprojektion, HB=Handbewegungen, FZ=Fingerzählen

Der direkte Vergleich von prä- und postoperativen Visuswerten zeigt, dass die beiden Messungen mehr oder weniger identisch sind (Abbildung 4, Tabelle 17).

Bei der statistischen Auswertung mit SPSS for Windows Version 9.0 über deskriptive Statistiken und Kreuztabellen stellen sich die Werte innerhalb einer diagonalen Punktwolke dar, wodurch belegt wird, dass durch die operative Entfernung des durch Epithelinvasion veränderten Gebietes keine nennenswerten Visusverbesserungen oder -verschlechterungen eintreten (Tabelle 17).

Die grafische Darstellung der prä- und postoperativen Visuswerte im Balkendiagramm zeigt, dass bei sieben von 15 Patienten keine Visusveränderung eingetreten ist. Bei drei von 15 Patienten verbesserte sich der Wert, und in fünf von 15 Fällen kam es zu einer Verschlechterung des Visuswertes (Tabelle 17).

Tabelle 17: Statistische Kreuztabellenberechnung zum Vergleich von prä- und postoperativen Visuswerten: Übersicht der verarbeiteten Fälle (n=16); Kreuztabelle mit Angabe der prozentualen Häufigkeit der Fälle (n=15); Chi-Quadrat-Test zur Bestimmung der Signifikanz unter Berücksichtigung des McNemar-Tests (n=15); Balkendiagramm zur grafischen Darstellung der Visuswertveränderung (n=15)

Verarbeitete Fälle

	Fälle					
	Gültig		Fehlend		Gesamt	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
Visus nachher * Visus vorher	15	93,8%	1	6,3%	16	100,0%

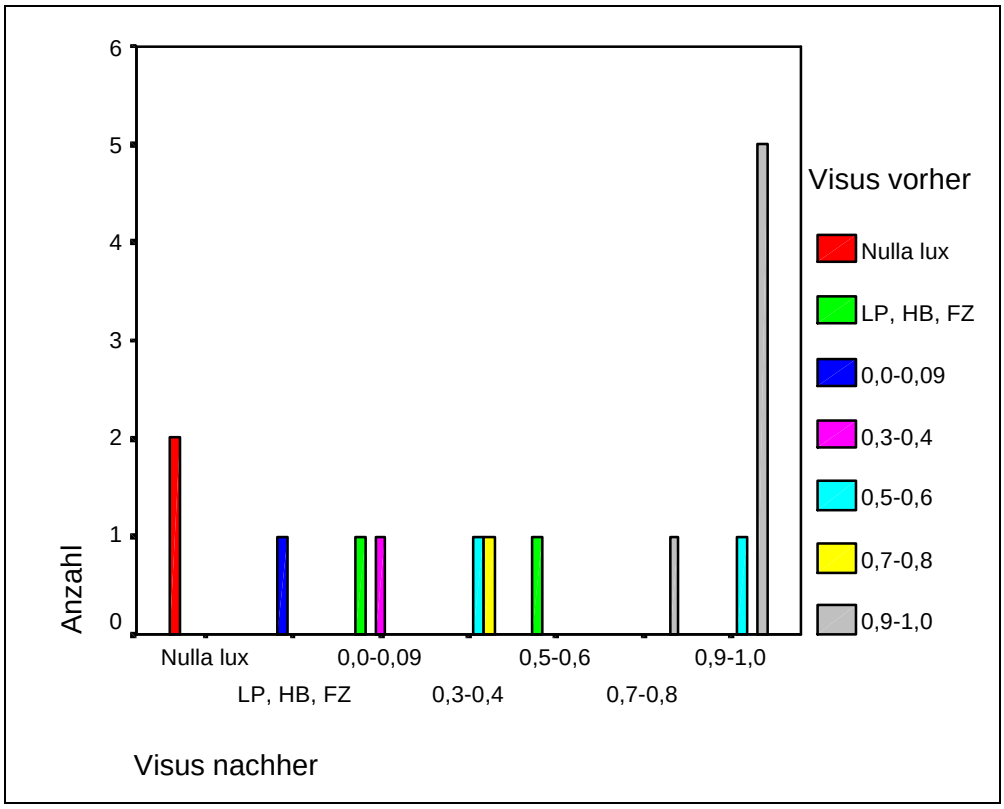
Visus nachher * Visus vorher Kreuztabelle

			Visus vorher							
			Nulla lux	LP, HB, FZ	0,0-0,09	0,3-0,4	0,5-0,6	0,7-0,8	0,9-1,0	Gesamt
Visus nachher	Nulla lux	Anzahl	2							2
		% der Gesamtzahl	13,3%							13,3%
	LP, HB, FZ	Anzahl			1					1
		% der Gesamtzahl			6,7%					6,7%
	0,0-0,09	Anzahl		1		1				2
		% der Gesamtzahl		6,7%		6,7%				13,3%
	0,3-0,4	Anzahl					1	1		2
		% der Gesamtzahl					6,7%	6,7%		13,3%
	0,5-0,6	Anzahl		1						1
		% der Gesamtzahl		6,7%						6,7%
	0,7-0,8	Anzahl							1	1
		% der Gesamtzahl							6,7%	6,7%
	0,9-1,0	Anzahl					1		5	6
		% der Gesamtzahl					6,7%		33,3%	40,0%
Gesamt		Anzahl	2	2	1	1	2	1	6	15
		% der Gesamtzahl	13,3%	13,3%	6,7%	6,7%	13,3%	6,7%	40,0%	100,0%

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)	Punkt-Wahrscheinlichkeit
McNemar-Test		,727[a]	,363[a]	,219[a]
Anzahl der gültigen Fälle	15			

a. Verwendete Binomialverteilung


6
5
4
3
2
1
0
Anzahl
Visus vorher
Nulla lux
LP, HB, FZ
0,0-0,09
0,3-0,4
0,5-0,6
0,7-0,8
0,9-1,0
Nulla lux
0,0-0,09
0,5-0,6
0,9-1,0
LP, HB, FZ
0,3-0,4
0,7-0,8
Visus nachher

4.7 Histologische Befunde und Diagnosen

4.7.1 Vergleich von klinischer und histologischer Diagnose

Die histopathologische Untersuchung des exzidierten Gewebes bestätigte in allen Fällen die klinische Diagnose einer Epithelinvasion.

Anzumerken ist, dass in einem Fall klinisch eine Hornhautdekompensation im Vordergrund stand, sich in der histologischen Untersuchung jedoch eine Epitheleinwachsung zeigte.

Eine zystische Epithelinvasion wurde bei zwölf Patienten gefunden, während bei vier Patienten eine diffuse Epithelinvasion gefunden wurde (Tabelle 18).

Tabelle 18: Vergleich von klinischer und histologischer Diagnose

Patient	Klinische Diagnose	Histologische Diagnose	Bestätigung: ja / nein
Fall 1	Bindehautzyste	Epithelimplantationszyste (Bindehaut)	Ja
Fall 2	3 Bindehautzysten	Epithelimplantationszyste (Bindehaut)	Ja
Fall 3	Bindehautzyste	Epithelimplantationszyste (Bindehaut)	Ja
Fall 4	Epithelzyste auf Iris gelagert	Epithelimplantationszyste (Hornhaut)	Ja
Fall 5	Iriszyste	Epithelimplantationszyste	Ja
Fall 6	6 Bindehautzysten	Epithelimplantations-zysten	Ja
Fall 7	Bindehautzyste	Epithelimplantationszyste (Bindehaut)	Ja
Fall 8	Hornhautnarben und Endothel mit retrokornealer Membran	Kleine Einschlüsse im Hornhautexzidat, prä- und retrokorneale Membran	Ja
Fall 9	Epithelzyste in der Vorderkammer	Epithelimplantationszyste	Ja

Fall 10	Hornhautdekompensation (=Keratopathie), primär chronisches Glaukom, Zustand nach Kat. Ex. mit Implantation einer Brinkhorstlinse, senile Makuladegeneration	Endothelzellatrophie (einfach), Epitheleinwachsung	klinisch kein Anhalt für eine Epithelinvasion, histologisch besteht eine Epitheleinwachsung
Fall 11	Intraoculare Entzündung, Amaurose, vascularisierte Membran im Glaskörper	Zustand nach perforierende Verletzung, Amotio retinae (total), chorioretinale Narbenbildung, Amotio choroideae, intraoculares Cholesteringranulom, Cataracta traumatica, sekundäres Winkelblockglaukom bei Rubeosis iridis, Endothelisation der Vorderkammer (sekundär)	Ja
Fall 12	Bindehautzyste	Epithelimplantationszyste	Ja
Fall 13	Hornhautnarbe, oberflächliche und tiefe Vascularisation, vordere Irisanlagerungen an der Hornhautrückfläche	Zustand nach perforierende Verletzung, Aphakie (traumatisch), Epithelimplantationszysten (in der Mitte des HH-Stromas, hinter der Iris ein wieiterer zystischer Hohlraum), Amotio non sanata, Phthisis bulbi mit Desorganisation und Schrumpfung, intraoculare Knochenbildung, intraoculare Verkalkung	Ja
Fall 15	Iriszyste	Epithelimplantationszyste (Iris; vom nicht pigmentierten Epithel ausgehend); spontane Iriszyste	Ja
Fall 16	Iriszyste	Epithelimplantationszyste (Iris und Ziliarkörper)	Ja (Histologische Untersuchung in Erlangen-Nürnberg-)

4.7.2 Histologische Färbungen

Für die histologischen Untersuchungen lag das entnommene Gewebematerial von 19 Patienten vor. Acht der 19 Gewebeproben wurden mit der Hämatoxylin-Eosin-Fäbung und/oder der Perjodsäure-Schiff-Reaktion behandelt, und elf der 19 Gewebeproben wurden

außerdem sowohl histochemisch als auch immunhistologisch gefärbt, um einen Anhalt über den Ursprung der Epithelinvasion zu bekommen (Tabelle1).

Zu den 16 Fällen, die in den vorangegangenen Kapiteln beschrieben wurden, kommen nun noch fünf weitere Fälle hinzu, bei denen die Krankenakte mit den klinischen Befunden fehlte (Tabelle 19).

Tabelle 19: Übersicht über fünf weitere Patienten, bei denen die Krankenakte mit den klinischen Befunden nicht verfügbar war. Angaben über Geschlecht, Alter, histologische Diagnose und Ursache.

Patient	Geschlecht	Alter in Jahren	Histologische Diagnose	Vermutete Ursache
Fall 17	weiblich	49	Epithelimplantationszyste (Konjunktiva)	Schiel-Operation im 4. Lebensjahr
Fall 18	weiblich	38	Epithelimplantationszyste (Iris)	Perforierende Verletzung
Fall 19	männlich	36	Epithelimplantationszyste (Iris)	Linsenabsaugung
Fall 20	weiblich	24	Irisgewebe, Verdacht auf Epithelimplantation	Perforierende Hornhaut-Iris-Verletzung
Fall 21	männlich	30	Epithelimplantationszyste (intrakorneal und im Kammerwinkel auf der Iris)	Trauma vor 10 Jahren

4.7.3 Ergebnisse der Hämatoxylin-Eosin-Färbung und der Perjodsäure-Schiff-Reaktion

Histologische Standard-Färbungen mit Hämatoxylin-Eosin und/oder der Perjodsäure-Schiff-Reaktion wurden an dem entnommenen Gewebematerial von acht Patienten vorgenommen. Bei vier Patienten lag eine diffuse Epithelinvasion vor, in einem Fall eine Bindehautzyste und in drei Fällen eine Iriszyste.

Der Ursprung der hier untersuchten Epithelinvasionen konnte in zwei Fällen anhand vorhandener Becherzellen auf eine konjunktivale Herkunft zurückgeführt werden (Tabelle 20; Histologischer Bildteil: Abbildung 12 und 13).

Tabelle 20: Histologische Standard-Färbungen mit Hämatoxylin-Eosin und/oder der Perjodsäure-Schiff-Reaktion in acht Fällen, darunter vier Fälle mit diffuser Epithelinvasion

Patient	Histologische Diagnose	Vermutete Ursache	PAS
Fall 8	Einschluss runder Zysten im HH-Exzidat, prä- und retrokorneale Membran	Perforierende Verletzung	neg.
Fall 10	Endothelzellatrophie und Epithelinvasion	ICCE, Implantation einer Brinkhorst-linse, später Explantation	neg.
Fall 11	Endothelisation der Vorderkammer	Zweimal perforierende Verletzung	neg.
Fall 12	Epihelimplantationszyste, Anschnitte von Becherzellen (Bulbuspräparat)	Perforierende Verletzung	---
Fall 13	Epithelimplantationszyste im HH-Stroma und hinter der Iris, Membranbildung, Becherzellen (Bulbuspräparat)	Perforierende Verletzung an zwei Stellen	pos.
Fall 18	Epithelimplantationszysten	Perforierende Verletzung	---
Fall 19	Epithelimplantationszyste	Linsenabsaugung	neg.
Fall 20	Epithelimplantation	Perforierende Verletzung, HH-Iris-Prolaps	neg.

4.7.4 Ergebnisse der histochemischen und immunhistologischen Färbungen

Histochemische und immunhistologische Färbungen wurden an den eingesandten Gewebeproben von insgesamt elf Patienten durchgeführt. Davon hatten sechs Patienten eine zystische Epithelinvasion der Bindehaut und fünf Patienten eine zystische Epithelinvasion der Vorderkammer oder Iris. Nachfolgend werden diese beiden Gruppen getrennt betrachtet.

4.7.4.1 Patienten mit zystischer Epithelinvasion der Bindehaut

Bei den sechs Patienten mit zystischer Epithelinvasion der Bindehaut fiel die Perjodsäure-Schiff-Reaktion dreimal positiv und zweimal negativ aus. In einem Fall lieferte sie ein Arte-

fakt. Die Perjodsäure-Schiff-Reaktion weist Glykoproteine der Basallamina nach oder Glykoproteine, Glykogen und Glykolipide in schleimigen Drüsensekreten.

Die Alzianblau-Färbung war in fünf Fällen positiv und in einem Fall negativ. Sie weist Muzine in schleimigen Sekreten nach.

Die immunhistologischen Färbungen mit Monoclonal Mouse Anti-Human Cytokeratin 10/13, Monoclonal Mouse Anti-Human Cytokeratin 19 und Mouse Anti-Human Cytokeratins AE1/AE3 lieferten in allen Fällen positive Ergebnisse, bis auf ein Artefakt bei der Färbung mit Mouse Anti-Human Cytokeratins AE1/AE3. Die positiven Färbeergebnisse weisen suprabasale Zellschichten unverhornter Epithelien, die Basalzellschicht mehrschichtiger Epithelien und keratinisierte und korneale Epidermis nach.

Durch die Perjodsäure-Schiff-Reaktion und die Alzianblau-Färbung wurde in allen Fällen die Muzinsekretion implantierter Becherzellen nachgewiesen. Dies spricht für eine konjunktivale Herkunft der zystischen Epithelinvasionen dieser Gruppe (Tabelle 21; Histologischer Bildteil: Abbildung 8,9,10 und 14).

Tabelle 21: Histochemische und immunhistologische Färbeergebnisse bei sechs Patienten mit zystischer Epithelinvasion der Bindehaut

Patient	Histologische Diagnose	Vermutete Ursache	PAS	AB	Cytok. 10/13	Cytok. 19	AE1/AE3
Fall 1	Epithelimplantationszyste	Pterygium-OP (6x), Bindehaut-Transpl.	neg.	pos.	pos.	pos.	pos.
Fall 2	Epithelimplantationszysten, Becherzellen	Mehrfache Zystenexzision	pos.	pos.	pos.	pos.	Artefakt
Fall 3	Epithelimplantationszyste, Becherzellen	Schiel-OP	neg.	pos.	pos.	pos.	pos.
Fall 6	Epithelimplantationszyste	Kontaktlinsenträger	pos.	pos.	pos.	pos.	pos.
Fall 7	Epithelimplantationszyste, Becherzellen	Unklare Genese	Artefakt	pos.	pos.	pos.	pos.
Fall 17	Epithelimplan-	Schiel-OP	pos.	neg.	pos.	pos.	pos.

	tationszyste						

4.7.4.2 Patienten mit zystischer Epithelinvasion der Vorderkammer oder Iris

Bei den fünf Patienten mit einer zystischen Epithelinvasion der Vorderkammer oder Iris war das Ergebnis der Perjodsäure-Schiff-Reaktion einmal positiv und viermal negativ. Es wurden demnach nur in einem Fall Glykoproteine, Glykogen oder Glykolipide nachgewiesen.

Bei der Alzianblau-Färbung war das Ergebnis ebenfalls einmal positiv und viermal negativ. Die hiermit nachweisbaren Muzine sind nur in einem Fall bestätigt worden.

Die immunhistologischen Färbungen mit Monoclonal Mouse Anti-Human Cytokeratin 10/13, Monoclonal Mouse Anti-Human Cytokeratin 19 und Mouse Anti-Human Cytokeratins AE1/AE3 waren in vier der fünf Fälle positiv, bis auf ein Artefakt in der Färbung mit Mouse Anti-Human Cytokeratins AE1/AE3. In einem Fall waren die drei immunhistologischen Färbungen negativ.

