

**Universitäts-Augenklinik Eppendorf, Hamburg**

**Direktor: Professor Dr. med. Gisbert Richard**

**Intraokulare Knochenbildung**

**Dissertation**

**zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin  
dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg vorgelegt von**

**Tanja Kondek**

**aus Hamburg**

**2000**

Angenommen von dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg am 17.10.2000

Gedruckt mit der Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität Hamburg

Sprecher: Prof. Dr. H. -P. Leichtweiß

Referent: Prof. Dr. A. A. Bialasiewicz

Korreferent: Prof. Dr. G. Richard

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung und Fragestellung.....</b>	<b>5</b>
<b>1.1</b>	<b>Patienten und Diagnosen.....</b>	<b>6</b>
1.1.1	Patientenaugen .....	6
1.1.2	Allgemeinerkrankungen.....	6
1.1.3	Krankheitsbeginn und häufigste Pathogenese .....	7
1.1.4	Hauptdiagnosen .....	7
<b>2</b>	<b>Material und Methoden.....</b>	<b>8</b>
<b>2.1</b>	<b>Verwendete Geräte und Materialien.....</b>	<b>8</b>
2.1.1	Geräte.....	8
2.1.2	Materialien .....	8
2.2	Patienten .....	11
2.3	Vorbereitung der enukleierten Bulbi.....	11
2.4	Gewebevorbereitung für die Färbung .....	12
2.5	Färbungen mit dem LSAB 2-Kit:.....	13
2.6	Gegenfärbung.....	14
<b>3</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>14</b>
3.1	Altersverteilung.....	14
3.2	Zeitintervall der Erstmanifestation bis zur E nukleation:.....	16
3.3	Letzter Anlaß zur E nukleation .....	17
3.4	Verhältnis rechtes / linkes Auge der Augen mit intraokularen Ossifikationen ...	18
3.5	Hauptdiagnosen der Augen mit intraokularen Ossifikationen .....	19
3.5.1	Trauma .....	22
3.5.2	Amotio retinae.....	23
3.5.3	Kongenitale Krankheiten .....	24
3.5.4	Primäre Glaukome .....	25
3.5.5	Entzündungen .....	25
3.5.6	Gefäßerkrankungen: Zentralvenenverschluß.....	27
3.5.7	Patienten ohne Anamnesebogen .....	27
3.6	Operationen .....	28
3.7	Lokalisation der Verknöcherung .....	29
<b>4</b>	<b>Exemplarische Kasuistiken .....</b>	<b>33</b>
4.1	Histologische Makrophagenfunde am Beispiel von sechs Patienten: .....	33
4.2	Fotos der immunhistochemischen Reaktionen.....	34
<b>5</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>48</b>
<b>5.1</b>	<b>Voraussetzungen .....</b>	<b>48</b>
5.1.1	Knochengewebe.....	48
5.1.2	Knochenbildung allgemein.....	48
5.1.3	Knochenbildung im Auge.....	49
5.1.4	Experimentell erzeugte Knochenbildung im Auge .....	51
5.1.5	Andere Ursachen für Knochenbildung.....	51
5.1.6	Makrophagen .....	52
5.1.7	CD 68.....	54
5.1.8	Nachweis des Knochens.....	55
5.2	Patientenzahl .....	56
5.3	Geschlechtsverteilung.....	56
5.4	Visus .....	57
5.5	Verhältnis rechtes / linkes Auge .....	57
5.6	Erstmanifestation.....	57

5.7	Zeitintervall der Erstmanifestation bis zur Eukleation:.....	58
5.8	Hauptdiagnose.....	59
5.9	Phthisis bulbi.....	61
5.10	Möglicher Mechanismus der Knochenbildung.....	63
5.11	Parathormon.....	66
5.12	Eukleationen.....	67
5.13	Lage des Knochens.....	70
5.14	Knochenmark.....	71
6	Zusammenfassung.....	72
7	Tabellen.....	76
8	Literaturverzeichnis.....	78
9	Verzeichnis der Abbildungen, Fotos und Tabellen.....	83
10	Lebenslauf.....	85
11	Danksagung.....	86
12	Erklärung.....	87

# 1 Einleitung und Fragestellung

Das Vorkommen von Knochenbildung innerhalb des Auges ist selten, wurde aber bereits 1804 von Voigtel in seinem Handbuch der Pathologischen Anatomie (36) erstmals beschrieben.

Die Verknöcherung im Auge wird als heterotope Ossifikation bezeichnet, denn es findet eine Knochenbildung an einem Ort statt, der weder zur Knochenbildung bestimmt ist noch zum Skelett gehört. Der Knochen entsteht hier sekundär desmal.

Obwohl es seit der Erstbeschreibung zahlreiche weitere Veröffentlichungen zu diesem Thema gegeben hat, ist der genaue Pathomechanismus der sekundären Knochenbildung bei degenerativen und chronisch-entzündlichen Prozessen im Auge noch immer nicht bekannt. Entzündungszellen der monozytären Zellreihe sind als wichtiger Faktor für die sekundäre Knochenbildung beschrieben worden.

Als wesentliche Voraussetzung für Studien seltener Augenerkrankungen muß auf eine große Sammlung enukleierter Augen und klinischer Befunde zurückgegriffen werden können. Das ophthalmopathologische Labor der Universitäts-Augenklinik Eppendorf hat kontinuierlich dokumentierte Befunde seit 1923 und ist damit das älteste mit einer der umfangreichsten Präparatesammlungen in Deutschland.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist die retrospektive Auswertung klinischer Parameter von 205 Patienten (205 Augen) der letzten 30 Jahre mit intraokularer Knochenbildung und der Korrelation von histologischen Parametern mit der immunhistochemischen Identifizierung von definierten Entzündungszellen.

## **1.1 Patienten und Diagnosen**

### **1.1.1 Patientenaugen**

Von 1968 – 1997 wurden im ophthalmopathologischen Labor der Universitäts-Augenklinik Eppendorf 3850 enukleierte Augen untersucht und in 205 ( 5.32 %) Knochen entdeckt. 122 Augen (59.51 %) waren Männern entnommen worden, 83 Augen (40.49 %) stammten von Frauen.

### **1.1.2 Allgemeinerkrankungen**

Unter den Allgemeinerkrankungen war die arterielle Hypertonie mit 13 Fällen am häufigsten, teilweise war sie schon seit 30 Jahren bekannt.

11 Patienten waren Diabetiker, 6 litten an einer Arteriosklerose, 2 an einer Epilepsie.

Bei 3 Patienten war bekannt, daß sie frühgeboren (Inkubator) waren.

2 Patienten hatten eine Hemiplegie.

Ferner wurde je ein Fall mit Toxoplasmose, Hepatitis B, Hyperurikämie, rheumatischen Beschwerden und akuter myeloischer Leukämie angegeben.