Die Muzinsekretion implantierter Becherzellen konnte bei diesen fünf Fällen mit zystischer Epithelinvasion der Vorderkammer oder Iris aufgrund postiver Färbeergebnisse bei der Perjodsäure-Schiff-Reaktion und der Alzianblau-Färbung in zwei Fällen nachgewiesen werden. Dies deutet auf eine konjunktivale Herkunft des Zystenepithels in zwei von fünf Fällen und auf einen kornealen Ursprung in drei Fällen (Tabelle 22; Histologischer Bildteil: Abbildung 5,6,7,11 und 15).

Bei der histologischen Untersuchung von Fall 4 zeigten sich in einigen Schnitten eine Gefäßvermehrung im mittleren Drittel des Hornhautsklerastromas sowie eine Vernarbung in diesem Gebiet. Durch die genaue Examinierung konnte in diesem Fall, bei dem bisher eine unklare Genese bestand, ein zurückliegendes Trauma nachgewiesen werden.

Im Gesamtüberblick der einzelnen Färbeergebnisse stach Fall 15 heraus, bei dem sowohl die histochemischen als auch die immunhistologischen Färbungen negativ waren. Durch die Perjodsäure-Schiff-Reaktion konnten keine Glykoproteine, Glykogen oder Glykolipide nachgewiesen werden, die in Membranen, in der Basallamina oder in schleimigen Drüsen-

sekreten vorkommen. Die Alzianblau-Färbung konnte keine Muzine bestätigen. Becherzellen wurden nicht gefunden. Die immunhistologische Färbung mit Monoclonal Mouse Anti-Human Cytokeratin 10/13 brachte keinen Nachweis von Zytokeratin 13, welches in suprabasalen Zellschichten unverhornter Epithelien vorkommt. Ebenso konnte die Färbung mit Monoclonal Mouse Anti-Human Cytokeratin 19 nicht die Anwesenheit von Zytokeratin 19 bestätigen, das in der Basalzellschicht der meisten mehrschichtigen Epithelien vorkommt. Schliesslich konnte auch die Färbung mit Mouse Anti-Human Cytokeratins AE1/AE3 keine Bestätigung für keratinisierte oder korneale Epidermis, mehrschichtige Epithelien, hyperproliferativen Keratinozyten und einfache Epithelien geben. Daher besteht in diesem Fall ein begründeter Verdacht, dass es sich hier eventuell um eine spontane Zystenbildung handelt. Zudem konnte in diesem Fall auch keine Ursache oder auslösender Faktor (Trauma oder Operation) gefunden werden, der eine Epithelinvasion von aussen bestätigen würde (Tabelle 22).

Tabelle 22: Histochemische und immunhistologische Färbeergebnisse bei fünf Patienten mit zystischer Epithelinvasion der Vorderkammer oder Iris

Patient	Histologische Diagnose	Vermutete Ursache	PAS	AB	Cytok. 10/13	Cytok. 19	AE1/AE 3
Fall 4	Epithelimplantationszyste, Vernarbung im HH-Sklera-Stroma	Unklare Genese	neg.	neg.	pos.	Pos.	pos.
Fall 5	Epithelimplantationszyste	Goniotomie (2x)	pos.	neg.	pos.	Pos.	pos.
Fall 9	Epithelimplantationszyste	Perforierende Verletzung	neg.	neg.	pos.	Pos.	pos.
Fall 15	Iriszyste vom nicht pigmentierten Epithel ausgehend	Unklare Genese	neg.	neg.	neg.	Neg.	neg.
Fall 21	Epithelimplantationszyste	Trauma vor 10 Jahren	neg.	pos.	pos.	Pos.	Artefakt

4.7.5 Histologischer Bildteil

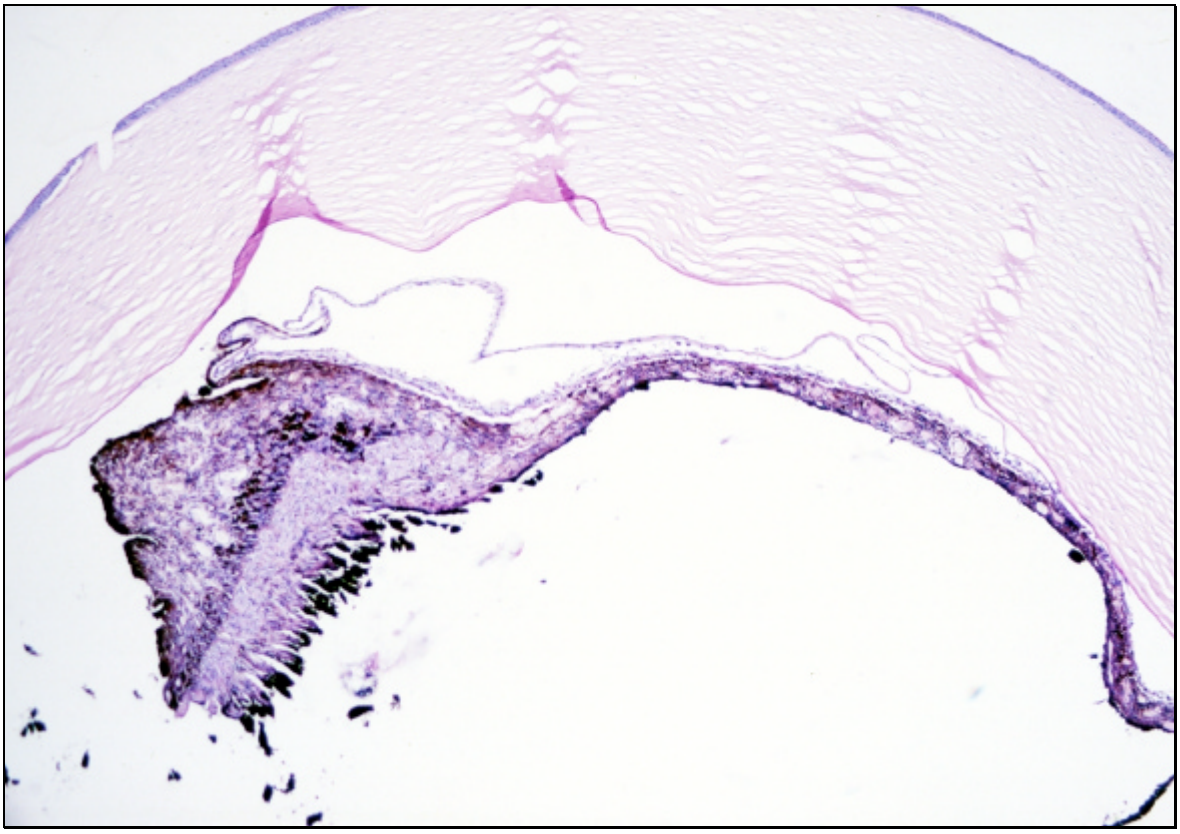


Abbildung 5: Fall 4, PAS, Vergrößerung 40x: Epithelimplantationszyste. Das Präparat zeigt intaktes Hornhautepithel, darunter die erhaltene Bowman'sche Schicht, unauffällig geschichtetes lamelläres Hornhautstroma und eine intakte Descemet'sche Membran. Im Zentrum des Präparates intaktes Hornhautendothel mit flachen Endothelzellen in normaler Zahl. In Richtung Kammerwinkel fehlt das Hornhautendothel. Ziliarmuskel und Irisbasis wurden angeschnitten. Im Kammerwinkel liegt ein zystischer Hohlraum, dessen Auskleidung der Hornhautrückfläche, der Irisvorderfläche und dem Kammerwinkel aufliegt.

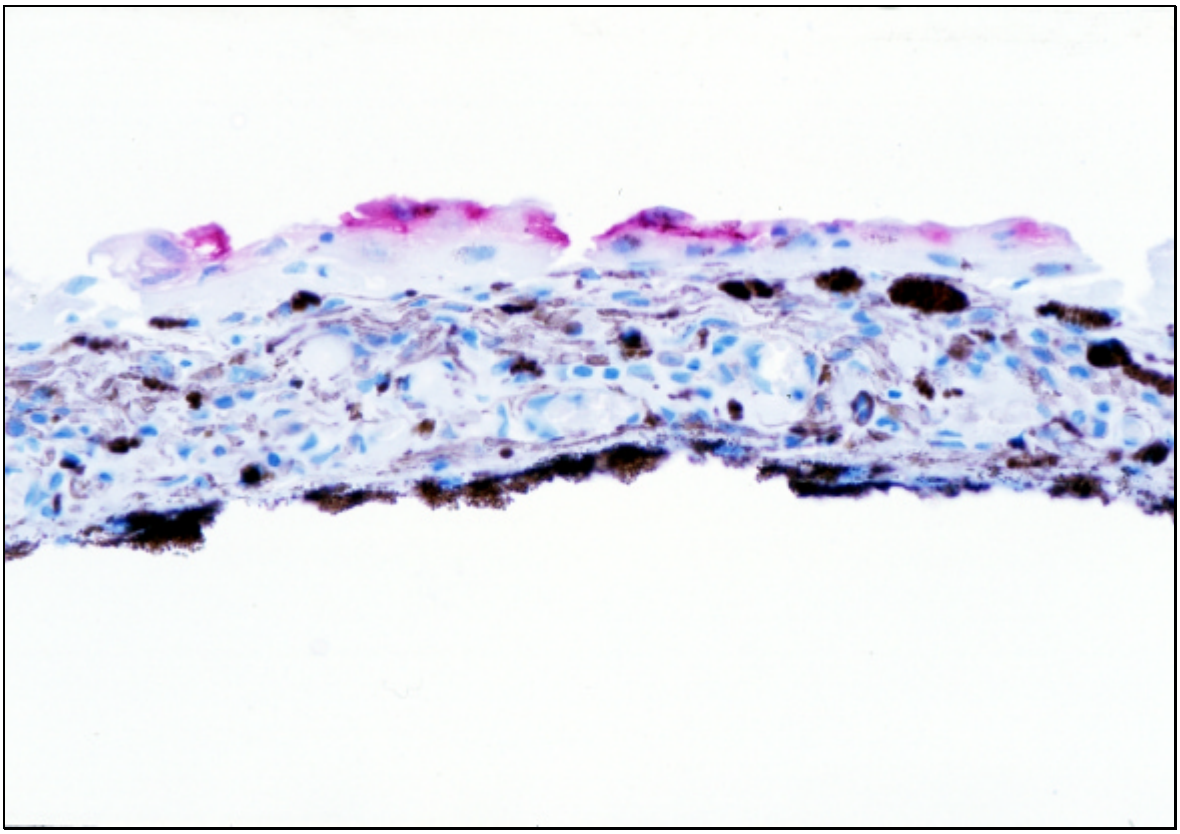


Abbildung 6: Fall 4, Cytok. 10/13, Vergrößerung 400x: Epithelimplantationszyste. Die Iris selbst ist relativ dünn, das Pigmentblatt ist etwas abgelöst. Es zeigt sich eine Gefäßvermehrung des Irisstromas.

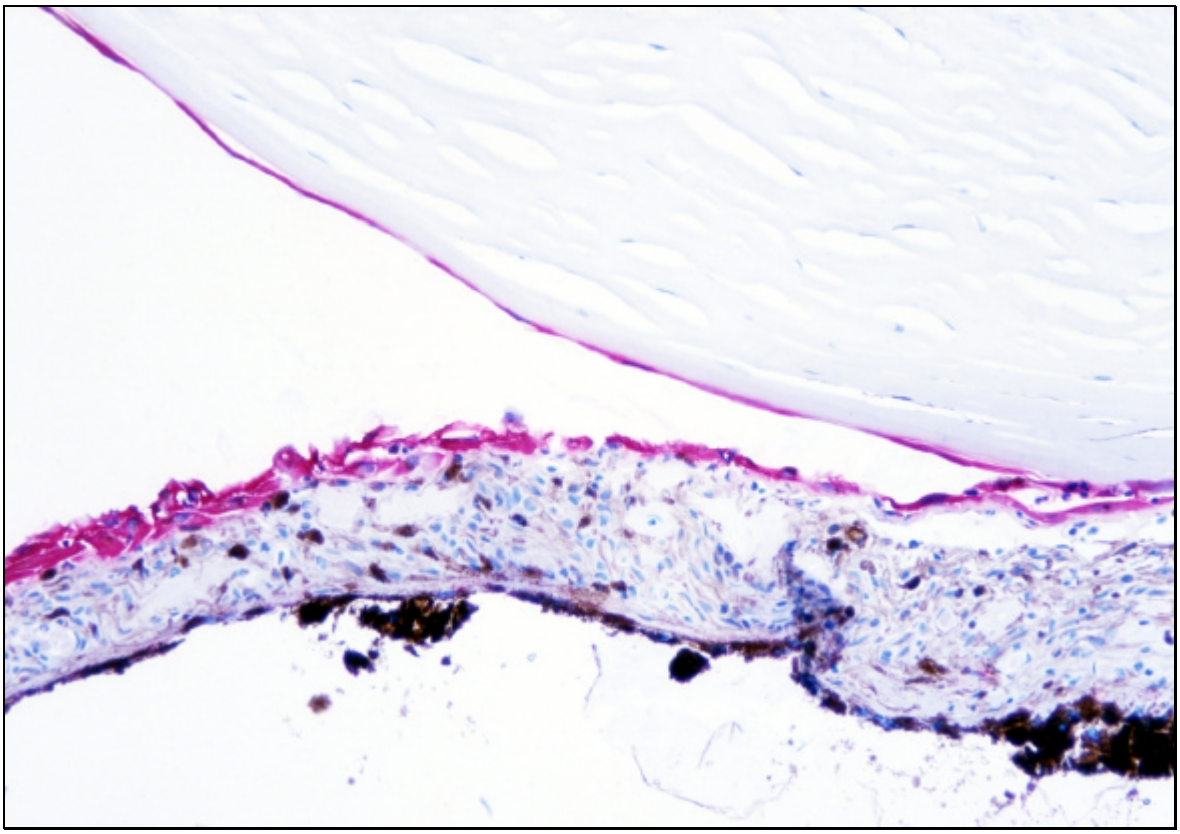


Abbildung 7: Fall 4, Färbung Cytok. 19, Vergrößerung 200x: Epithelimplantationszyste. Die Zystenauskleidung in der Vorderkammer besteht aus einem einschichtigen Epithel mit Basalmembran. Im Kammerwinkel und auf der Irisvorderfläche ist ebenfalls eine epitheliale Auskleidung mit Basalmembranausbildung festzustellen.

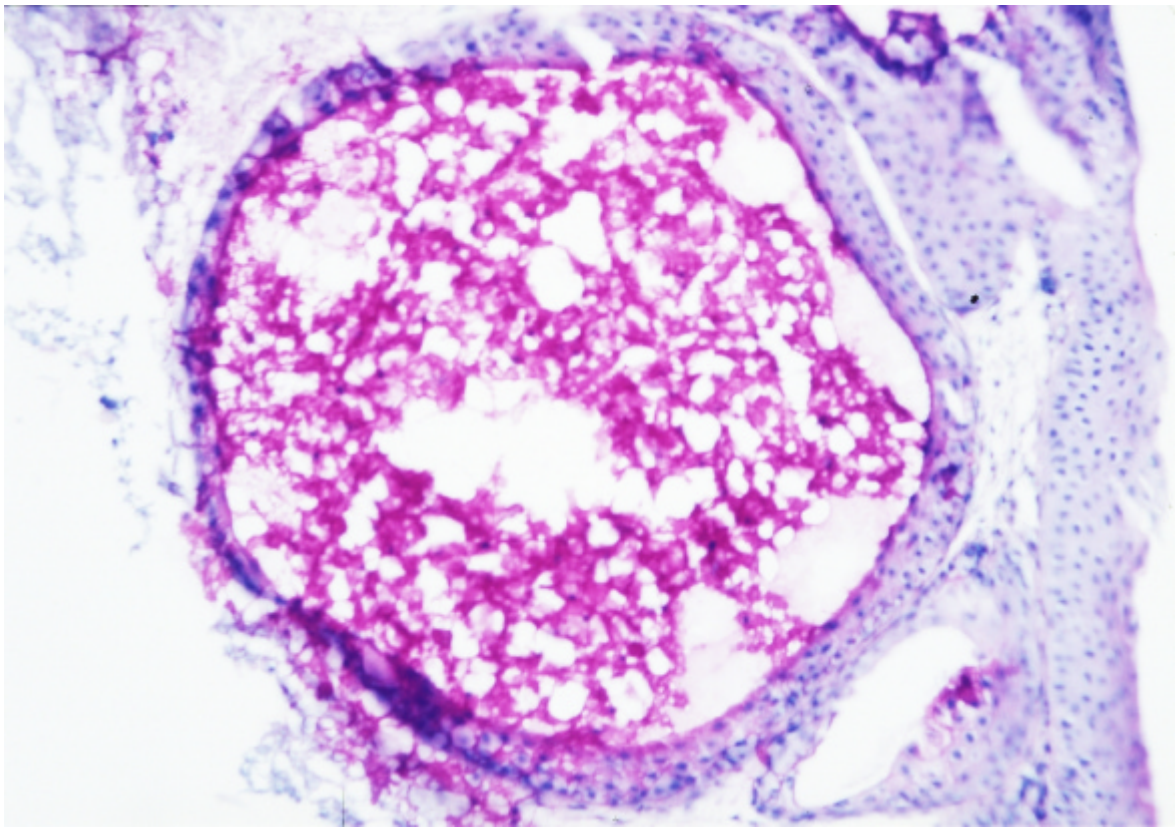


Abbildung 8: Fall 6, PAS, Vergrößerung 200x: Epithelimplantationszyste. Mehrschichtiges nicht verhornendes Plattenepithel, darunter ist eine Zyste eingelagert, die aus mehrschichtigem, nicht verhornendem Plattenepithel besteht. Im Zystenlumen befindet sich amorphes Material.

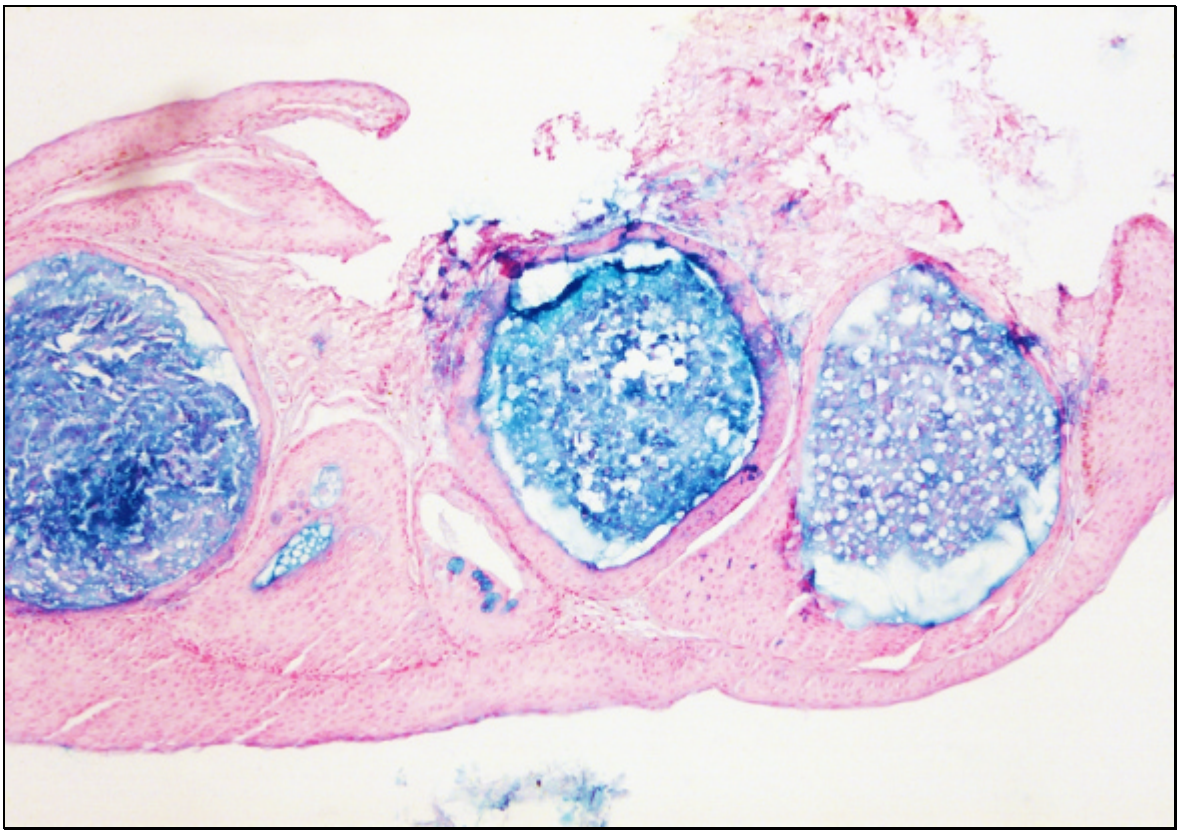


Abbildung 9: Fall 6, AB, Vergrößerung 100x: Epithelimplantationszyste. In der Alzianblau-Färbung wird das im Zystenlumen befindliche Material deutlich blau angefärbt, positiver Nachweis von Muzinen.

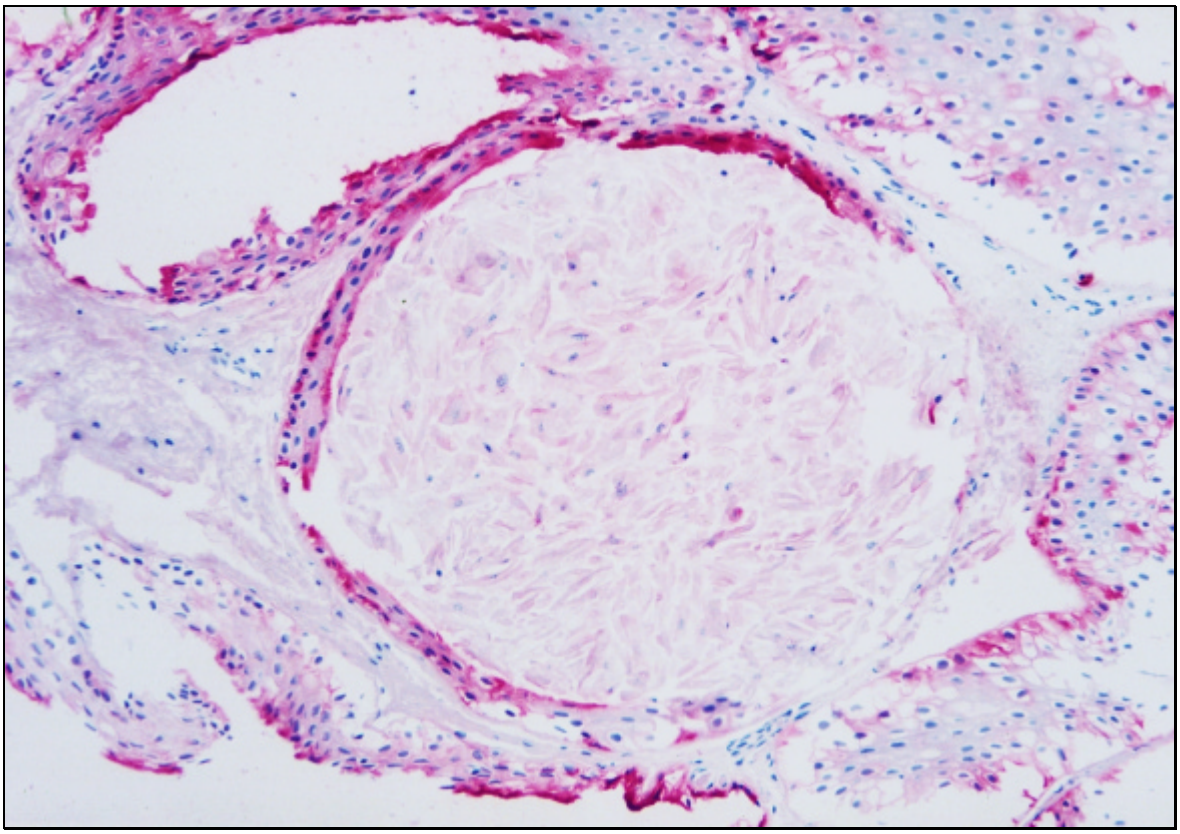


Abbildung 10: Fall 6, AE1/AE3, Vergrößerung 200x: Epithelimplantationszyste. Die Zystenwand stellt sich in der immunhistologischen Färbung mit Mouse Anti-Human Cytokeratins AE1/AE3 deutlich rot dar.

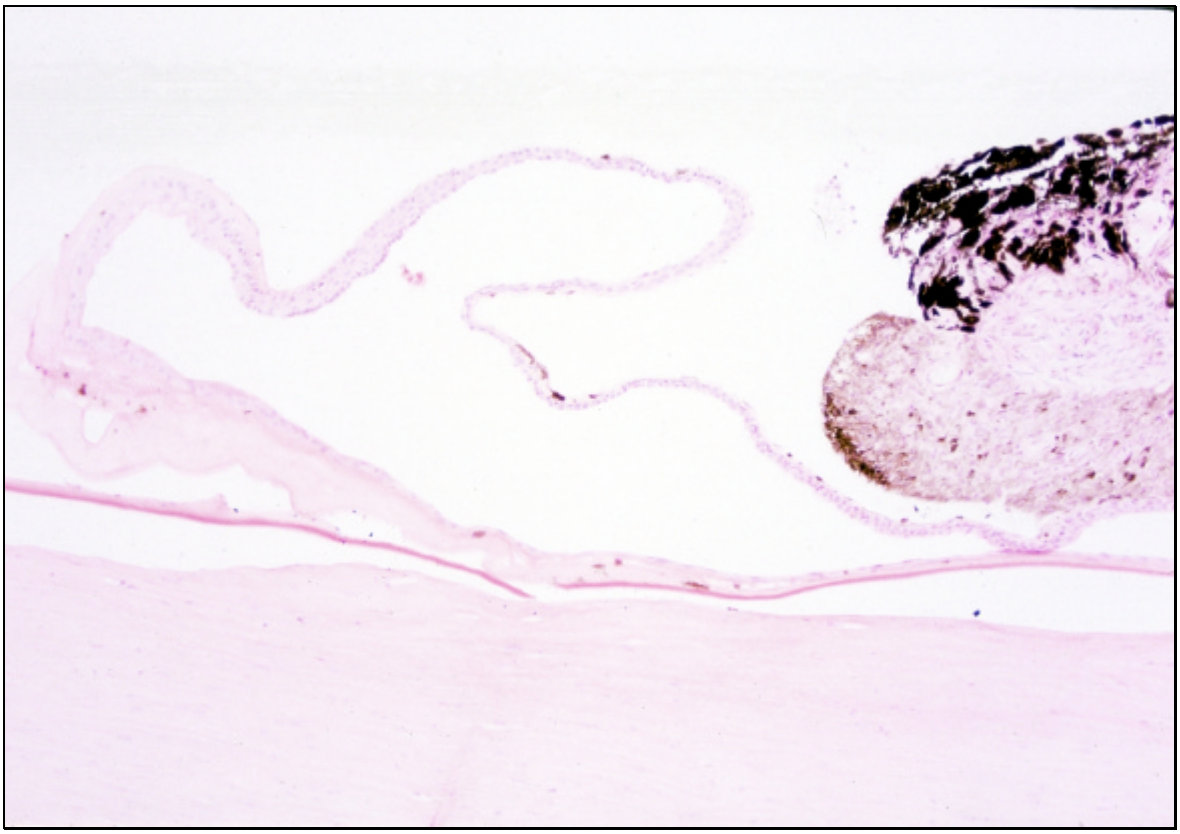


Abbildung 11: Fall 9, PAS, Vergrößerung 100x: Epithelimplantationszyste. Blockexzision mit Hornhaut und Iris. Die Hornhautoberfläche besteht aus einem mehrschichtigen, nicht verhornenden Plattenepithel. Das Hornhautstroma ist unauffällig. Die Descemet'sche Membran ist weitgehend intakt. Im Kammerwinkel und auf der Descemet'schen Membran befindet sich ein mehrschichtiges, nicht verhornendes Epithel, das aus gleichen rundlichen Zellen geformt ist. In diesem Bereich finden sich auf der Descemet'schen Membran keine Endothelzellen. Im Zentrum der Epithelzyste zeigt sich, daß Endothelzellen auf die Epithelimplantationszyste übergewachsen sind. Die Irisvorderfläche ist komplett von Epithel überzogen. Ansonsten stellt sich die Iris unauffällig dar.

Abbildung 12: Fall 10, PAS, Vergrößerung 200x: Epitheleinwachsung. Das Hornhautepithel fehlt größtenteils. Es sind nur Reste von aufgequollenem, etwas nekrotischem Material vorhanden. Die Bowman'sche Membran ist intakt, das Stroma ist aufgelockert. Die Descemet'sche Membran ist ebenfalls intakt. Das Endothel fehlt größtenteils. In der Peripherie erkennt man ein flaches Epithel, das um die Hornhautexzisionsfläche herum auf die Rückseite hinüberwächst.

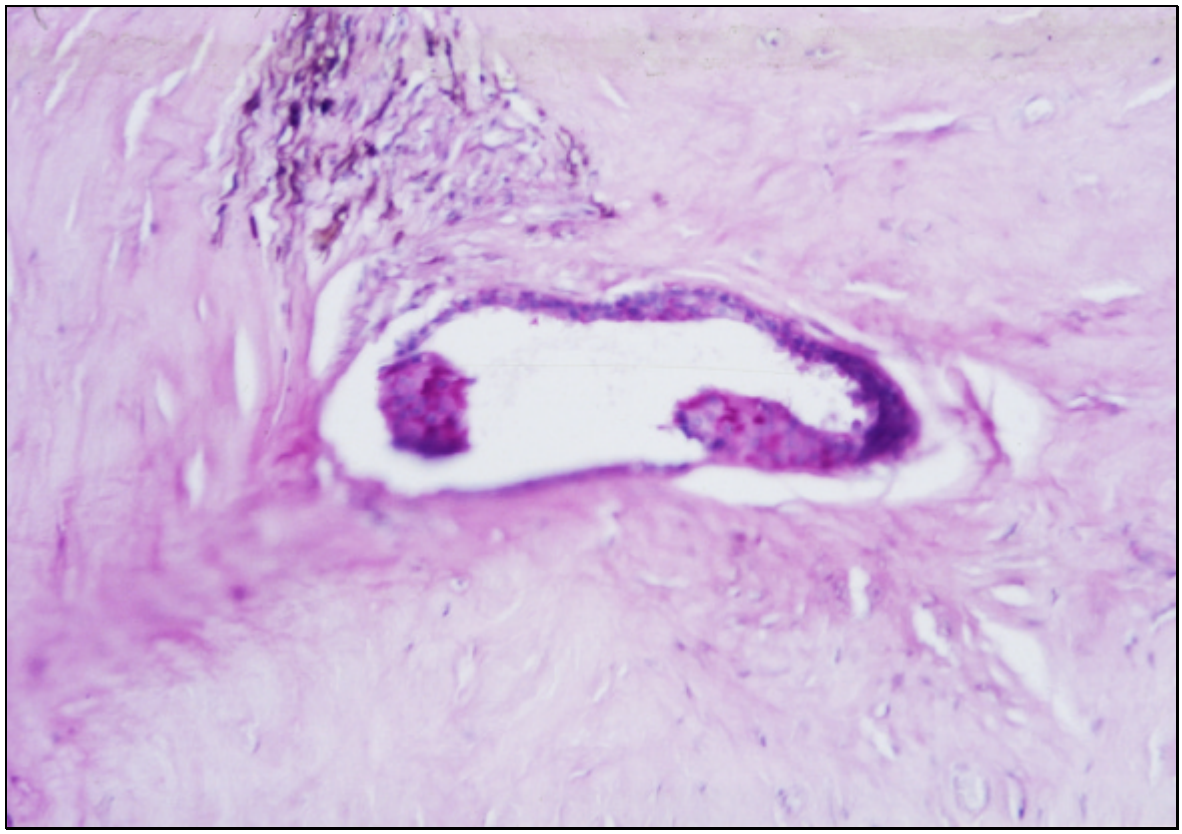


Abbildung 13: Fall 13, PAS, Vergrößerung 200x: Epithelimplantationszyste. Das Hornhautstroma ist massiv verdickt und weist Anschnitte von zahlreichen Blutgefäßen auf. In der Mitte erkennt man einen zystischen Hohlraum, der von einem mehrschichtigen, nicht verhornenden Plattenepithel ausgekleidet wird. Daran angrenzend befindet sich ein Areal mit pigmenthaltigen spindelförmigen Zellen.

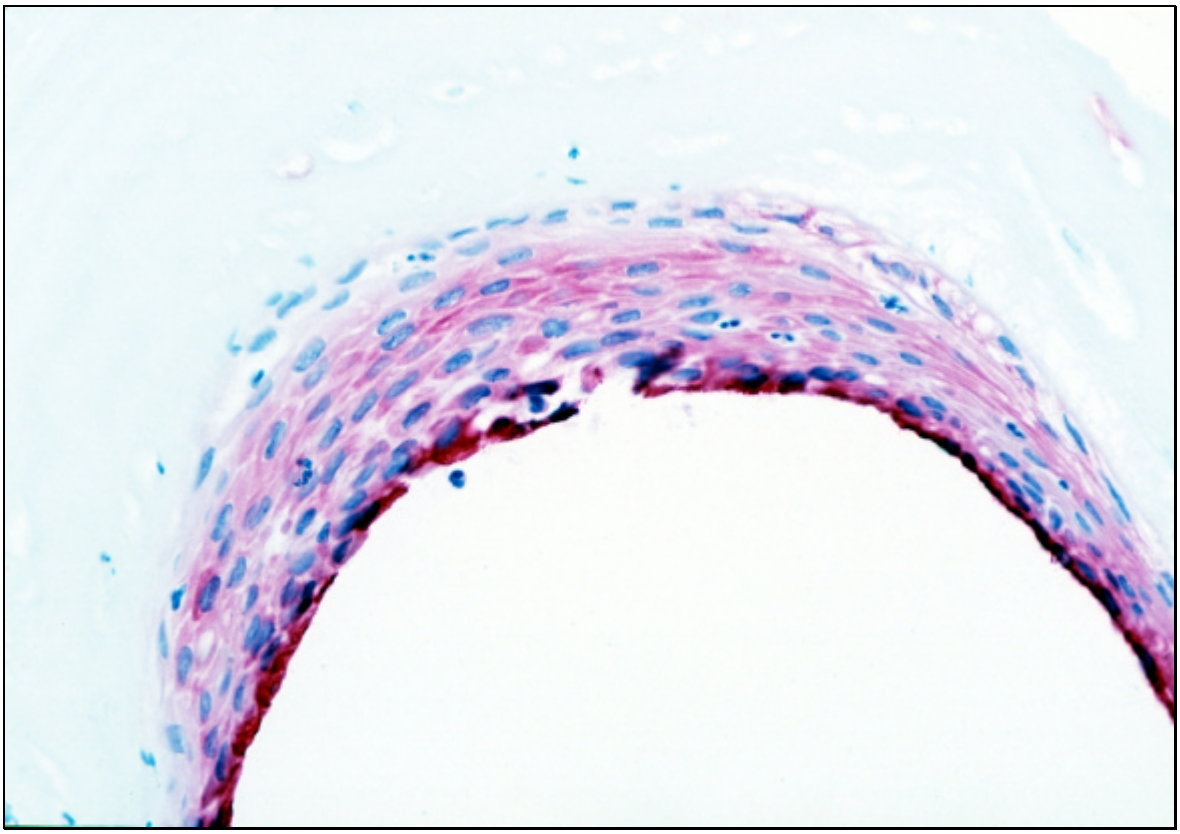


Abbildung 14: Fall 17, Cytok. 19, Vergrößerung 400x: Epithelimplantationszyste. Anschnitt einer über die Hälfte eröffneten Zyste. Die Innenwand der Zyste ist mit einem teils mehrschichtigen, teils flachen und fast kubisch wirkenden Epithel ausgekleidet. Breite avasculäre und zellarme hyaline Wand.