Bei einem Patienten wurde der Verdacht auf Morbus Boeck geäußert.

Als weitere Diagnosen wurden je einmal das Peterssche Syndrom, das Marfan-Syndrom und Morbus Norrie gestellt.

Ein Patient litt an einer nicht näher spezifizierten kongenitalen Mißbildung, ein weiterer an einem Hirntrauma nach Unfall.

Bei 112 Patienten wurden keine Angaben gemacht und bei 49 Patienten wurden keine Allgemeinerkrankungen festgestellt (Tab. 11, S. 76).

### **1.1.3 Krankheitsbeginn und häufigste Pathogenese**

Der Krankheitsbeginn, der letztlich zur Enukleation führte, lag, soweit er sich anamnestisch noch ausmachen ließ, im Durchschnitt bei einem Alter von 24.21 Jahren. Der Zeitraum zwischen dem Auftreten erster Anzeichen der ätiologisch angenommenen Grundkrankheit und der Entnahme des Auges betrug 2 bis 73 (im Durchschnitt 24.95) Jahre.

Der häufigste Krankheitsverlauf und Grund für eine Enukleation war bei 96 Patienten (46.83 %):

1. Amotio retinae
2. multiple erfolglose Amotio-Operationen
3. proliferative Vitreoretinopathie
4. Atrophia bulbi
5. schmerzhafte Phthisis bulbi
6. Enukleation

### **1.1.4 Hauptdiagnosen**

Die Hauptdiagnosen wurden dem Anamnesebogen oder dem Auftragsbogen entnommen. In den Fällen, in denen keine der beiden Unterlagen vorhanden war, wurden die Hauptdiagnosen durch den mikro- und makroskopischen Befund gestellt.

Auffällig oft, nämlich 120 mal, hatten die Patienten ein stumpfes oder penetrierendes Trauma erlitten.

In 30 Fällen bestanden primär Netzhautablösungen und 14 Patienten hatten intraokulare Entzündungen. Der Anteil der Patienten, die von einem Primärglaukom oder kongenitalen Erkrankungen betroffen waren, war mit jeweils 12 Patienten gleich. Zwei alten Männern mußte wegen Zentralvenenverschluß das Auge enukleiert werden (Tab. 12, S. 77).

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Verwendete Geräte und Materialien**

#### **2.1.1 Geräte**

Mikrotom: Leitz/ Wetzlar

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

Analysenwaage: Mettler, Mettler H10T

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

Heizrührer: Heidolph, Type MR 1

Brutschrank: Memmert, Schwabach, Typ 30

#### **2.1.2 Materialien**

XEM 200: Xylolersatz, Fa. Vogel, Best.-Nr.: ND-HS-200

Absoluter Alkohol: vergällt mit Ethylmethylketon, Abfüllung aus der Krankenhausapotheke des UKE.



96%iger Alkohol: vergällt mit Ethylmethylketon, Abfüllung aus der Krankenhausapotheke des UKE.

80%iger Alkohol: vergällt mit Ethylmethylketon, Abfüllung aus der Krankenhausapotheke des UKE.

Aqua dest.: Abfüllung aus der Krankenhausapotheke des UKE.

Proteinase K: Fa. Dako, Ready-to-use, Code-No. S 3020

PBS-Puffer: phosphatgepufferte Kochsalzlösung, bestehend aus:

14,4 g NaCl; Merck, Best. Nr. 1.06404

0,86 g KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>; Merck, Best. Nr. 1.04873

2,96 g Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>; Merck, Best. Nr. 1.06580

wird mit Aqua dest. auf 2 l aufgefüllt und mit Salzsäure und Natronlauge auf pH 7,6 eingestellt.

Salzsäure: HCl 1 mol/l (1N), Merck, Best. Nr.: 1.09057

Natronlauge: NaOH 1 mol/l (1N), Merck, Best. Nr.: 1.09137

Tris-Puffer, bestehend aus:

6,1 g Tris-Hydroxymethylaminomethan

8,8 g NaCl

ca. 37 ml 1 mol HCl

wird mit Aqua dest. auf 1 l aufgefüllt. pH = 7,6 +/- 0,2

= 0,05 m Tris / 0,15 m NaCl

Tris-Hydroxymethylaminomethan: Merck, Best. Nr.: 8382

CD68, Fa.DAKO, Best. Nr.: N1576,

Vollständiger Name: Mouse anti-human CD68, makrophage, PG-M1, ready-to-use.

enthält

--Primärantikörper: 7 ml supernataler, von der Maus stammender, monoclonaler Antikörper gegen humanes CD68, Makrophage, PG-M1 in 0,05 M Tris-HCl-Puffer, pH 7,6; enthält Trägerprotein und 15 mM Natriumazid.

--Reagenz für Negativkontrolle: 5 ml fetales Kälberserum in 0,05 M Tris-HCl-Puffer, pH 7,6; enthält Trägerprotein und 15 mM Natriumazid.

Universal DAKO LSAB 2-Kit, alkalische Phosphatase, Fa. DAKO, Kit Code K676

bestehend aus:

1. Brückenantikörper
2. Streptavidin
3. Reagenzien für Substratchromogengemisch:
  - a) Tris-Puffer-Konzentrat
  - b) Substrat-Konzentrat
  - c) Neufuchsin-Chromogen
  - d) Aktivierungsreagenz

Ad 1.: 1 x 15 ml Brückenantikörper: Biotinylierte Antikörper gegen Kaninchen- und Mausimmunglobuline in phosphatgepufferter Kochsalzlösung (PBS), enthält Trägerprotein und 15 mM Natriumazid.

Ad 2.: 1 x 15 ml Streptavidin alkalische Phosphatase: an alkalische Phosphatase gekoppeltes Streptavidin in PBS, enthält Trägerprotein und 15 mM Natriumazid.

Ad 3.: a) 1 x 3 ml Substrat, Trispufferkonzentrat: Tris-HCl-Pufferkonzentrat.

b) 1 x 1 ml Substrat, Substratkonzentrat: Substratkonzentrat in Tris-HCl-Puffer.

c) 1 x 1 ml Substrat, Neufuchsin-Chromogen: Neufuchsin in 2 N HCl.

d) 1 x 1 ml Substrat, Aktivierungsagens: Aktivierungsagens in Aqua dest.

Das Kit enthält zusätzlich:

- 1 Substratbehälter
- 1 graduiertes Teströhrchen
- 1 Plastikpasteurpipette.