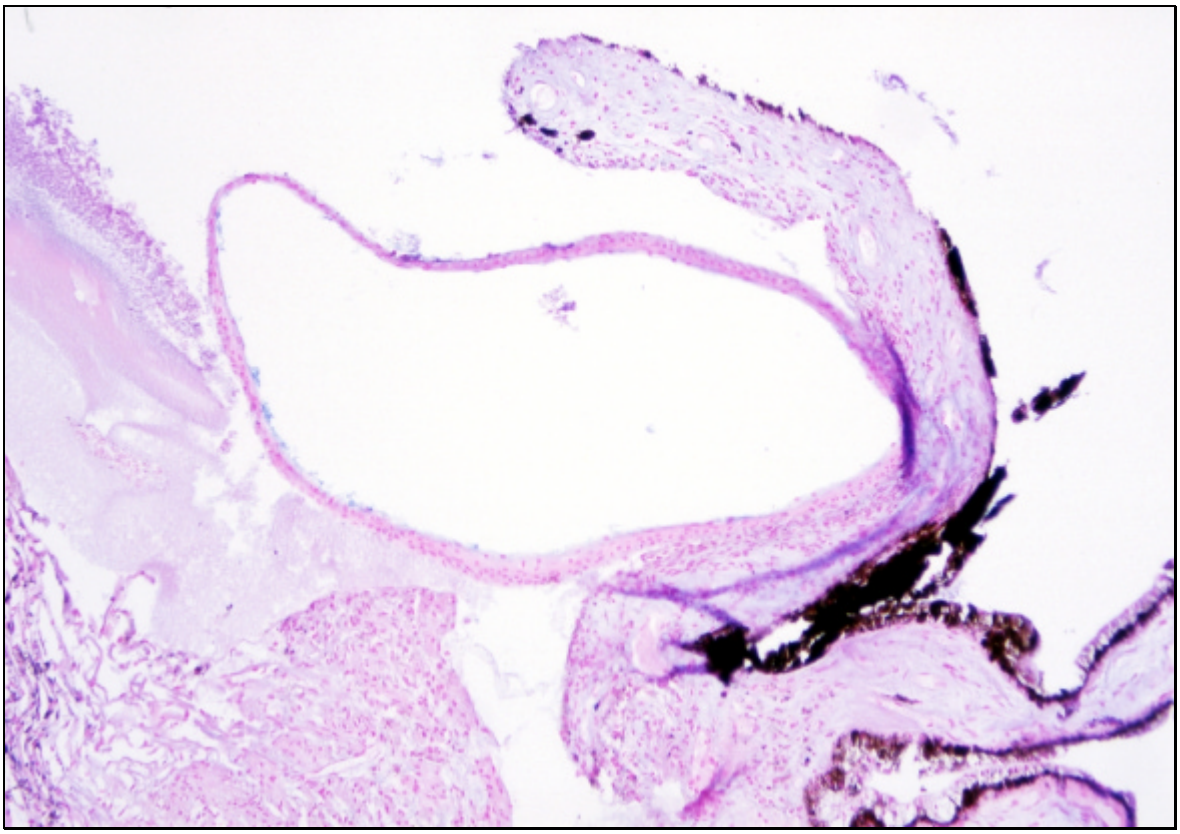


Abbildung 15: Fall 21, AB, Vergrößerung 100x: Epithelimplantationszyste. Oberflächliches Blockexzidat des korneoskleralen Übergangs, einschließlich des Ziliarkörpers. Es lässt sich ein Epithelprozessor im Wundspalt verfolgen, der zum Teil im Hornhautstroma Epithelproliferationen mit Zystenbildung aufweist. Der Epithelzapfen setzt sich schließlich durch den Descemetdefekt hindurch in eine intraokulare Epithelzyste fort, die sich über die Descemet'sche Membran und den Kammerwinkel auf die Irisvorderfläche erstreckt. Die Ziliarkörperbasis ist - soweit im Schnitt vorhanden – unauffällig.

4.8 Exemplarischer Bildteil

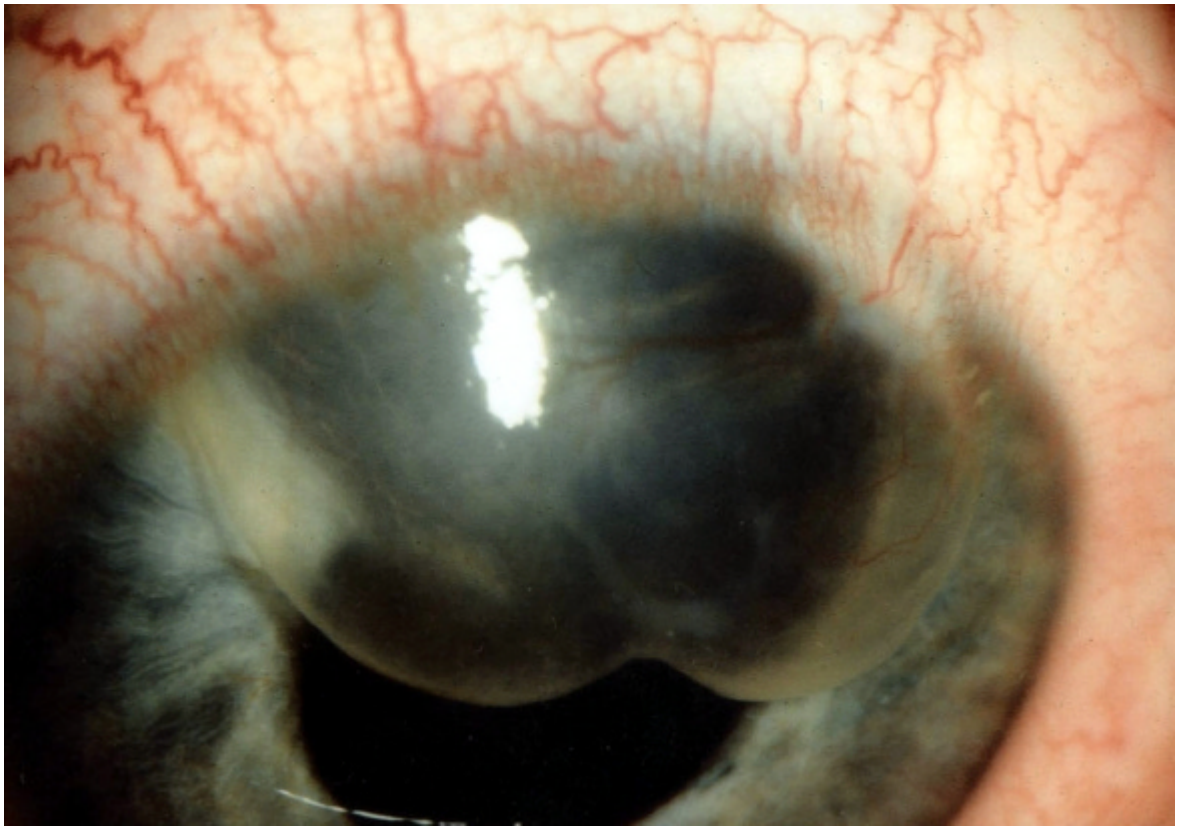


Abbildung 16: Bild 1a) Großflächige Epithelimplantationszyste von 10 bis 12 Uhr, bis in die Pupillarebene reichend. Zustand nach perforierender Verletzung am Limbus bei 1 Uhr, sektorelle Iridektomie und ICCE als Primäreingriff. Die Hornhaut ist teilweise vascularisiert.

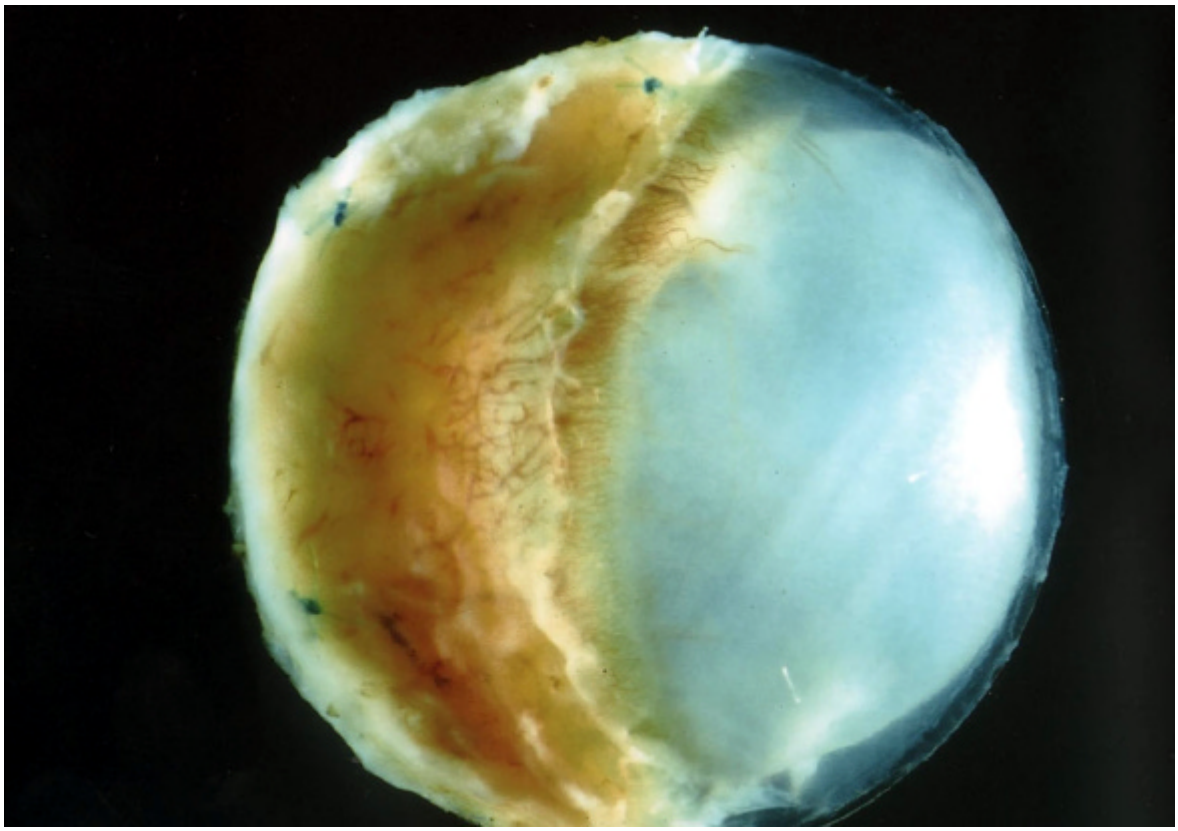


Abbildung 17: Bild 1b) Makroskopisches Präparat mit Epithelimplantationszyste deutlich innerhalb der Schnittränder erkennbar, sowie der am Limbus befindlichen, vermehrten Vascularisation. Ferner sind muzingefüllte Anteile im skleralen Anteil erkennbar.

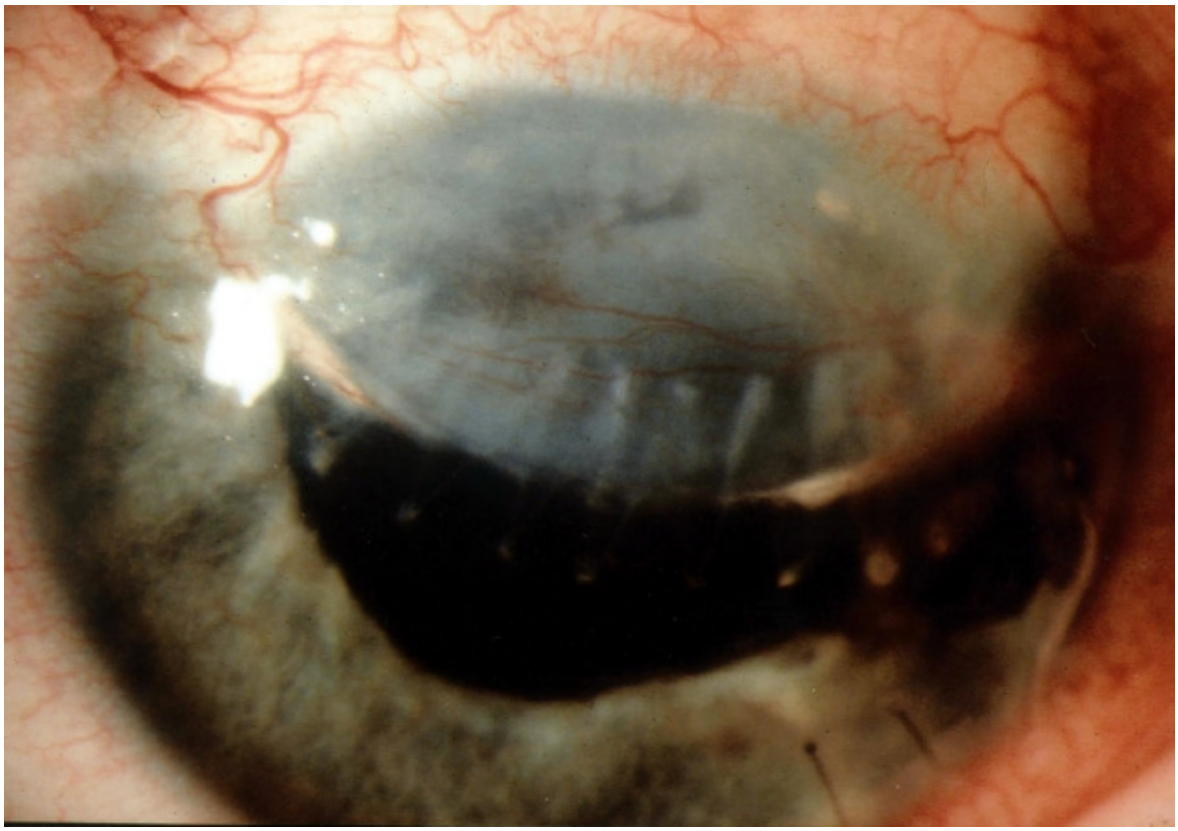


Abbildung 18: Bild 1c) Eineinhalb Jahre nach Blockexzision und Fadenentfernung: keine Recurrens der Epithelimplantationszyste, vascularisierte Hornhautnarbe, Pupillarebene frei.

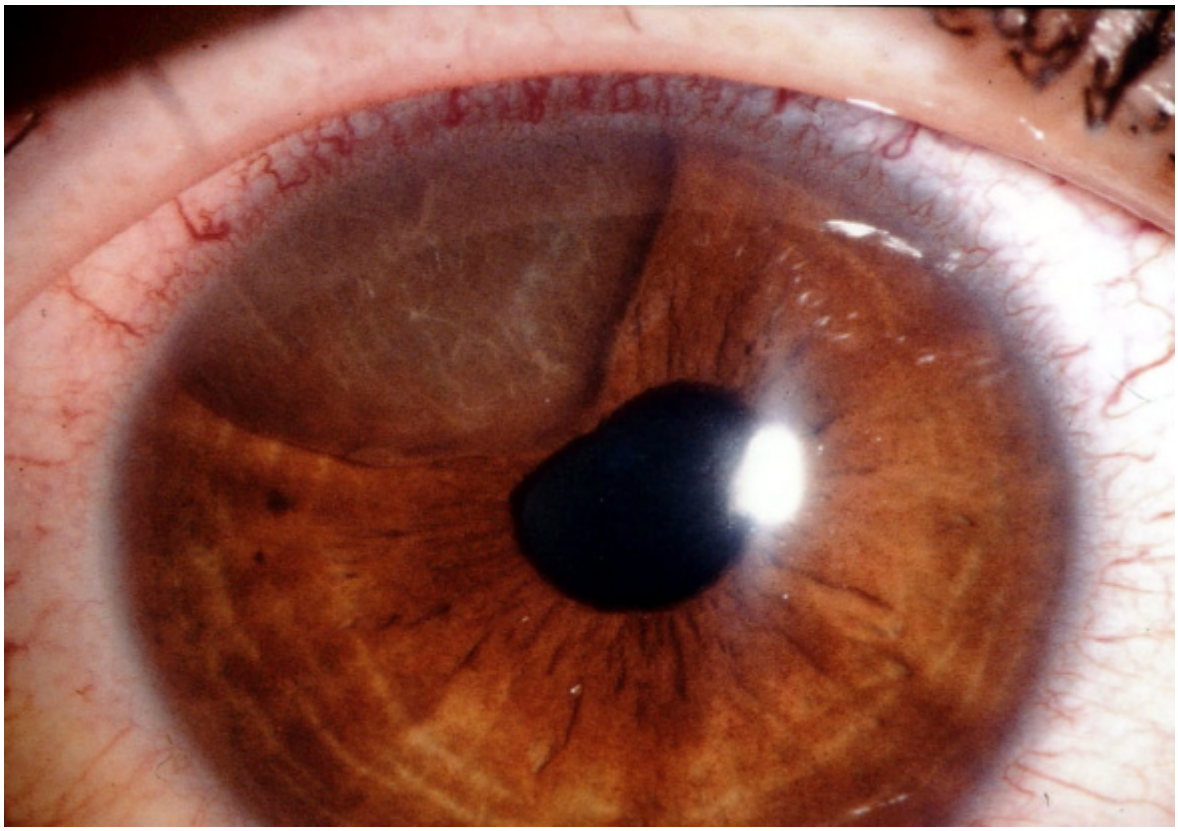


Abbildung 19: Bild 2a) Sechzigjähriger Patient mit über alle Quadranten von halb 10 bis halb 1 Uhr reichender Epithelimplantationszyste mit geringfügig mucoidem Inhalt, mit teils okkludierten Gefäßen, mit Iris- und Linsenimpression, mit kornealem „Touch“ nach perforierender Verletzung am Limbus.

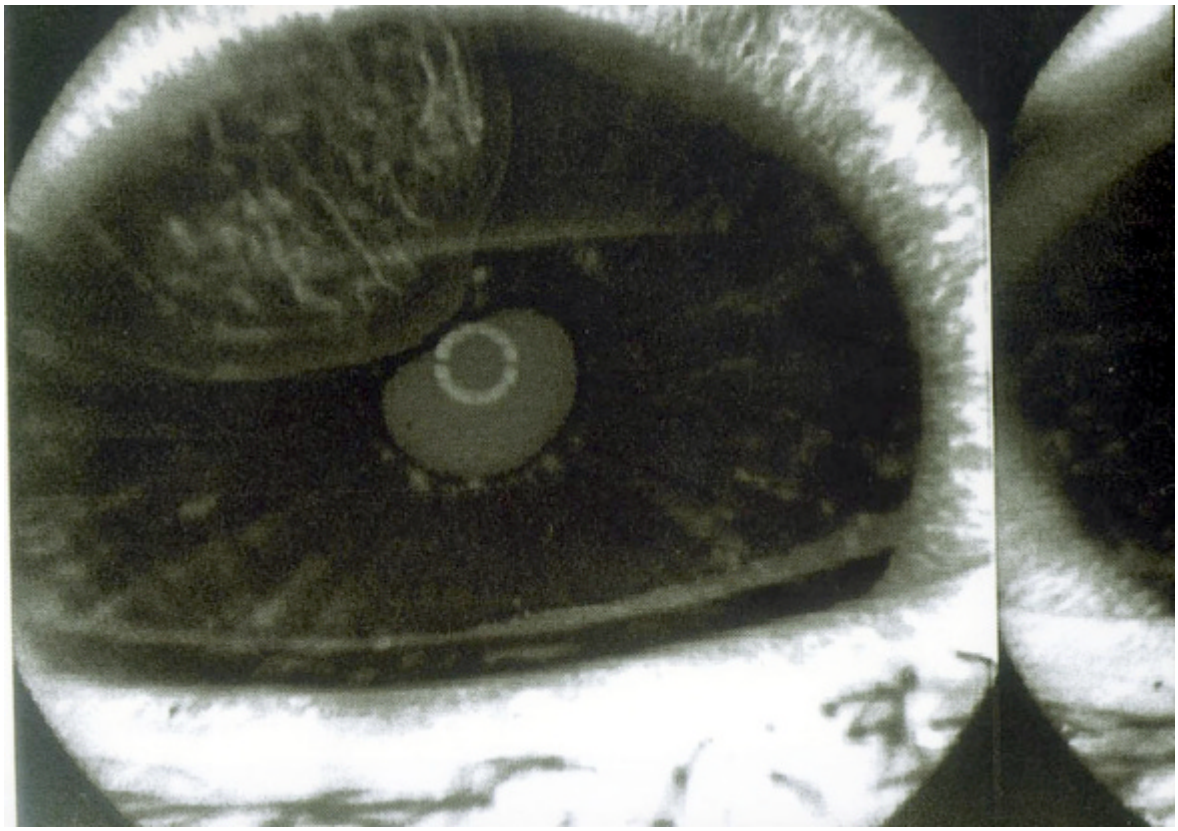


Abbildung 20: Bild 2b) Fluorescenz-Angiographie des Patienten aus 2a) mit später Hyperfluoreszenz, dennoch geringfügig perfundierten Zystengefäßen.

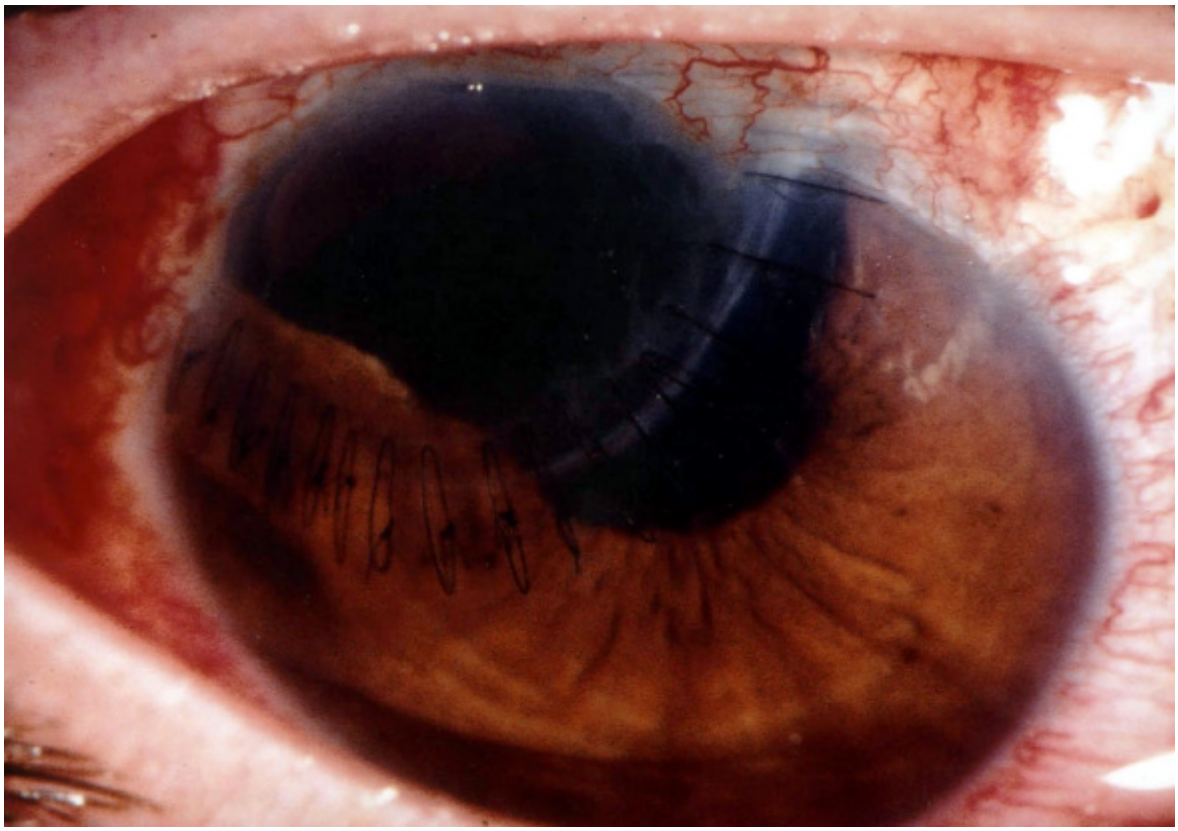


Abbildung 21: Bild 2c) Zustand drei Monate nach Blockexzision 12 x 12 mm, sektoreller Iridektomie und ECCE mit Hinterkammerlinsenimplantation.

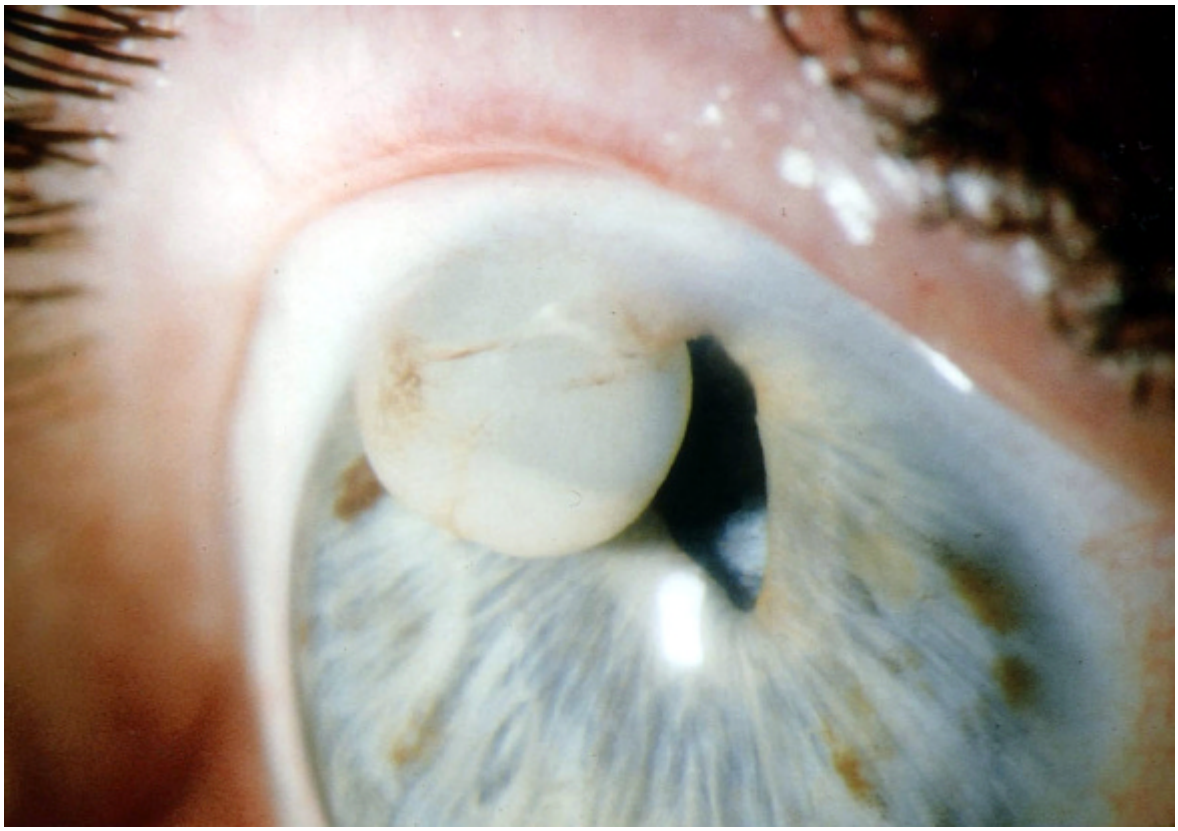


Abbildung 22: Bild 3a) Muzingefüllte Epithelimplantationszyste nach perforierender Verletzung (Spiegelbildung wie bei Hypopyon), Zustand nach ICCE (bei Primärversorgung), Soemmerring'scher Nachstar in Pupillarebene sichtbar.

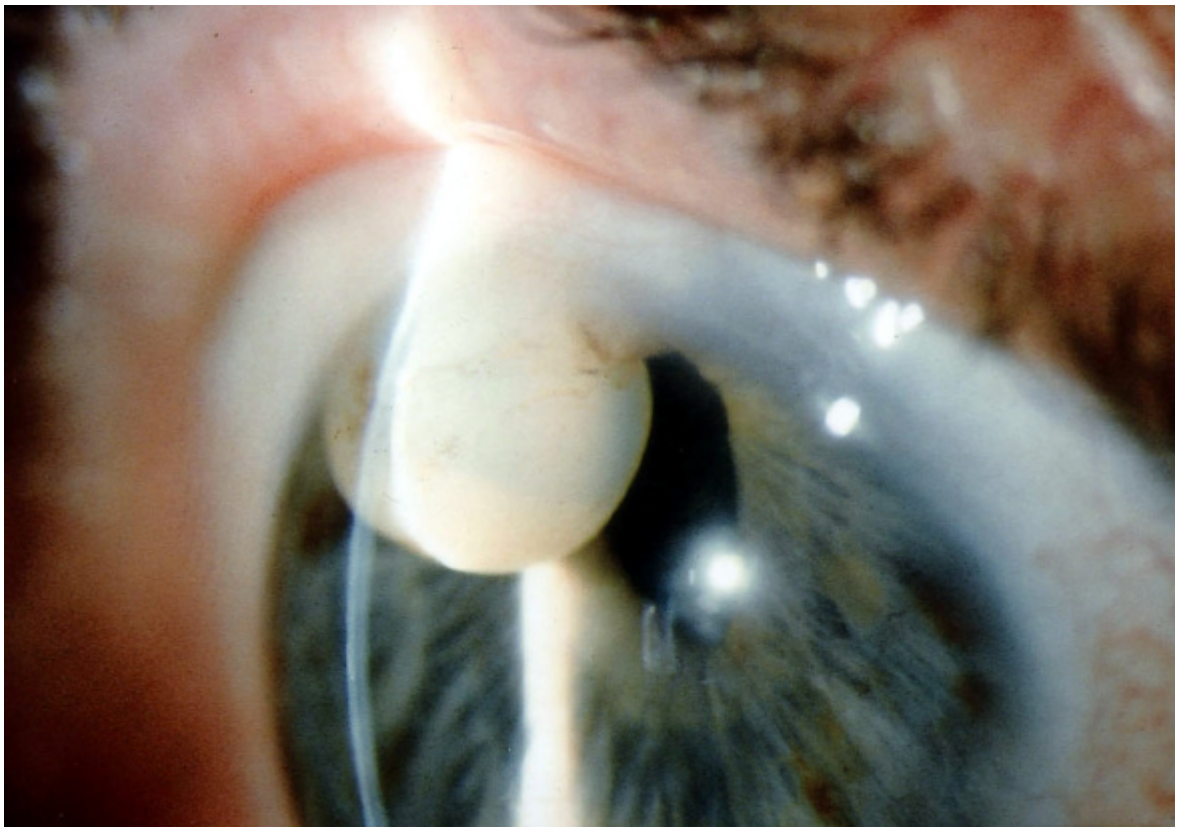


Abbildung 23: Bild 3b) Spaltlampenaufnahme mit kornealem „Touch“.

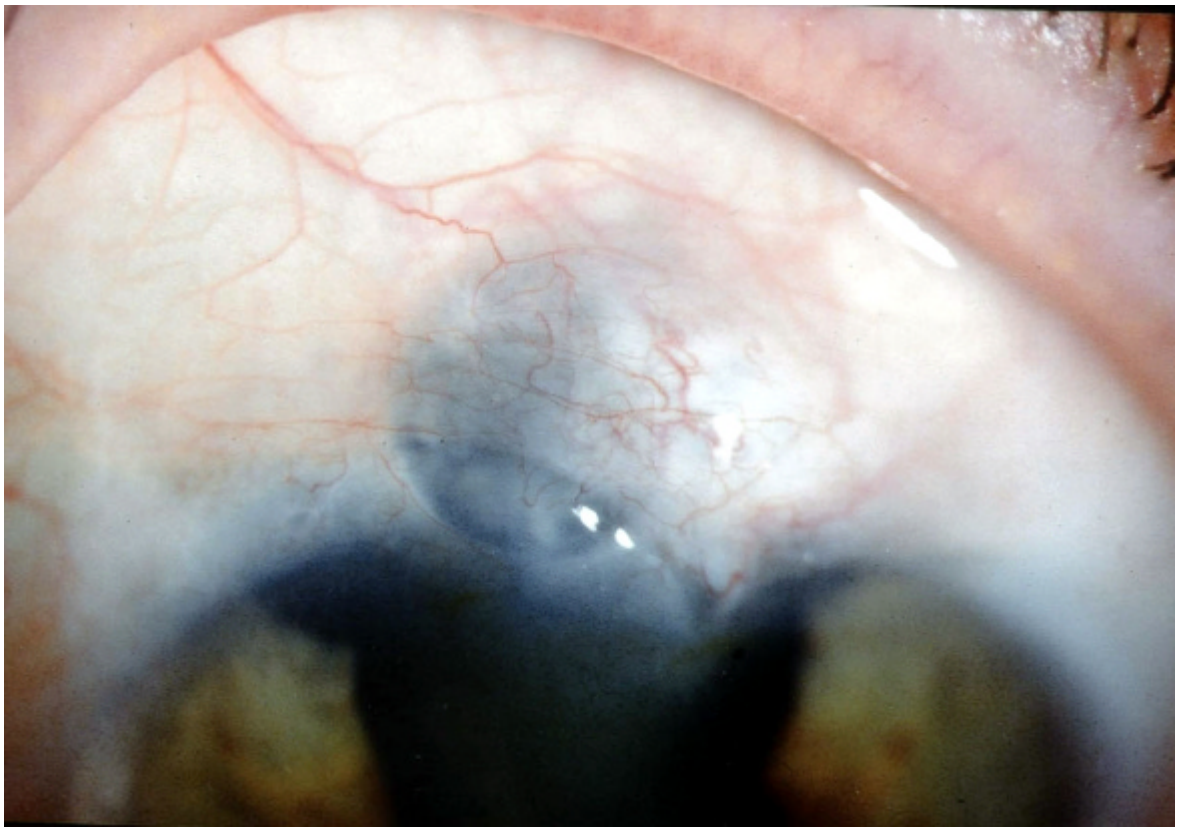


Abbildung 24: Bild 3c) Zustand zwei Jahre nach Fadenentfernung und Blockexzision und einer Minikeratoplastik und sektoreller Iridektomie, Nachstarentfernung und Hinterkammerlinsenimplantation.