Mayer's Hämatoxylin: Merck, Best. Nr.: 1.09249

Aquatex: pH 7,0; Merck, Best. Nr.: 1.08562

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

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

## **2.2 Patienten**

Von 1968 bis 1997 fanden sich insgesamt 205 Augen mit der Diagnose intraokularer Knochenbildung. Bei insgesamt 3850 Einsendungen enukleierter Bulbi entsprach dies 5.32 %. Aus den Akten des ophthalmopathologischen Labors und der Augenklinik des Universitäts-Krankenhauses Eppendorf sowie den Anamnesebögen externer Kliniken wurden dann alle Patientendaten herausgesucht, bei denen histologisch eine intraokulare Knochenbildung in enukleierten Augen festgestellt worden war. Es handelte sich hierbei um klinikeigenes (75 Bulbi = 36.58 %) und eingesandtes ( 130 Bulbi = 63.42 %) Material.

## **2.3 Vorbereitung der enukleierten Bulbi**

Die Bulbi wurden nach der Entnahme in Paraffin eingebettet.

Mit dem Mikrotom wurden 6 µm dicke Schnitte von 50 nach dem Zufallsprinzip ausgesuchten eingebetteten Augen angefertigt, um sie später auf intraokulare Knochenbildung hin zu untersuchen.

Die Schnitte wurden zur besseren Haftung auf Objektträger „Superfrost Plus“ gezogen, damit sie während des Färbeverfahrens nicht abschwammen.

Die Schnitte wurden in einer absteigenden Alkoholreihe entparaffiniert, ehe mit der Färbung nach der enzymmarkierten Streptavidin-Biotin-Methode (LSAB) begonnen werden konnte. Diese diente zum qualitativen Nachweis von Antigenen in Paraffinschnitten, die eine starke endogene Peroxidaseaktivität aufwiesen. Es handelte sich bei dieser Technik um eine verfeinerte Dreistufen-Avidin-Biotinkomplex-Methode, bei der ein biotinylierter Sekundärantikörper mit mehreren alkalische Phosphatase konjugierten Streptavidin-Molekülen reagierte. Dabei wurde die starke Affinität von Streptavidin für Biotin (Dissoziationskonstante  $10^{-19}$ ) genutzt. Zur Anwendung kamen das LSAB 2-Kit, Alkalische Phosphatase, sowie der Antikörper CD68 von der Firma DAKO.

## **2.4 Gewebepvorbereitung für die Färbung**

Zur vollständigen Entfernung des Einbettmediums wurden die Schnitte in Xem 200 gespült und in einem weiteren Xem 200-Bad für 20 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 10 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 5 minütigen Verweilens wurde mit 80%igem Alkohol wiederholt und mit Aqua dest. beendet.

Die Gewebeschnitte wurden für 15 min bei 37 ° C proteolytisch mit 10 - 20 µg / ml Proteinase K vorbehandelt und anschließend in einem dreimaligen jeweils 5 minütigen Waschgang in einer phosphatgepufferten Kochsalzlösung gespült. Die Lösung wurde auf pH 7,6 eingestellt.

## **2.5 Färbungen mit dem LSAB 2-Kit:**

Nun wurden die Objektträger vorsichtig um das Gewebe herum abgetupft und entweder mit dem Primärantikörper oder dem Reagenz für die Negativkontrolle beträufelt.

Als Kontrollen wurden bei jedem Färbvorgang der Schnitt einer Milz oder Tonsille mit Primärantikörper behandelt.

Die Schnitte wurden für 10 min in einer feuchten Kammer inkubiert. Alle Inkubationen erfolgten bei Raumtemperatur, auch hatten sämtliche Reagenzien Raumtemperatur. Bei allen Färbvorgängen durften die Schnitte nicht austrocknen.

Nach der Inkubation wurden die Schnitte wieder dreimal für jeweils 5 min in frischem PBS-Puffer gewaschen.

Der Puffer wurde nach jedem Waschgang verworfen. Nun wurden die Proben wieder vorsichtig abgetupft und 10 min lang mit dem biotinylierten Brückenantikörper inkubiert. Der Brückenantikörper gegen Kaninchen- und Mausimmunglobuline in phosphatgepufferten Kochsalzlösung enthielt Trägerprotein und 15 mM Natriumazid.

Nach drei erneuten PBS-Bädern wurden die Proben nun wieder abgetupft und für 10 min mit alkalische Phosphatase gekoppeltem Streptavidin inkubiert. Es wurde wieder dreimal gespült

und schließlich die Substrat-Chromogenlösung aufgetragen, die 5 min einwirkte. Die Substrat-Chromogenlösung wurde für jeden Farbvorgang frisch hergestellt. Sie bestand aus 0.05 M Tris-HCl-Pufferkonzentrat (pH 7.2 – 7.6), Substratkonzentrat in Tris-HCl-Puffer, Neufuchsin-Chromogen in 2 NHCl sowie Aktivierungsagens in Aqua dest. Nach 5 min Inkubationszeit war der Färbeprozess beendet.

## **2.6 Gegenfärbung**

Die Proben wurden kurz in Aqua dest. gespült und mit Mayer's Hämatoxylin für 45 sec. gegengefärbt. Abschließend wurden die Schnitte noch zweimal in Aqua dest. getaucht und zum Bläuen für 5 min in ein Bad mit Leitungswasser gestellt.

Das Eindeckeln erfolgte mit Deckgläschen der Größe 24 x 32 mm und Aquatex<sup>®</sup>.

## **3 Ergebnisse**

### **3.1 Altersverteilung**

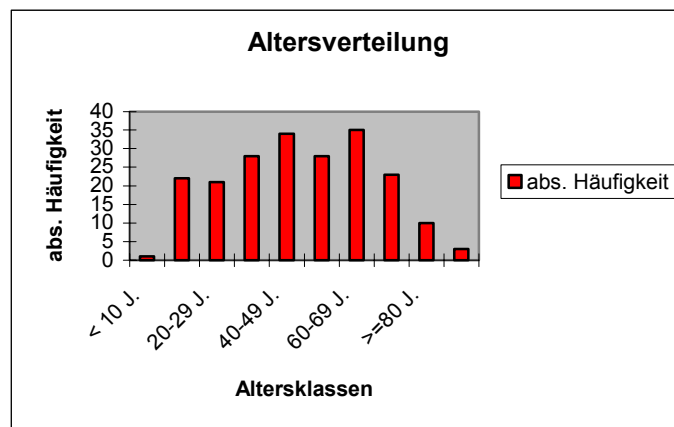
Zum Zeitpunkt der Enukleation war der jüngste Patient 7 Jahre alt, der älteste 88, wobei das durchschnittliche Alter 49 Jahre betrug.