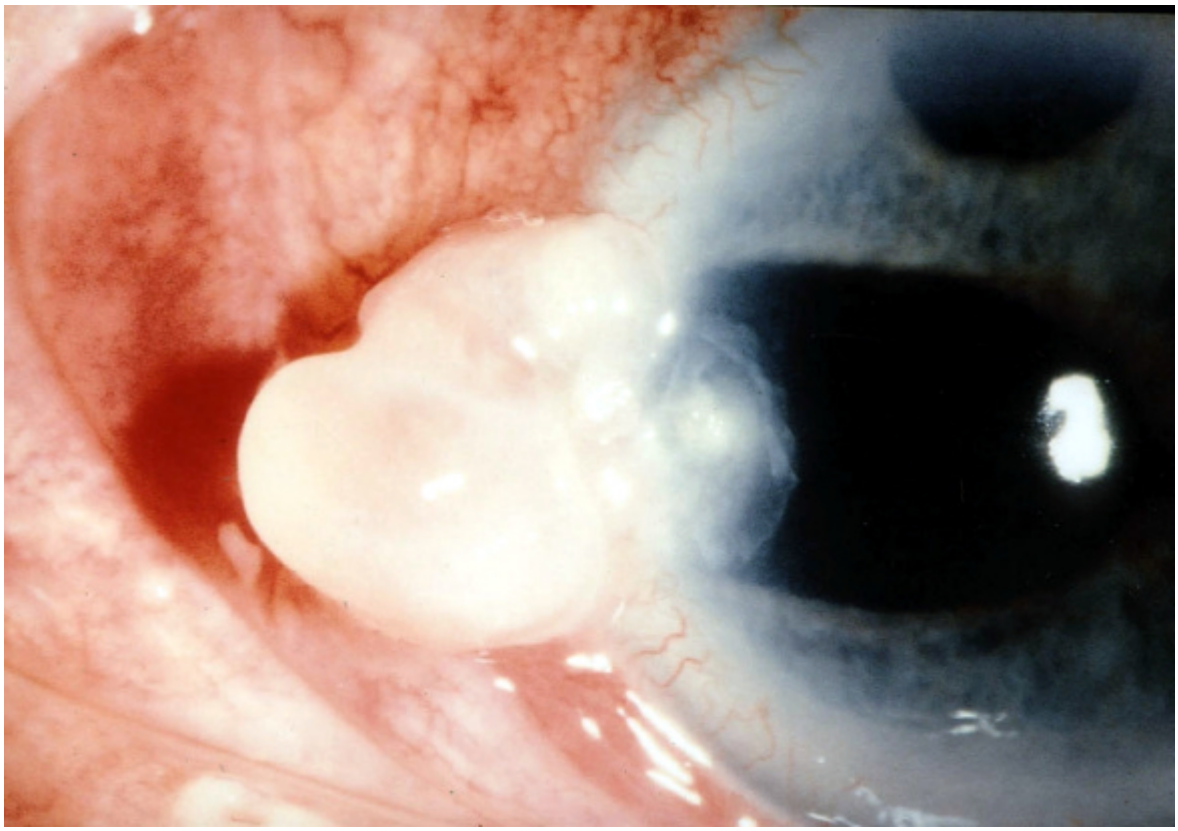


Abbildung 25: Bild 4a) Bindehautepithelimplantationszyste und Einwachsung nach intraokular durch eine Wundleckage mit Irisprolaps bei 9 Uhr. Zustand nach Primärversorgung einer perforierenden Verletzung am Limbus bei 9 Uhr mit ECCE, Iridektomie und intendiertem Wundverschluss bei 9 Uhr.

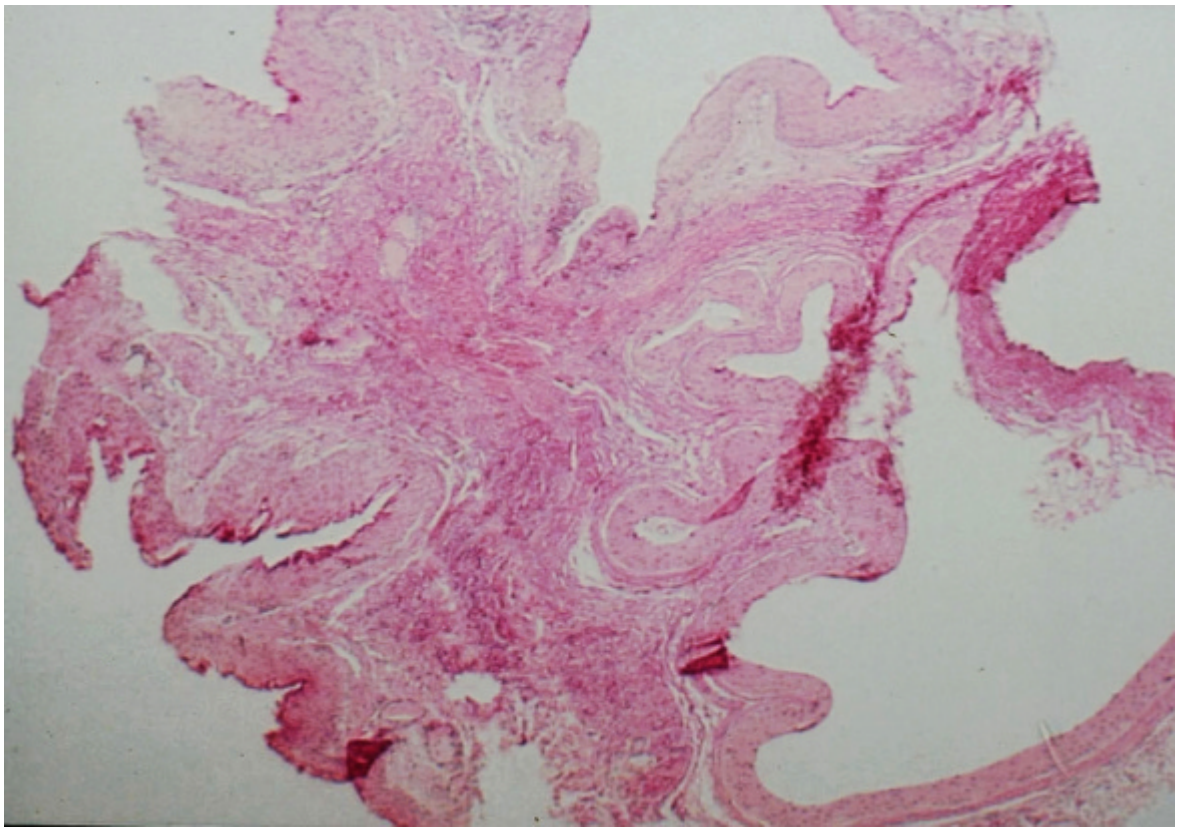


Abbildung 26: Bild 4b) Exzision der Epithelimplantationszyste mit fibrotischem Narbengewebe am skleralen Teil, doppelwandiger (hier artifiziell teils zerstörter) Zystenwandauskleidung mit Becherzellen.

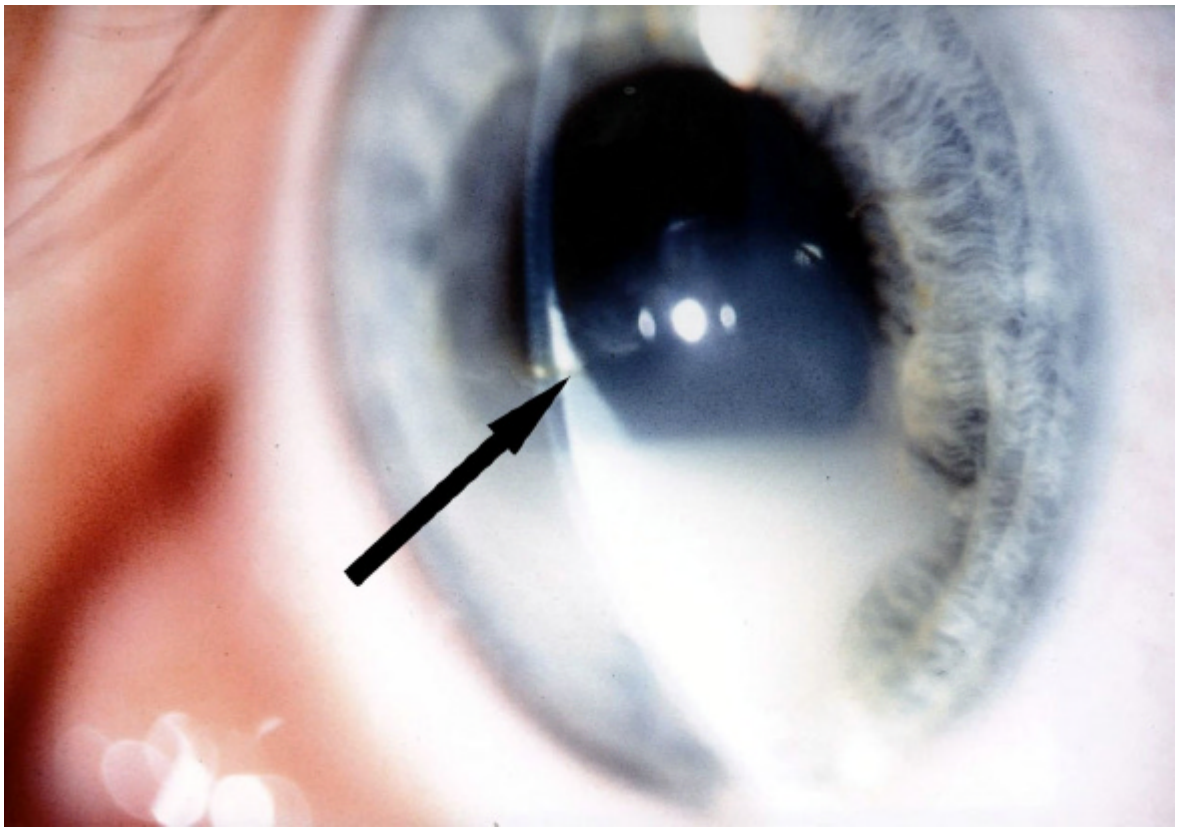


Abbildung 27: Bild 5) In seltenen Fällen kommen auch intrakorneale Implantationszysten vor. Epithelimplantationszyste korneal in der unteren Zirkumferenz mit Wachstumstendenz und Pseudohypopyon (Spiegelbildung mit Muzin) und Perforationsstelle im zentralen Spalt (Pfeil).

Kapitel 5: Diskussion

5.1 Entstehung von Epithelinvasionen

Zystische Epithelinvasionen der Konjunktiva entstehen nach perforierenden Verletzungen der Konjunktiva, nach Operationen, aufgrund von Entzündung oder mechanischer Reizung (Kontaktlinsen, Hornhautfäden) (28).

Epithelinvasionen der Vorderkammer sind eine seltene Komplikation nach perforierenden Verletzungen oder Operationen des anterioren Segments. Das Epithel bekommt den Zugang durch perforierende Fremdkörper, die mit Epithelzellen kontaminiert sind, durch Implantation von Epithel durch chirurgische Instrumente oder durch einen Fistelgang einer insuffizient geschlossenen Wunde. Man unterscheidet zystische und diffuse Epithelinvasionen der Vorderkammer. Letztere können auf der Hornhautrückfläche, der Iris, dem Ziliarkörper, dem Trabekelwerk, dem Glaskörper oder auf der Retina wachsen. Wird die diffuse Epithelinvasion unbehandelt gelassen, führt sie zu Hornhautdekompensation, Glaukom, Netzhautablösung und eventuell auch zu Blindheit (28, 33).

Bei den von 1986 bis 2000 in der Universitätsaugenklinik Hamburg-Eppendorf untersuchten und behandelten Patienten haben sieben von 16 Patienten zuvor eine perforierende Verletzung erlitten, und bei fünf von 16 Patienten ist ein chirurgischer Eingriff durchgeführt worden. In einer Studie von Naumann und Rummelt wird von 12/32 Patienten mit perforierender Verletzung und 10/32 Patienten mit chirurgischem Eingriff berichtet (29).

5.2 Inzidenz

Die tatsächliche Inzidenz von Epithelinvasionen ist wegen ihres geringen Vorkommens, der Schwierigkeit einer klinischen Diagnosestellung und der fehlenden Unterscheidung zwischen Epithelzysten und Epithelinvasionen in den meisten Veröffentlichungen unbekannt (43).

Für Epithelinvasionen nach chirurgischem Eingriff, wie der Kataraktextraktion, wird eine klinische Inzidenz von 0,09 % (3), 0,11 % (44) oder 0,12 % (46) angegeben.

In histopathologischen Studien über enukleierte Augen nach Kataraktextraktion liegt das Vorkommen von Epithelinvasionen bei 16 % (23, 31).

In der vorliegenden Studie an der Universitätsaugenklinik Hamburg konnte eine Inzidenz in der Ophthalmopathologie von 0,24 % ermittelt werden.

5.3 Histologische Entstehungsmechanismen

Eine Epithelinvasion kann von der Konjunktiva oder der Kornea ausgehen. Horsch (1885) wies Implantationszysten des Lidepithels in der Vorderkammer nach. Gundersen (1938) und Hilding (1960) zeigten andererseits, dass in die intakte Vorderkammer eingebrachtes, isoliertes Hornhautepithel im Tierversuch resorbiert wird (13, 15, 16).

Cameron (1974) und Glickstein (1975) haben durch in vitro Studien von explantierter Hornhaut in Gewebekulturflüssigkeit den Mechanismus der Epithelinvasion beschrieben. Das schnell proliferierende Epithel wächst nie über die Endothelgrenze hinaus, wie auch umgekehrt das langsamer wachsende Endothel die Epithelgrenze respektiert. Erst nach Entfernung des Hornhautendothels breitet sich das Epithel über das ganze Explantat aus. Übertragen auf die Verhältnisse bei perforierender Verletzung oder operativem Eingriff ergibt sich, dass bei gleichzeitiger Schädigung des Endothels eine intraokulare Epithelinvasion möglich ist (5, 12).

Histologisch ist der Ursprung intraokularer Epithelinvasionen, beispielsweise aus der Konjunktiva, am Vorhandensein von Becherzellen auszumachen. Deren Fehlen kann auf eine korneale Abstammung hinweisen. Epithelien der Lider besitzen die Fähigkeit zur Keratinisierung, die auch nach Implantation in das Augeninnere nicht verloren geht (16).

Den Zugang (zur Vorderkammer) bekommt das Epithel über perforierende Fremdkörper, die mit Epithelgewebe kontaminiert sind, durch einen Fistelgang einer unvollständig genähten Wunde oder durch Implantation von Epithel durch Operationsinstrumente (33).

Epithelinvasionen der Konjunktiva - histologisch Implantationszysten – entstehen nach Traumata, Operationen oder können entzündlichen Ursprungs sein. Sie entwickeln sich durch in die Substantia propria verschlepptes Oberflächenepithel. Die zunächst soliden Epithelstränge werden durch die im Zentrum zugrundegehenden Zellen in zwei Lagen getrennt, so dass eine Zyste entsteht. Diese ist dann von Konjunktivalepithel ausgekleidet und vergrössert sich durch Zellabschilferung und Schleimproduktion aus den Becherzellen. Differentialdiagnostisch müssen Pseudozysten, Retentionszysten der akzessorischen Tränengänge, Moll´sche Zysten, Onkozytome, zystische Dermoide oder lymphatische Läsionen bedacht werden (28).

Bei den intraokularen Epithelinvasionen müssen klinisch und histologisch drei Wachstumsformen unterschieden werden:

a) Zystische Epithelinvasionen

Die meist in der Vorderkammer gelegenen zystischen Epithelinvasionen sind dünnwandige, mit Epithel ausgekleidete Strukturen, die eine seröse Flüssigkeit mit Proteinen, Cholesterinen und zellulärem Debris enthalten. Ihre Grösse variiert zwischen einem und mehreren Millimetern Durchmesser (43). Bei Konjunktivalepitheleinwachsungen nimmt die Zyste durch die Produktion von Schleim aus den Becherzellen ständig an Grösse zu. Eine unvollständige Exzision, seltener eine spontane Ruptur, wandelt die zystische in eine diffuse Epithelinvasion um (14). Zysten treten auch intrakorneal auf (36). Eine Zyste im Kammerwinkel gefährdet die normale Kammerwasserzirkulation. Daraus können sich sowohl sekundäre Offenwinkelglaukome als auch ein Hypotoniesyndrom durch eine persistierende Fistelöffnung entwickeln (28).

b) Solide Epithelzellnester

Gelegentlich werden in der Vorderkammer solide Epithelzellnester nachgewiesen (28).

c) Diffuse Epithelinvasionen

Die schwerwiegenste Form intraokularer Epithelinvasionen ist die diffuse Epithelinvasion. Sie führte früher meist zur Enukleation des Auges, obwohl auch hierbei die hinteren Augenabschnitte bemerkenswert gut erhalten sein können (31). Oft verläuft sie als

chronisch schwelende, therapieresistente Uveitis. Das auf der Hornhautrückfläche wachsende Epithel imponiert klinisch als retrokorneale Membran: die Auskleidung des Kammerwinkels führt zum sekundären Offenwinkelglaukom. Häufig breitet sich das Epithel über die Irisvorder- und –rückfläche zum Ziliarkörper und sogar bis zur Retinaoberfläche beziehungsweise auf die Glaskörpergrenzfläche aus. Die Zellmembran kann aus einer oder mehreren Schichten bestehen. Der proliferierende Bereich der Epithelinvasion wird meist klar erkannt, da er dicker erscheint als die übrigen Bereiche der epithelialen Membran (43). Die beste Prophylaxe ist ein guter Wundverschluss beziehungsweise die frühe Beseitigung einer postoperativen oder posttraumatischen Fistel durch Blockexzision des nekrotischen Areals und tektonische Keratoplastik (31). Wird eine intraokulare Epithelinvasion klinisch manifest, ist eine totale Entfernung nur durch eine radikale Blockexzision (31), vergleichbar derjenigen bei malignen intraokularen Neoplasmen (27), gewährleistet.

5.4 Immunhistologie

Einen sicheren Nachweis für eine Epithelinvasion erhält man durch immunhistologische Färbungen, die das Zytokeratin von Epithelien sichtbar machen. Elf Gewebeproben des untersuchten Patientengutes dieser Studie sind mit verschiedenen Antikörpern immunhistologisch behandelt worden. Dazu sind Monoclonal Mouse Anti-Human Cytokeratin 10/13 und Monoclonal Mouse Anti-Human Cytokeratin 19, beides monoklonale Mausantikörper, und Mouse Anti-Human Cytokeratins AE1/AE3, eine Mischung aus zwei Mausantikörpern, verwendet worden. Ohne diese spezifische Methode der Färbung hätte beispielsweise in einem Fall nicht sicher angegeben werden können, dass es sich um eine diffuse Epithelinvasion handelt, da klinisch eine Hornhautdekompensation im Vordergrund stand.

Raphtis arbeitet bei seinen Färbungen mit Mouse Anti-Human Cytokeratins AE1/AE3 und kommt zu dem Schluss, dass die immunhistologische Färbung eine sensible, aber unspezifische Technik ist, die zur Bestätigung einer klinisch vermuteten Diagnose der Epithelinvasion nützlich ist (35).

Ohne adäquate Färbung werden okkulte Epithelinvasionen klinisch wiederholt übersehen und pathologisch falsch gedeutet (4).

5.5 Spontane Iriszyste

In der vorliegenden Arbeit gibt es den Fall einer Iriszyste, die histologisch vom nicht pigmentierten Epithel ausgeht, bei der eine Spontanbildung diskutiert werden kann. Das Alter der Patientin bei Erstvorstellung beträgt 79 Jahre. Die weitere histologische Untersuchung des exzidierten Zystengewebes zeigt negative Färbeergebnisse bei der Perjodsäure-Schiff-Reaktion und bei der Alzianblau-Färbung. Auch die immunhistologischen Färbeergebnisse sind negativ. Es kann kein korneales oder konjunktivales Epithel nachgewiesen werden. In der Anamnese gibt es keinen Hinweis auf eine perforierende Verletzung oder einen operativen Eingriff am Auge. Allerdings kann hierüber nur eine sichere Aussage getroffen werden, wenn Schnitte der gesamten Kornea und Konjunktiva vorliegen und eine Perforation histologisch ausgeschlossen wird.

Spontane, stromale Iriszysten sind selten und werden gewöhnlich früh im Leben erkannt (38, 48). Über spontane, stromale Iriszysten im Erwachsenenalter finden sich nur kasuistische Mitteilungen (38, 42). Sie grenzen sich von zystischen Epithelinvasionen der Iris nach perforierender Verletzung oder chirurgischem Eingriff ab, denn hier wird gewöhnlich konjunktivales Epithel in der Zystenwand nachgewiesen. Bei spontanen Iriszysten können anamnestisch kein okulares Trauma oder chirurgischer Eingriff gefunden werden und histologisch kommt kein konjunktivales oder korneales Epithel in der Zystenwand vor.

Die Pathogenese der spontanen, stromalen Iriszysten ist noch weitgehend ungeklärt. Vermutet wird eine Reaktivierung epithelialer Zellen, die embryonal im Zuge der Abschnürung des Linsenbläschens in das Auge gelangt sind. Alternativ wird eine Störung der Augenbecherdifferenzierung, das heißt eine Spaltbildung zwischen pigmentiertem und nichtpigmentiertem Blatt, diskutiert, was aber weniger zum ektodermalen Charakter der epithelialen Zystenbegrenzung passt (38).

Histopathologisch gehören spontane, stromale Iriszysten zu den Epithelimplantationszysten. Die Zystenwand besteht aus Schichten von nichtkeratinisiertem squamösem Epithel. Becherzellen, die typischerweise in konjunktivalem Epithel gefunden werden, sind in den meisten veröffentlichten Fällen gefunden worden. Das anliegende Irisstroma und das Pigment-epithel erscheinen typischerweise normal (48).

Spontane Irisstromazysten verhalten sich lange benigne und können daher über längere Zeiträume beobachtet werden. Die Notwendigkeit einer Therapie ergibt sich erst bei schnellerem Wachstum - wobei es dann fraglich ist, ob es sich nicht doch um eine erworbene Zyste handelt – oder bei eingetretenen Sekundärkomplikationen (38)

Differentialdiagnostisch ist vor allem an die zystische Epithelinvasion zu denken. Sie kann nach intraokularer Operation oder nach Bulbusperforation auftreten, wobei die Bulbusperforation gelegentlich unbemerkt durch eine Nadel, einen Draht oder einen anderen Fremdkörper und auch intrauterin im Rahmen einer Amniozentese erfolgen kann (8). Insofern bleibt die Frage offen, ob es spontane, epithelial begrenzte Irisstromazysten überhaupt gibt, oder ob es sich dabei nicht in allen Fällen um eine Epithelinvasion nach unbemerkter Bulbusperforation handelt (38).

5.6 Malignität von zystischen oder diffusen Epithelinvasionen

Zystische oder diffuse Epithelinvasionen, die nach perforierender Verletzung oder operativem Eingriff am Auge beobachtet werden, verhalten sich klinisch meist maligne in dem Sinne, dass sie durch ihr Wachstum benachbarte Strukturen verdrängen, dass sie häufig mit intraokularer Entzündung, Hornhautdekompensation, Kataraktbildung und vor allem einem Sekundärlaukom vergesellschaftet sind und gern zu Rezidiven neigen (38, 42, 49). Ihre Prognose ist in den meisten Fällen als schlecht zu bewerten, und oft beeinträchtigen sie die visuelle Funktion, sind chronisch irritierend und können sogar zum Verlust des Auges führen.

Bei zwei Patienten der vorliegenden Arbeit wird aufgrund sekundärer intraokularer Entzündung mit Gefahr der sympathischen Ophthalmie eine Enukleation vorgenommen. In beiden Fällen hat in der Vorgeschichte eine perforierende Verletzung stattgefunden. Histologisch findet sich in dem einen Fall eine Endothelisierung der Vorderkammer und in dem anderen Fall ein zystischer Hohlraum in der Mitte des Hornhautstromas, der von einem mehrschichtigen nicht verhornendem Plattenepithel ausgekleidet ist, sowie ein großer zystischer Hohlraum hinter der Iris, der ebenfalls von einem mehrschichtigen nicht verhornendem Plattenepithel ausgekleidet ist.

Rezidive treten bei den in der Universitätsaugenklinik Hamburg-Eppendorf behandelten Fällen im Untersuchungszeitraum nicht auf. Die diagnostizierten Epithelinvasionen sind radikal chirurgisch entfernt worden, wodurch sichergestellt wird, dass die empfindliche Zystenwand nicht manipuliert werden muss. Eine Zystenentfernung in toto wird durch die anschließend vorgenommene histologische Untersuchung bestätigt.

5.7 Klinische Befunde

5.7.1 Ursachen für die zystische oder diffuse Epithelinvasion

Als auslösende Ursache für die Entstehung von zystischen oder diffusen Epithelinvasionen kommen perforierende Verletzungen oder operative Eingriffe in Frage (6, 31). Zystische Epithelinvasionen der Konjunktiva können ausserdem auch entzündlichen Ursprungs sein. In der vorliegenden Untersuchung haben 43,75 % der Patienten eine perforierende Verletzung erlitten. Bei 31,25 % der Patienten ist in der Vorgeschichte ein operativer Eingriff am Auge durchgeführt worden, darunter einmal eine Kataraktextraktion.

Ähnliche Werte werden auch in einer anderen Veröffentlichung von Naumann und Rummelt gefunden. Dabei finden sich bei 37,5 % der Patienten eine perforierende Verletzung und bei ebenfalls 31,25 % der Patienten ein operativer Eingriff in der Vorgeschichte (29).

Bei den operativen Eingriffen, die für die Entstehung einer Epithelinvasion verantwortlich sein können, werden am häufigsten Kataraktextraktionen genannt (11, 24), seltener antiglaukomatöse Operationen, periphere Iridektomien (2), perforierende Keratoplastiken (21) und ausnahmsweise eine Cerclage-Operation wegen Amotio retinae (7, 28). Darüber hinaus wird auch über Epithelinvasionen nach perforierender Bulbusverletzung des Föten durch diagnostische Amniozentese berichtet (8, 29).

5.7.2 Zeitintervall zwischen der Ursache und der klinischen Diagnose

Das Zeitintervall zwischen der angenommenen Ursache für die Epithelinvasion und der klinischen Diagnosestellung liegt in der vorliegenden Arbeit zwischen vier Monaten und 39,8 Jahren. Der Durchschnittswert liegt bei 10,7 Jahren (Median = 5,5 Jahre).

In einer ähnlichen Studie haben Naumann und Rummelt ein Zeitintervall zwischen einem Monat und 56 Jahren, mit einem Durchschnittswert von 12,8 Jahren ermittelt (29).

5.7.3 Lokalisation zystischer Epithelinvasionen der Vorderkammer oder Iris

Bei den zystischen Epithelinvasionen der Vorderkammer oder Iris ist der obere Bereich der Vorderkammer mit vier von sechs Fällen auffällig häufiger betroffen als der mittlere Bereich mit zwei von sechs Fällen oder der untere Bereich mit gar keinem Fall. Durch den Freeman-Halton Test kann statistisch nachgewiesen werden, dass es einen Zusammenhang zwischen der Lokalisation und der Art der Epithelinvasion gibt.

Naumann und Rummelt haben ebenfalls herausgefunden, dass die obere Hälfte der Vorderkammer signifikant häufiger von zystischen Epithelinvasionen betroffen ist als die untere Hälfte (29).

5.7.4 Behandlungsmethoden von zystischen und diffusen Epithelinvasionen

Die Indikationen für die Behandlung zystischer und diffuser Epithelinvasionen umfassen eine dokumentierte Grössenzunahme, das Auftreten von Schmerzen, die Ruptur einer zystischen Epithelinvasion oder andere Komplikationen, wie Iridozyklitis, Uveitis, Sekundärglaukom oder Hornhautdekompensation, von denen man annimmt, dass sie auf eine Epithelinvasion zurückzuführen sind (29, 43). Die Anwesenheit von einer der obigen Komplikationen ist die Indikation für eine chirurgische Behandlung (43).

Die Behandlungsmethoden von zystischen und diffusen Epithelinvasionen werden kontrovers diskutiert. Zahlreiche Möglichkeiten sind in der Vergangenheit vorgeschlagen worden, wie die Aspiration des Zysteninhalts mit anschließender Injektion sklerosierender Agenzien (1) oder radioaktiver Substanzen (41), subkonjunktivale Injektionen des Chemotherapeutikums 5-Fluoruracil (22), Kautern (45), Elektrolyse (18), Bestrahlung (10), Photokoagulation (32) und chirurgische Exzision (29, 30).

Die meisten der gegenwärtig akzeptierten Behandlungsmethoden für zystische und diffuse Epithelinvasionen sind nicht sehr ermutigend, obwohl jedes dieser Verfahren in einzelnen Fällen erfolgreich war (33). Postoperative Visuswerte sind bei den meisten Verfahren eher schlecht und zurückzuführen auf Komplikationen, wie Blutung, Sekundärglaukom, Kataraktbildung, zystisches Maculaödem und Rezidivieren der Epithelinvasion nach unvollständiger Entfernung (29, 33).

Nichtchirurgische Methoden haben ein hohes Risiko bezüglich des Auftretens von Rezidiven oder diffuser Epithelisierung der Vorderkammer. Letztere geht mit einem unbeherrschbarem Sekundärglaukom einher (29). Schließlich kann es auch zum Verlust des Auges kommen (43).

Die derzeit vielversprechendste Behandlungsmethode von Epithelinvasionen ist die radikalchirurgische Vorgehensweise mittels Blockexzision, vergleichbar derjenigen bei malignen intraokularen Neoplasmen (20, 27, 28, 29, 30, 31).

Die chirurgische Technik der Blockexzision bietet verschiedene Vorteile gegenüber den gegenwärtig akzeptierten Behandlungsmethoden von Epithelinvasionen. Da das eingewachsene Epithel meist aus nicht mehr als zwei oder drei Lagen stratifizierten squamösen Epithelzellen besteht, wird eine direkte Manipulation der empfindlichen Zystenwand vermieden und das bestehende Epithel wird vollständig entfernt. Mittels einer korneoskleralen Resektion durch alle Schichten kann auch der unsichtbare Epithelzapfen innerhalb des limbusnahen oder kornealen Narbengewebes komplett entfernt werden. Ein Rezidivieren ist nicht mehr möglich, da die leitenden Strukturen für proliferierende Epithelzellen (Descemet´sche Membran, Trabekelwerk, Ziliarkörper und Iris) gleichzeitig mitentfernt werden. Das exzidierte Gewebe kann sofort im Anschluss an den chirurgischen Eingriff histopathologisch untersucht werden, und die komplette Resektion kann bestätigt werden (29).

In der Studie von Naumann und Rummelt werden während eines zehnjährigen Nachbeobachtungszeitraums weder Rezidive der Epithelinvasion klinisch festgestellt, noch Enukleationen durchgeführt (29).

Mit einer einfachen Modifikation der beschrieben Technik (Kapitel 3.2.2.4) können sowohl große zystische Epithelinvasionen als auch solche mit geringerem Durchmesser mittels Blockexzision entfernt werden. Der Bulbus toleriert eine Exzision der Pars plicata des Ziliarkörpers bis zu 150° recht gut, und eine Blockexzision mit einen Durchmesser bis zu 13 mm bewahrt das Auge mit einer einigermaßen guten visuellen Funktion (29, 30).

Wegen des geringen Vorkommens von schweren postoperativen Komplikationen, dem Fehlen von Rezidiven der Epithelinvasion und von Enukleationen und der vergleichsweise guten visuellen Langzeitfunktion erscheint die Blockexzision als die gegenwärtige Behandlungsmethode der Wahl für zystische und diffuse Epithelinvasionen der Vorderkammer oder Iris (29).

Auch der Zeitpunkt des Eingriffs wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Es wird angegeben, asymptomatische Epitheleinschlusszysten der Iris unbehandelt zu lassen (33), obwohl andere Autoren auch hier eine frühe chirurgische Resektion für sinnvoll erachten, da die Erfolgsquote höher liegt, das Auge weniger betroffen ist und eine weniger extensive Therapie verlangt wird (31, 43). Für diffuse Epithelinvasionen gilt jedoch bei den meisten Autoren eine frühe und aggressive chirurgische Intervention, wenn eine komplette Entfernung des intraokularen Epithels erreicht werden soll, im Versuch das betroffene Auge zu erhalten (26, 29, 33).

5.7.5 Postoperativer Verlauf

Der postoperative Verlauf in dieser Studie ist in elf von 15 Fällen als zufriedenstellend zu bewerten, und die Heilungsphase verläuft komplikationslos. Rezidive treten im Beobachtungszeitraum nicht auf.

Die postoperative Nachbeobachtungszeit liegt zwischen keinem und 43 Monaten. Das entspricht einem Durchschnittswert von 9,2 Monaten.

In vier von 15 Fällen treten postoperative Komplikationen auf, so dass in der Heilungsphase ein oder mehrere Folgeeingriffe notwendig sind. In allen Fällen hat zuvor eine Blockexzision des zystisch veränderten Bereiches stattgefunden. Nach Abschluss der Heilungsphase liegen auch hier zufriedenstellende, stabile Ergebnisse vor.

In der Studie von Naumann und Rummelt ist die am häufigsten auftretende postoperative Komplikation nach Blockexzision die Hornhautdekompensation in 28,1 % der untersuchten Fälle. Bei elf von 32 Patienten sind postoperative Folgeeingriffe notwendig. Rezidive treten nicht auf, und kein Auge muss während der zehnjährigen Beobachtungsphase enukleiert werden (29).