Die Gruppe der 60 - 69jährigen Patienten litt etwas gehäuft unter intraokularer Knochenbildung (17.07 %), ebenso Patienten, die zwischen 40 und 49 Jahren alt waren (16.59 %) (s. Tab. 5). Die 30 – 39 Jahre alten und die 50 – 59 Jahre alten Patienten waren in jeweils 13.66 % der Fälle betroffen, die 70 – 79 jährigen in 11.22 %. Die Gruppe der 10 – 19 jährigen entsprach 10.73 %, die der 20 – 29 jährigen 10.24 %. 4.88 % der Patienten waren

zum Zeitpunkt der Enukleation über 80 Jahre alt. Bei 1,46 % des Patientenguts sind keine Angaben gemacht worden. Einem Kind unter 10 Jahren mußte ein Auge entnommen werden ( 0,49 %). (Tab. 1 und Abb. 1)

<b>Altersklassen</b>	<b>Absolute Häufigkeit</b>	<b>rel. Häufigkeit in %</b>
< 10 J.	1	0,49
10-19 J.	22	10,73
20-29 J.	21	10,24
30-39 J.	28	13,66
40-49 J.	34	16,59
50-59 J.	28	13,66
60-69 J.	35	17,07
70-79 J.	23	11,22
>=80 J.	10	4,88
o. Angabe	3	1,46

**Tabelle 1: Verteilung der Altersklassen**



**Abbildung 1: Verteilung der Altersklassen im Balkendiagramm**

### 3.2 Zeitintervall der Erstmanifestation bis zur Enukleation:

Der Zeitraum zwischen dem Auftreten der ersten Zeichen der ätiologisch angenommenen Grundkrankheit und der Entnahme des Auges betrug im Durchschnitt 24.95 Jahre, wobei der kürzeste Zeitraum bei 2 Jahren und der längste bei 73 Jahren lag.

Es zeigten sich zwei Häufigkeitsgipfel in der Patientengruppe nach 10 – 19 Jahren (19.51 %) und nach 30 - 39 Jahren (20.49 %), wobei bei 64.4 % der 205 Patienten nach höchstens 40 Jahren enukleiert worden war. Nach 50 – 59 Jahren waren nur noch bei sechs Patienten Enukleationen durchgeführt worden (2.93 %), nach 60 – 69 Jahren bei zwei Patienten ( 0.98 %) und nach 70 – 79 Jahren bei einem (0.49 %). Zu 24.39 % der Patienten wurden keine Angaben gemacht.

Dauer der Erkrankung bis zur Enukleation:		
Dauer	Abs. Häufigkeit	rel. Häufigkeit in %
< 10 J.	22	10,73
10-19 J.	40	19,51
20-29 J.	28	13,66
30-39 J.	42	20,49
40-49 J.	14	6,83
50-59 J.	6	2,93
60-69 J.	2	0,98
70-79 J.	1	0,49
>=80 J.	0	0,00
o. Angabe	50	24,39

**Tabelle 2: Dauer der Erkrankung bis zur Enukleation**



### 3.3 Letzter Anlaß zur Eukleation

Eukleationen, die durchgeführt werden mußten aufgrund eines länger zurückliegenden Traumas mit dem sich anschließenden typischen Krankheitsverlauf wie Vitreoretinopathie und Phthisis dolorosa, waren am häufigsten ( 85 mal = 41.46). Operativ bedingte Eukleationen kamen 10 mal (4.87%) vor. Hierbei wurden nicht die Folgeeingriffe nach perforierenden Verletzungen gewertet. Es handelte sich um

- 7 Amotio-Operationen
- 2 Glaukom-Operationen und
- 1 Katarakt-Operation.

Netzhautablösungen führten bei 14.63 % der Patienten zur Eukleation, Sekundärglaukome und die Prävention einer sympathischen Ophthalmie bei jeweils 8.29 %.

In diesem Patientengut ließ sich allerdings weder eine sympathische Ophthalmie noch ein Tumor (7.31 %) histologisch bestätigen.

Weitere Indikationen zur Eukleation waren chronische Entzündungen in funktionsherabgesetzten Augen, die trotz intensiver Therapie nicht zum Stillstand kamen (6.82 %), ferner primäre Glaukome (5.85 %), retrodentale Fibroplasie/Retinopathia prämaturosum (1.46%) und Zentralvenenverschlüsse (0.97 %).

Zwei Augen waren auf Patientenwunsch aus kosmetischen Gründen entfernt worden.

Teilweise war es jedoch schwierig, den tatsächlich letzten Grund für die Eukleation zu eruieren, da zum einen die klinischen Angaben gelegentlich unvollständig, zum anderen aber auch Überschneidungen in den Diagnosen vorlagen.

<b>Letzter Anlaß zur Enukleation</b>				
	Kondek relativ	Kondek Absolut	Becker relativ	Becker Absolut
Trauma	41,46 %	85	19.21 %	270
Amotio retinae	14,63 %	30	6.47 %	91
Sekundärglaukom	8,29 %	17	19.92 %	280
V. a. sympathische Ophthalmie	8,29 %	17	0.35 %	5
V. a. intraokulare Neoplasie	7,31 %	15	15.01 %	211
inflammatorische okuläre Prozesse	6,82 %	14	11.10 %	156
Primärglaukom	5,85 %	12	2.92 %	41
operative Augenkrankheiten	4,87 %	10	6.47 %	91
retrolentale Fibroplasie	1,46 %	3	0	0
Zentralvenenverschluß	0,97 %	2	2.42 %	34
Augenmanifestation von Systemkrankheiten		0	7.19 %	101
		205		1405

**Tabelle 3: Letzter Anlaß zur Enukleation im Vergleich allgemeine Gründe (Becker) gegenüber bulbi, in denen Knochenbildungen gefunden wurden (Kondek).**

(Detaillierter Vergleich mit den Enukleationsgründen in der Dissertation von Becker s. Diskussion unter „Enukleationen“ S. 67 ff).

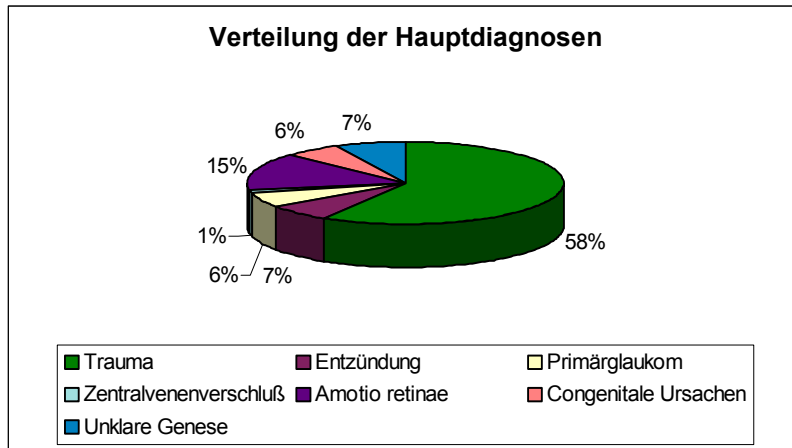
### **3.4 Verhältnis rechtes / linkes Auge der Augen mit intraokularen Ossifikationen**

Es zeigte sich, daß das rechte Auge (107 = 52 .19 %) nicht signifikant ( $\chi^2=2.20$ ;  $p < .10$ ), aber geringfügig häufiger als das linke Auge (96 = 46.82 %) betroffen war.

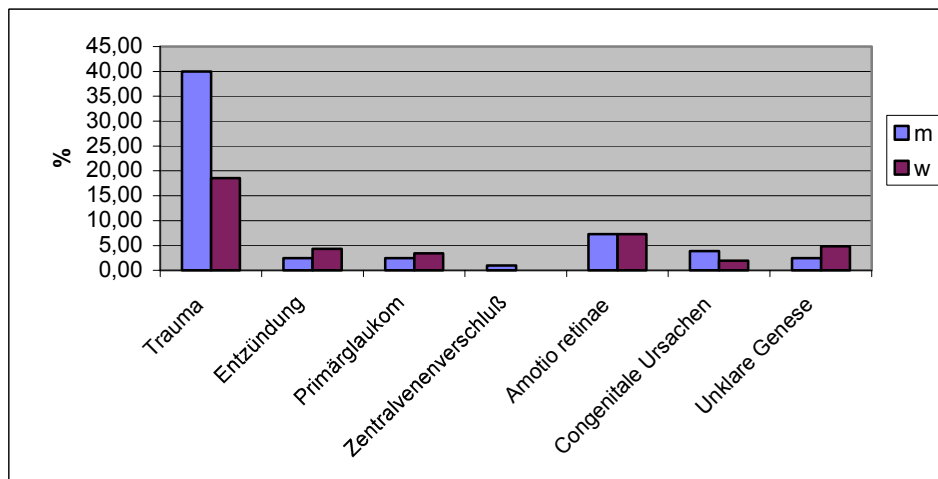
### 3.5 Hauptdiagnosen der Augen mit intraokularen Ossifikationen

<b>Absolute Häufigkeiten</b>							
Ursache	Gesamt	< 50 Jahre			> 50 Jahre		
		M	W	Gesamt	M	W	gesamt
Trauma	120	48	21	69	34	17	51
Entzündung	14	4	3	7	1	6	7
Primärglaukom	12	3	4	7	2	3	5
Zentralvenenverschluß	2	0	0	0	2	0	2
Amotio retinae	30	6	3	9	9	12	21
congenitale Ursachen	12	7	4	11	1	0	1
unklare Genese	15	1	6	7	4	4	8
Summe	205	69	41	110	53	42	95
<b>Relative Häufigkeiten</b>							
Ursache		<= 50 Jahre			> 50 Jahre		
		M	W	Gesamt	M	W	gesamt
Trauma	58,54	40,00	17,50	57,50	28,33	14,17	42,50
Entzündung	6,83	28,57	21,43	50,00	7,14	42,86	50,00
Primärglaukom	5,85	25,00	33,33	58,33	16,67	25,00	41,67
Zentralvenenverschluß	0,98	0,00	0,00	0,00	100,00	0,00	100,00
Amotio retinae	14,63	20,00	10,00	30,00	30,00	40,00	70,00
congenitale Ursachen	5,85	58,33	33,33	91,67	8,33	0,00	8,33
unklare Genese	7,32	6,67	40,00	46,67	26,67	26,67	53,33
Summe	100						

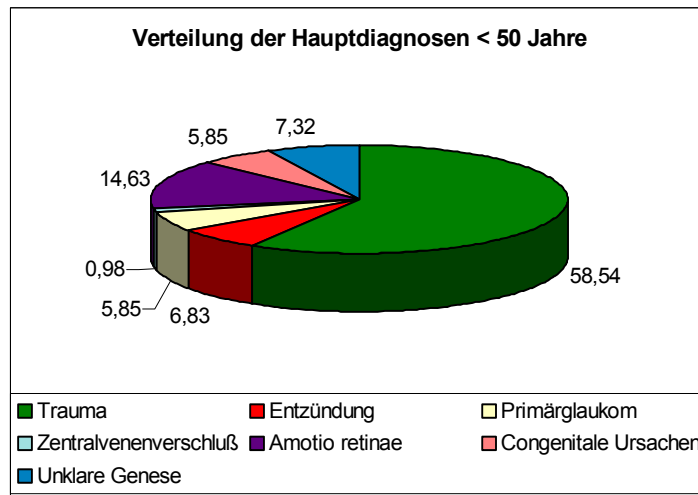
**Tabelle 4: Hauptdiagnosen der Augen mit intraokularen Ossifikationen**



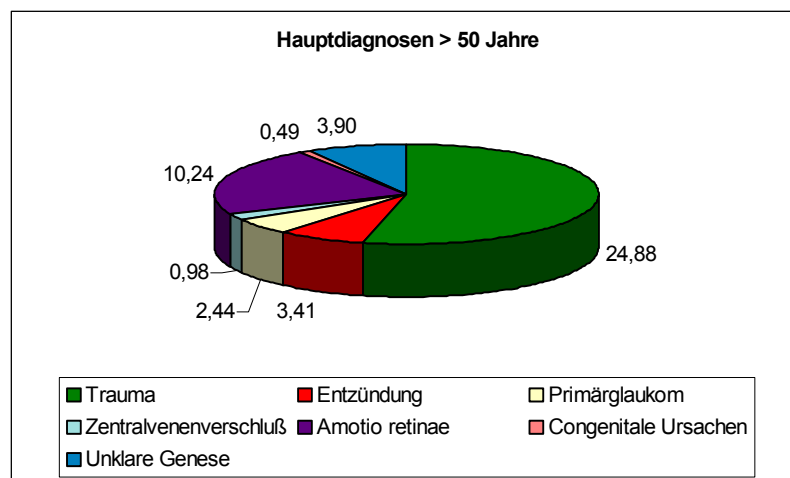
**Abbildung 2: Verteilung der Hauptdiagnosen bei allen Patienten**



**Abbildung 3: Prozentuale Verteilung der Hauptdiagnosen bei männlichen und weiblichen Patienten**



**Abbildung 4: Verteilung der Hauptdiagnosen bei Patienten jünger als 50**



**Abbildung 5: Verteilung der Hauptdiagnosen bei Patienten älter als 50**

### **3.5.1 Trauma**

Besonders häufig (120 = 59 %) kamen stumpfe und penetrierende Traumen vor.

(Tab. 4 und Abb. 2).

11 Patientenaugen hatten ein Sekundärglaukom entwickelt, und bei 70 Patienten wurde das Auge wegen eines sekundären Hypotoniesyndroms atrophisch oder phthitisch.

In der Traumagruppe war der Anteil der Männer doppelt so groß wie der der Frauen, nämlich 68.3 % vs. 31.7 %. (Abb. 3). Ausschlaggebend hierfür ist die unterschiedliche Berufsausübung, wie z. B. in der Holz- und Metallverarbeitung. Bei der Gruppe der über 50jährigen Männer sollte auch an Kriegsverletzungen gedacht werden.