5.7.6 Prä- und postoperative Visuswerte

Der präoperative Visuswert ist bei insgesamt zehn von 16 Patienten besser als 0,5 (62,5 %). In fünf Fällen ist der Wert schlechter als 0,1 (31,25 %). Bei zwei von 16 Patienten besteht ein Anophthalmus.

Der postoperative Visuswert ist bei acht von 15 Patienten besser als 0,5 (53,3 %). Bei sechs von 15 Patienten ist der Visuswert schlechter als 0,1 (40,0 %). Bei zwei von 15 Patienten besteht ein Anophthalmus.

Ein direkter Vergleich von prä- und postoperativen Visuswerten zeigt, dass die beiden Messungen mehr oder weniger identisch sind. Bei sieben von 15 Patienten tritt keine Visusveränderung ein. Bei drei von 15 Patienten verbessert sich der Visuswert, und in fünf von 15 Fällen kommt es zu einer Verschlechterung des Visuswertes.

In der Studie von Naumann und Rummelt ist der präoperative Visuswert bei 15 von 32 Patienten besser als 0,3 (46,9 %) und bei sieben von 32 Patienten schlechter als 0,1 (21,9 %).

Der postoperative Visuswert ist in der Studie von Naumann und Rummelt bei zwölf Patienten besser als 0,3 (37,5 %) und bei elf von 32 Patienten schlechter als 0,1 (34,4 %).

Der Vergleich der prä- und postoperativen Visuswerte der Studie von Naumann und Rummelt weist nach, dass in sechs von 32 Fällen keine Visusveränderung eingetreten ist.

Bei fünf Patienten verbessert sich der Wert, bei 21 Patienten verschlechtert sich der Wert (29).

Diese absoluten Werte sind auch vergleichbar mit denen in anderen Veröffentlichungen (24, 43).

5.8 Schlussfolgerungen

Epithelinvasionen in das Augeninnere sind eine seltene Komplikation nach perforierender Verletzung oder nach operativem Eingriff. Epithelinvasionen der Konjunktiva können ausserdem nach entzündlichen Prozessen entstehen. Sie können die Sehkraft beeinträchtigen, sind oft chronisch irritierend und können sogar zum Verlust des Auges durch verdrängendes Wachstum, Einhergehen mit intraokularer Entzündung, Hornhautdekompensation und Sekundärglaukom führen.

Die Vermeidung einer Epithelimplantation durch eine ausreichende primäre Wundversorgung perforierender Verletzungen und extra- wie intraokularer elektiver Operationen stellt eine wichtige Vorsorgemaßnahme hinsichtlich weiterer operativer Eingriffe mit oft ungewissem Ausgang dar.

Die radikale chirurgische Exzision des kompletten zystisch veränderten Bereiches stellt gegenwärtig die Methode der Wahl dar, wobei die Lokalisation und Größe der Epithelinvasion den Umfang des chirurgischen Eingriffs bestimmt. Die Methodik der Blockexzision nimmt bei zystischen oder diffusen Epithelinvasionen des anterioren Segments und der Iris eine zentrale Stellung ein, da sie hinsichtlich des Auftretens postoperativer Komplikationen, des Auftretens von Rezidiven und der relativ guten visuellen Funktion anderen Methoden gegenüber vorteilhafter erscheint.

Außerdem ist eine frühe chirurgische Intervention vorzuziehen, da zum früheren Zeitpunkt die Erfolgsquote höher liegt, das Auge noch weniger betroffen ist und ein chirurgischer Eingriff weniger extensiv erfolgen kann (43).

Kapitel 6: Zusammenfassung

Epithelinvasionen in das Augeninnere sind eine seltene Komplikation nach perforierender Verletzung oder operativem Eingriff. Von 1986 bis 2000 wurde bei 21 Patienten der Universitätsaugenklinik Hamburg-Eppendorf eine zystische oder diffuse Epithelinvasion behandelt oder untersucht und dokumentiert. Von fünf Patienten lagen lediglich der histologische Befund und die Schnittpräparate vor, jedoch keine klinischen Befunde.

Die Inzidenz in der Ophthalmopathologie der Universitätsaugenklinik Hamburg-Eppendorf beträgt 0,24 %.

Sieben Patienten hatten eine perforierende Verletzung erlitten (43,75 %), ein Patient eine Contusio bulbi mit Vorderkammervereinigung. Bei fünf Patienten fanden zuvor ein oder mehrere operative Eingriffe statt (31,25 %), wobei einmal eine Kataraktextraktion mit Implantation einer Hinterkammerlinse erfolgte. Ein Patient war Kontaktlinsenträger, und bei zwei Patienten war die Genese unklar.

Eine zystische Epithelinvasion lag klinisch bei zwölf von 16 Patienten vor. In vier von 16 Fällen handelte es sich um eine diffuse Epithelinvasion. Die histologische Untersuchung bestätigte in allen Fällen eine Epithelinvasion.

Die Behandlungsmethode der Wahl war die chirurgische Zystenexzision bei 15 Patienten. Eine Bindehautzystenexzision fand in sechs Fällen statt, einmal eine Iridektomie, viermal eine Blockexzision, zweimal eine perforierende Keratoplastik und zweimal eine Enukleation, wobei hier die Vermeidung einer sympathischen Ophthalmie im Vordergrund stand.

Die postoperative Nachbeobachtungszeit lag zwischen keinem und 43 Monaten. Das entspricht einem Durchschnitt von 9,2 Monaten (Median: 0 Monate). Rezidive traten innerhalb des Nachbeobachtungszeitraums nicht auf.

Der postoperative Visuswert war bei acht von 15 Patienten besser als 0,5 (53,3 %). Bei sechs von 15 Patienten war der Visuswert schlechter als 0,1 (40,0 %). Darunter befanden sich zwei Patienten mit Anophthalmus.

Durch die immunhistologische Untersuchung konnte in 15 von 16 Fällen eine Epithelimplantation sicher bestätigt werden. In 10 von 19 Fällen wurde die Muzinsekretion implantierter Becherzellen nachgewiesen, was auf einen konjunktivalen Ursprung des implantierten Epithels deutete. Die fehlende Muzinproduktion in 9 von 19 Fällen sprach für eine korneale Herkunft des implantierten Epithels. In einem Fall brachte die histologische Untersuchung eine zurückliegende perforierende Verletzung ans Licht.

Die neun Patienten mit einer zystischen oder diffusen Epithelinvasion der Vorderkammer oder Iris hatten die schlechteste Prognose. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass eine radikale chirurgische Exzision des kompletten zystisch veränderten Bereichs gegenwärtig die Methode der Wahl darstellt, wobei die Lokalisation der zystischen oder diffusen Epithelinvasion die Methode des chirurgischen Eingriffs bestimmt.

Wegen der oft ungünstigen Prognose von Epithelinvasionen muss besonders auf die Vermeidung einer Epithelimplantation durch eine ausreichende primäre Wundversorgung perforierender Verletzungen und extra- wie intraokularer elektiver Operationen geachtet werden.

Literaturverzeichnis

1. Alger EM (1932) Large implantation cyst of the iris treated by aspiration and injection of iodine. Arch ophthalmol 7: 984

2. Allen JC (1968) Epithelial and stromal ingrowths. Am J Ophthalmol 65: 179 ff.

3. Bernardino VB, Kirn IC, Smith TR (1969) Epithelialization of the anterior chamber following cataract extraction. Arch Ophthalmol 82: 742-750

4. Burris TE, Nordquist RE, Rowsey JJ (1983) Model of Epithelial Downgrowth: I. Clinical Correlations and Lightmicroscopy. Cornea 2: 277-287

5. Cameron J, Flaxman B, Yanoff M (1974) Invitro studies of corneal wound healing epithelial-endothelial interactions. Invest Ophthalmol 13: 575 ff.

6. Chee P (1967) Epithelial downgrowth. Arch Ophthalmol 88: 498 ff.

7. Colosi NI, Yanoff M (1977) Intrusion of scleral implant with Conjunctival epithelial ingrowth. Am J Ophthalmol 83: 504 ff.

8. Cross HE, Maumenee AE (1973) Ocular trauma during amniocentesis. Arch Ophthalmol 90: 303 ff.

9. DAKO. Leitfaden zur Antigendemaskierung in formalinfixierten, paraffineingebetteten Geweben. DAKO, 2.Auflage

10. Dolfus MA, Vail D (1966) Roentgen therapy of epithelial invasion of the anterior chamber. Trans Am Ophthalmol Soc 64: 50-65

11. Friedman AH, Taterka HB, Henkind P (1971) Epithelial implantation membrane on the iris surface following cataract-extraction. Am J Ophthalmol 71: 1345 ff.

12. Glickstein M, Cameron J, Yanoff M (1975) Invitro studies of corneal wound healing in dogs. Ophthal. Res. 7: 401 ff.

13. Gundersen T (1938) Results of autotransplantation of cornea into the anterior chamber: The significance regarding corneal nutrition. Trans Amer Ophthal Society 36: 207 ff.

14. Harbin TS, Maumenee AE (1974) Epithelial downgrowth after surgery for epithelial cyst. Am J Ophthalmol 78: 1 ff.

15. Hilding AC (1960) Comparative behavior of respiratory, conjunctival and corneal epithelium in the anterior chamber of cats and dogs. Am J Ophthalmol 50: 276 ff.

16. Horsch F (1885) Experimentelle Studien über Iris-Zysten. Virchows Arch. path. Anat. 99: 449 ff.

17. Ivanyi D, Minke JMHM, Hagemann C, Groeneveld E, Van Doornewaard (1992) Patterns of expression of feline cytokeratins in normal healthy epithelia and mammary carcinoma cells. Am J Vet Res 53: 304-314

18. Kennedy PJ (1956) Treatment of cysts of the iris with electrolysis. Arch Ophthalmol 55: 522-525

19. Kirschnersche Operationslehre (1988) Augenärztliche Operationen I. Springer, Berlin, Heidelberg

20. Küchle M, Naumann GOH (1991) Mucogenic Secondary Open-Angle Glaucoma in Diffuse Epithelial Ingrowth Treated by Block-Excision. Am J Ophthalmol 111: 230-234

21. Leibowitz HM, Elliott JH, Boruchoff S (1967) Epithelisation of the anterior chamber following penetrating keratoplasty. Arch Ophthalmol 78: 613 ff.

22. Loane ME, Weinreb RN (1990) Glaucoma Secondary to Epithelial Downgrowth and 5-Fluorouracil. Ophthalmic Surgery 21, No 10: 704-706

23. Maumenee AE (1964) Treatment of epithelial downgrowth and intraocular fistula following cataract extraction. Trans Am Ophthalmol Soc. 62: 153-166

24. Maumenee AE, Paton D, Morse P, Butner R (1970) Review of 40 histologically proven cases of Epithelial down-growth following cataract-extaction and suggested surgical management. Am J Ophthalmol 69: 598 ff.

25. Moll R, Franke WW, Schiller D, Geiger B, Kreiper R (1982) The catalog of human cytokeratins: patterns of expression in normal epithelia, tumors and cultured cells. Cell 31: 11-24

26. McAllister IL, Meyers SM, Meisler DM, Petras RE, McMahon JT, George CW (1988) Epithelial Downgrowth. Ophthalmic Surgery 19, No 10: 713-714

27. Naumann GOH (1975) Blockexzision intraokularer Prozesse. I. Tumoren der vorderen Uvea. Klin. Mbl. Augenheilk. 166(4): 436-448

28. Naumann GOH (1980) Pathologie des Auges. Springer, Berlin, Heidelberg, New York

29. Naumann GOH, Rummelt V (1992) Block Excision of Cystic and Diffuse Epithelial Ingrowth of the anterior Chamber. Arch Ophthalmol 110: 223-227

30. Naumann GOH, Rummelt V (1996) Block Excision of Tumors of the Anterior Uvea. Report on 68 Consecutive Patients. Ophthalmology 103: 2017-2027; Discussion 2027-2028

31. Naumann GOH, Völcker HE (1975) Blockexzision intraokularer Prozesse. II. Epitheleinwachsung in das vordere Augensegment. Klin. Mbl. Augenheilk. 166(4): 448-457

32. Okun E, Mandell A (1974) Photocoagulation as a treatment of epithelial implantation cysts following cataract surgery. Trans Am Ophthalmol Soc 72: 170-183

33. Orlin SE, Raber IM, Laibson PR, Shields CL, Brucker AJ (1991) Epithelial Downgrowth Following the Removal of Iris Inclusion Cysts. Ophthalmic Surgery 22: 330-335

34. Pschyrembel W (1990) Klinisches Wörterbuch. 256. Auflage. Walter de Gruyter, Berlin, New York

35. Raphtis EM, Epstein RJ, Torcczynski E, Rubenstein JB (1994) Immunohistochemistry for the Non-Invasive Diagnosis of Epithelial Downgrowth Following Penetrating Keratoplasty. Invastigative Ophthalmology & Visual Science 35: 1875

36. Reed JW, Dohlmann CH (1971) Corneal cysts. Arch Ophthalmol 86: 648 ff.

37. Reim M (1990) Augenheilkunde. 3. Aufl., Enke, Stuttgart

38. Rohrbach JM, Steuhl KP, Erb C (1993) Stromale Iriszyste. Klin Monatsbl Augenheilkd 203: 146-147

39. Sachsenweger M (1994) Augenheilkunde. Hippokrates Verlag, Stuttgart

40. Schmidt RF, Thews G (1990) Physiologie des Menschen. 24. Aufl., Springer, Berlin, Heidelberg, New York

41. Shaffer RN (1952) Alpha Radiation: effect of astadine on the anterior segment and on an epithelial cyst. Trans Am Ophthalmol Soc 50: 607-627

42. Shields JA, Kline MW, Augsburger JJ (1984) Primary iris cysts: a review of the literature and report of 62 cases. Br J Ophthalmol 68: 152-166

43. Stark WJ, Rapoza PA, Terry AC, Hamill MB, Gottsch JD, Michels RG (1986) Management of epithelial cysts and ingrowth. Basic and advanced vitreous surgery. Fidia Research Series, vol. II, Liviana Press, Padova

44. Theobald GD, Hass JS (1948): Epithelial invasion of the anterior chamber following cataract extraction. Trans Am Acad Oph Oto 52: 470-485

45. Vail D (1954) Treatment of cysts of the iris with diathermy coagulation. Am J Ophthalmol 38: 513-518

46. Weiner MJ, Trentacoste I, Pon DM, Albert DM (1989) Epithelial downgrowth: a 30-year clinicopathologic review. Br J Ophthalmol 73: 6-11

47. Wheater PR, Burkitt HG, Daniels VG (1987) Funktionelle Histologie. Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore

48. Yung R, Eiferman RA (1992) Spontaneous Iris Stromal Cyst: A Case Report and Rieview of Literature. Ann Ophthalmol 24: 139-142

49. Zagorski Z, Shrestha HG, Lang GK, Naumann, GOH (1988) Sekundärglaukome durch intraokulare Epithelinvasion. Klin Monatsbl Augenheilkd 193: 16-20

Danksagung

Bei Herrn Prof. Dr. A. Bialasiewicz möchte ich mich für die Überlassung des Themas und für die Unterstützung bei der Erstellung der Dissertation bedanken. Besonders froh bin ich über seine Geduld in der Endphase der Dissertation und dass der Kontakt trotz der großen Entfernung immer aufrechterhalten werden konnte.

Außerdem danke ich Herrn Dr. U. Schaudig sowie Frau S. Altenähr und Frau S. Hellbing für die technische Betreuung bei der Herstellung der histologischen Präparate und der Anfertigung der Fotografien.

Herrn Dr. Pichlmeier vom Institut für Biomathematik möchte ich für die Unterstützung bei der Erstellung der statistischen Berechnungen und für die Hilfe beim Umgang mit SPSS for Windows danken.

Schließlich danke ich Martin Irrgang für seine Geduld und Hilfe bei sämtlichen Computerfragen, die bei dem Erstellen dieser Arbeit auftraten.

Lebenslauf

19.11.1969	Geburt in Bad Hersfeld/Hessen als erstes Kind des Forstbeamten Günter Bangert und seiner Frau Sieglinde Bangert, geb. Engelhard
1976-1980	Besuch der Grundschule, Rhönschule Uttrichshausen
1980-05/1989	Besuch des Freiherr-vom-Stein-Gymnasiums in Fulda/Hessen und Erlangung der allgemeinen Hochschulreife
07/1989-09/1989	Aufenthalt in den USA
10/1989	Beginn des Studiums der Zahnmedizin an der Universität Hamburg
03/1991	Naturwissenschaftliche Vorprüfung
10/1992	Zahnärztliche Vorprüfung
08/1996	Zahnärztliche Prüfung
08/1996	Approbation zur Zahnärztin
05/1997-05/1999	Assistenzzahnärztin in Hamburg
06/1999-09/1999	Weiterbildungsassistentin in Erkrath bei Düsseldorf
10/1999-12/2001	Kassenzahnärztliche Zulassung und Gründung einer zahnärztlichen Gemeinschaftspraxis in Erkrath bei Düsseldorf
01/2002	Entlastungsassistentin in Wesel
08/1996	Beginn der Dissertation zum Thema „Postoperative und posttraumatische Epithelinvasion- Daten aus dem ophthalmopathologischen Labor der Universitätsaugenklinik Hamburg 1986-2000“ bei Prof. Dr. A. Bialasiewicz an der Universitätsaugenklinik Hamburg-Eppendorf

Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, daß ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfaßt, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe, und daß ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.