Nur nach dem Alter, nicht aber nach dem Geschlecht differenziert, übertraf die Gruppe der unter 50jährigen die ältere Gruppe prozentual ( 57.50 % vs. 42.50 %), was sich wiederum durch das gesamte Patientengut dieser Untersuchung erklären ließ, denn auch hier dominierte die jüngere Gruppe (53.65 % vs. 46.34 %). ( Abb. 4 und 5)

#### **3.5.1.1 Intraokulare Verletzungen**

27 Patienten (= 13.17 %) hatten eine Contusio bulbi erlitten.

Dagegen waren 93 Augen (= 41.46%) penetrierend verletzt worden, wobei in diese Gruppe noch ein perforiertes Hornhautulkus, eine Bulbusruptur, eine Linsluxation und eine Verbrennung einbezogen wurden.

Von den 205 Patienten dieser untersuchten Gruppe hatten nur 83 (40.48 %) keine Verletzungen in ihrer Anamnese. (Tab. 5)

Der Anteil der Patienten, die ein Trauma (58.54 %) erlitten hatten, war signifikant höher als der Anteil der Patienten, bei denen es zu einer Netzhautablösung (14.63 %) gekommen war ( $\chi^2=85$ ;  $p > .01$ ).

<b>Verletzung</b>	<b>Abs. Häufigkeit</b>	<b>rel. Häufigkeit in %</b>
penetrierend	93	41,463
Contusio bulbi	27	13,171
Bulbusruptur	1	0,488
Linsluxation	1	0,488
perf. Ulcus	1	0,488
Verbrennung	1	0,488
kein Trauma	83	40,488

**Tabelle 5: Ausmaß der Verletzung**

### 3.5.2 Amotio retinae

Es wurden zwar klinisch nur 30 mal „Amotio retinae“ als Hauptdiagnose gestellt, tatsächlich lag aber histologisch 82 mal eine Amotio retinae nach Trauma vor.

Bei Augen mit Verletzungen in der Vorgeschichte war der Zustand der Retina bemerkenswert, denn die veränderte Retina war maßgeblich an der intraokularen Ossifikation beteiligt. Die pathologischen Läsionen der Retina sind in nachfolgender Tabelle zusammengefaßt, wobei Mehrfachnennungen möglich waren.

**Tabelle 6: Retinale Pathologie nach Trauma**

- Amotio retinae 82
- Proliferative Vitreoretinopathie 36
- Blutung allgemein 8
- Subretinale Blutung 1
- Retinale Atrophie 1
- Netzhautdestruktion 1
- Traktionsamotio 1

36 Patienten waren an einer proliferativen Vitreoretinopathie erkrankt, bei 9 Patienten kam es zu Blutungen, und jeweils ein Patient litt entweder an retinaler Atrophie, Netzhautdestruktion oder Traktionsamotio.

In der Patientengruppe der über 50jährigen wurden mehr als doppelt so viele Fälle an Netzhautablösungen gesehen wie in der Gruppe der unter 50jährigen (70% vs. 30%). (Abb. 4 und 5) Insgesamt war die Amotio retinae in 14.63 % der Fälle vertreten, wobei der Anteil männlicher und weiblicher Patienten gleich war. (Tab. 4 und Abb. 3)

Wurden allerdings alle Netzhautablösungen des gesamten Patientengutes berücksichtigt - unabhängig davon, ob ein Trauma erfolgte - so zeigte sich, daß 81.46 % der bulbi betroffen waren. (Tab. 9) Der Anteil der Augen mit Netzhautablösungen war also signifikant höher ( $p > .01$ ) als der ohne amotio retinae.

### **3.5.3 Kongenitale Krankheiten**

Kongenitale Ursachen wurden bei 12 Fällen (5.8%) beschrieben und könnten für die Knochenbildung mitverantwortlich gewesen sein. (Tab. 4 und Abb. 2). Der Anteil in der Gruppe der unter 50jährigen war mit 11 Fällen (91.67%) signifikant höher ( $\chi^2 = 100.11$ ;  $p < .01$ ). (Abb. 4 und 5). Außerdem waren Männer doppelt so häufig wie Frauen betroffen. (8 vs 4) (Tab. 4 und Abb. 3)



### **Tabelle 7: Kongenitale Krankheiten**

- Retrolentale Fibroplasie 3
- Cataracta congenita 3
- kongenitales Glaukom 3
- Morbus Coats 1
- Marfan-Syndrom 1
- Morbus Norrie 1

Jeweils drei Patienten waren an retrolentaler Fibroplasie, kongenitaler Katarakt oder einem kongenitalen Glaukom erkrankt.

Des Weiteren wurden die Diagnosen Morbus Coats, Marfan-Syndrom und Morbus Norrie (Fallbeschreibung unter „Andere Ursachen für Knochenbildung“, S. 51) bei jeweils einem Patienten gestellt.

#### **3.5.4 Primäre Glaukome**

Primäre Glaukome kamen als mögliche Ursache für intraokulare Ossifikationen bei den Frauen häufiger vor (n = 7; 58,33 %) als bei den Männern (n = 5; 41,67 %). (Abb. 3). Auch war die jüngere Patientengruppe größer (7 Patienten = 58,33 %) als die der über 50-jährigen (5 Patienten = 41,67 %) (Abb. 4 und 5)

Mit 12 Augen (5,8%) entsprach die relative Häufigkeit der primären Glaukome 1/10 der Traumagruppe. (Tab. 4 und Abb. 2)

#### **3.5.5 Entzündungen**

Es wurden zwar nur bei 14 Patienten (6,83 %) Entzündungen als Hauptdiagnose angegeben, wobei drei Glaukome mitgerechnet wurden, histologisch konnten jedoch deutlich mehr Entzündungen festgestellt werden. (Tab. 4 und Abb. 2). Die jüngere und die ältere

Patientengruppe waren jeweils gleich häufig betroffen. Frauen litten doppelt so häufig unter Entzündungen wie Männer (9 vs. 5) (Abb. 3)

26 Patienten litten an einer Uveitis, davon 18 an einer intermediären und vorderen, 8 an einer hinteren Uveitis; sechs Patienten an einer Keratitis und einer an einem Hornhautulkus.

In zwei Fällen wurde eine Endophthalmitis angegeben, bei einem Patienten eine Panuveitis (Tab 13).

### 3.5.5.1 Entzündungszellen

In 137 (66.82%) der befundeten Bögen wurden keine Angaben bezüglich Entzündungszellen gemacht. Jedoch zeigte sich bei der Auswertung, daß bei ungefähr einem Viertel der Patienten, bei denen Entzündungszellen gefunden wurden, Lymphozyten vertreten waren ( n = 54, 26.35 %.) Makrophagen kamen bei 22 (10,73 %) der untersuchten Bulbi vor, Plasmazellen bei 12 (5.85 %) und Leukozyten bei 7 (3.41 %).

<b>Entzündungszellen</b>	<b>abs. Häufigkeit</b>	<b>rel. Häufigkeit in %</b>
Keine	137	66,829
Lymphozyten	54	26,352
Makrophagen	22	10,736
Plasmazellen	12	5,854
Leukozyten	7	3,416

**Tabelle 8: Entzündungszellen**

Lymphozyten wurden 20 mal (37.03 %) bei perforierenden Verletzungen, 17 mal (31.48 %) bei Phthisis bulbi, 4 mal (7.41 %) bei Atrophia bulbi, 3 mal (5.55 %) bei Contusio bulbi, 2 mal ( 3.70 %) bei Entzündungen und Primärglaukomen und 1 mal (1.85 %) bei Mikrophthalmus, Endophthalmitis, Sekundärglaukom, absolutem Glaukom, Amotio retinae und Cataracta complicata gefunden.

Plasmazellen zeigten sich 5 mal (41.67 %) bei Phthisis bulbi, 3 mal (25 %) nach perforierenden Verletzungen und je einmal (8.33 %) bei einem absolutem Glaukom, einem Sekundärglaukom, nach Contusio bulbi und bei Atrophia bulbi.

Makrophagen als Zeichen einer entzündlichen Reaktion wurden 13 mal (59.09 %) bei Phthisis bulbi, 4 mal (18.18 %) nach perforierenden Verletzungen, 2 mal (9.09 %) nach Contusio bulbi und Amotio retinae sowie bei einem absoluten hämorrhagischen Glaukom entdeckt (4.55 %).

Leukozyten konnten 4 mal (57.14 %) nach perforierenden Verletzungen zur zellulären Abwehr und je einmal (14.28 %) bei Phthisis bulbi, Contusio bulbi und Amotio retinae beobachtet werden.

### **3.5.6 Gefäßerkrankungen: Zentralvenenverschluß**

Zwei Männer im Alter von 78 und 83 waren von einem Zentralvenenverschluß betroffen, einer häufigen Erkrankung bei älteren Menschen, die sich aber in dieser Untersuchung mit weniger als einem Prozent auswirkte (0.98 %)

### **3.5.7 Patienten ohne Anamnesebogen**

Bei 15 Patienten (7.3%), ließ sich über die möglichen Ursachen und damit auch zur Möglichkeit eines Gefäßverschlusses keine Aussage machen, da diese Bulbi zur histologischen Befundung aus umliegenden Krankenhäusern in die Universitätsklinik Eppendorf geschickt wurden, ohne daß ein Anamnesebogen beigefügt worden war.

Es zeigte sich, daß die Knochenbildung keine Prädilektion für ein Geschlecht hat, wenn die Traumagruppe nicht berücksichtigt wird ( $\chi^2 = 0.49$ ;  $p < 0.1$ ).

### 3.6 Operationen

In der Anamnese wurden Operationen angegeben, die im Rahmen chronischer Entzündungen oder anderer konsekutiver Komplikationen mit intraokularer Knochenbildung in einen Zusammenhang gestellt wurden:

**Tab. 16: Operationen, die mit intraokularer Knochenbildung in möglichem Zusammenhang stehen**



Am häufigsten wurden Amotio-Operationen (n = 26; 39.39 %) durchgeführt, gefolgt von Wundversorgungen nach Trauma (n = 17; 25.75 %) und Katarakt-Operationen (n = 12; 18.18 %). Glaukom-Operationen erfolgten neun mal (13.63 %) und Schieloperationen zwei mal (3.03 %). Aufgrund unterschiedlicher Erkrankungen mußten einige Patienten mehrfach operiert werden, z. B. wurde bei fünf Patienten sowohl eine Katarakt- als auch eine Amotio-Operation durchgeführt, dieses entsprach 41.67 % der Gruppe mit Kataraktoperationen. Bei einem weiteren Patienten wurden eine Katarakt- und später eine Glaukomoperation durchgeführt, welches 8.33 % der Kataraktoperationen entsprach, so daß insgesamt 50.2 % der Kataraktoperationen in Verbindung mit anderen Operationen gesehen werden mußten.

### 3.7 Lokalisation der Verknöcherung

Ein Großteil der Verknöcherungen fand sich in der Retina oder in unmittelbarer Nachbarschaft. Bei 62 Patienten (30.24 %) war die Retina selbst betroffen, bei weiteren 62 (30.24 %) waren Knochenformationen subretinal lokalisiert, bei 47 (22.93 %) im retinalen Pigmentepithel. In der Chorioidea ließ sich bei 30 Patienten (14.63 %), um die Papille bei 19 (9.27 %) und im Orabereich bei 7 (3.41 %) Knochen finden.

Die Linse war zwar nur bei 7 Patienten (3.41 %) verknöchert, aber bei 68 Patienten (33.17 %) verkalkt. Verkalkungen betrafen außerdem in 29 Fällen (14.15 %) die Retina und fanden sich bei 11 Patienten (5.37 %) subretinal.

Lokalisation der	Verknöcherung		Verkalkung	
	abs.	rel.	abs.	rel.
Retina	62	30,244	29	14,146
subretinal	62	30,244	11	5,366
ret. Pigmentepithel	47	22,927	6	2,927
Chorioidea	30	14,634	1	0,488
Papille	19	9,268	4	1,951
Linse	7	3,415	68	33,171
Orabereich	7	3,415	2	0,976
Glaskörper	5	2,439	3	1,463
praeretinal	3	1,463	0	0,000
zyklitische Membran	2	0,976	1	0,488
Vorderabschnitt	1	0,488	5	2,439
Äquatorbereich	1	0,488	2	0,976
retropupillär	1	0,488	1	0,488
mittlere Peripherie bis hinterer Pol	1	0,488	0	0,000
zw. Pigmentepithel und Ciliarkörper	1	0,488	0	0,000
intrasklerale Verkalkung	0	0,000	3	1,463
retinale perivaskuläre Kalkmassen	0	0,000	2	0,976
Sphinkter pupillae	0	0,000	1	0,488

**Tabelle 9: Lokalisation von Verknöcherungen und Verkalkungen**

## Haupt- und Nebendiagnosen der Augen mit intraokularer Knochenbildung

In der folgenden Tabelle sind die weiteren histologischen Befunde aufgelistet:

**Tabelle 10: Verteilung der histologischen Befunde**

<b>Nebendiagnosen</b>	<b>rel. Häufigkeit in %</b>	<b>absolute Häufigkeit</b>
Amotio retinae	81,464	167
sekundäres Winkelblockglaukom	54,146	111
Katarakt	50,244	103
Retinopathia proliferans	37,073	76
Rubeosis iridis	35,610	73
Hornhautnarben	32,683	67
Amotio chorioideae	23,902	49
retrocorneale Membran	21,463	44
zyclitische Membran	19,024	39
fibröse Opticusatrophie	16,098	33
Cholesteringranulom	15,122	31
gliöse Opticusatrophie	14,634	30
intraokulare Narbenbildung	12,683	26
Banddegeneration der Hornhaut	12,683	26
Keratitis	12,195	25
Atrophia bulbi	11,707	24
Pannus	9,756	20
Uveitis, nicht granulomatös	9,756	20
Phthisis bulbi	8,780	18
Irisnekrose	7,317	15
Cataracta traumatica	7,317	15
Hämophthalmus	6,829	14
Uveitis posterior	6,829	14
Uveitis, akut	6,341	13
Aphakie	6,341	13
bindegewebige Organisation der Vorderkammer	5,366	11
Retinopathia sclopetaria	4,878	10
Uveitis, chronisch	4,390	9
Atrophie der Netzhaut	4,390	9
Drusen	4,390	9
Metaplasie des retinalen Pigmentepithels	4,390	9
Keratopathia bullosa	3,902	8
Occlusio pupillae	3,415	7
Luxatio lentis	3,415	7
Xerosis	3,415	7
Seclusio pupillae	3,415	7
Z. n. Cerclage-OP	3,415	7

<b>Nebendiagnosen</b>	<b>rel. Häufigkeit in %</b>	<b>absolute Häufigkeit</b>
Ciliarkörperatrophie	2,927	6
Epithelimplantationszyste	2,927	6
subretinale Blutung	2,927	6
Endothelzellatrophie	2,439	5
Uveitis, granulomatös	1,951	4
Retinoschisis	1,951	4
reaktive Hyperplasie des retinalen Pigmentepithels	1,951	4
chorioretinale Narben	1,951	4
praeretinale Fibrose	1,951	4
fibröse Metaplasie des Linseneithels	1,463	3
Tätovage der Hornhaut	1,463	3
absolutes Winkelblockglaucom	1,463	3
traumatische Cystenbildung der Iris	1,463	3
Atrophie der Aderhaut	1,463	3
intrasklerales Fadengranulom	1,463	3
sek. Offenwinkelglaucom	1,463	3
Contusionsdeformität des Kammerwinkels	0,976	2
Siderosis bulbi	0,976	2
Skleraperforationsnarbe	0,976	2
FUCHS'sches Epitheliom des Ciliarkörpers	0,976	2
Hyphaema	0,976	2
sphäroidale Hornhautdegeneration	0,976	2
sekundäre Endothelzellatrophie	0,976	2
Phakolyse	0,976	2
intraretinale Zystenbildung	0,976	2
malignes Melanom der Aderhaut	0,976	2
intraokulares Cholesterin	0,976	2
Granuloma teleangiectaticum der Cornea	0,976	2
PHPV	0,976	2
Bandkeratopathie	0,976	2
Z. n. Opticusneurinom	0,488	1
Glaucom	0,488	1
Fremdkörpergranulom	0,488	1
Staphyloma corneae	0,488	1
retrolentale Membran	0,488	1
Pseudophakia leptomatosa	0,488	1
undifferenzierter Kammerwinkel	0,488	1
Mineralisation der retinalen Gefäße	0,488	1
Linsenkapselperforation	0,488	1
sekundäre Amyloidose der Cornea	0,488	1
cavernöse Opticusatrophie	0,488	1
praeretinale Blutung	0,488	1
intraretinale Blutung	0,488	1
Contusio bulbi	0,488	1
Aderhautruptur	0,488	1
Subluxatio lentis	0,488	1
Z. n. iatrogenen Hornhauttrepanation	0,488	1

<b>Nebendiagnosen</b>	<b>rel. Häufigkeit in %</b>	<b>absolute Häufigkeit</b>
Aderhautblutung	0,488	1
Katarakta secundaria	0,488	1
Iridodialyse	0,488	1
Hornhautepithelzyste	0,488	1
Neuritis nervi optici	0,488	1
chron. unspez. Iritis	0,488	1
Cholesterinansammlung subretinal	0,488	1
Hornhaut-Keloid	0,488	1
Cholesterosis bulbi	0,488	1
akute myeloische Leukämie mit Aussaat	0,488	1
Descemetduplikatur	0,488	1
vaskularisierte HH-Iris-Ziliarkörpernarbe	0,488	1
posteriore Synechie mit Pupillarblock	0,488	1
Sklerastaphylom	0,488	1



## 4 Exemplarische Kasuistiken

### 4.1 Histologische Makrophagenfunde am Beispiel von sechs Patienten:

Pat. Nr. 647:

Bei dieser 60jährigen Patientin entwickelte sich ein Sekundärglaukom nach einer perforierenden Verletzung, die 43 Jahre zurücklag. Histologisch fand sich subretinal amorphes eosinophiles Exsudat mit zahlreichen Makrophagen.

Pat. Nr. 971:

Dieser 19jährige Patient erlitt vor 12 Jahren eine Contusio bulbi, die zu einem Sekundärglaukom führte. Bei der mikroskopischen Untersuchung war die Linse von gefäßführendem Narbengewebe mit hämosiderinhaltigen Makrophagen eingemauert.

Pat. Nr. 3290:

Es handelte sich hierbei um eine 47 Jahre alte Patientin, die sich vor 25 Jahren bei einem epileptischen Anfall eine Contusio bulbi zuzog. Mikroskopisch zeigte sich eine Netzhaut mit sehr stark verdickten Gefäßen, die in der Gefäßwand stellenweise basophile Massen und pigmentbeladene Makrophagen enthielten.

Pat. Nr. 7494:

Diese 53jährige Patientin litt seit ihrer Kindheit unter ständiger Visusverschlechterung. Wegen eines Verdachtes auf ein Malignom und eines absoluten hämorrhagischen Sekundärglaukoms wurde das Auge enukleiert. Die Retina war abgehoben, reguläre Netzhautstrukturen ließen sich nicht mehr erkennen, dazwischen lagen Inseln von

Knochengewebe sowie Cholesterinspalten, Sanguisansammlungen und hämosiderinbeladene Makrophagen.

Pat. Nr. 9331:

Nach einem 13 Jahre zurückliegenden Verkehrsunfall mit perforierender Verletzung und Amotio retinae wurde das Auge einer 36 Jahre alten Patientin phthisisch und mußte entnommen werden. Die histologische Befundung ergab, daß die Netzhaut total abgehoben und regelmäßige Strukturen nicht mehr erkennbar waren. Auf der Netzhautoberfläche befand sich ein fibrovasculäres Gewebe; um diese Gefäße wiederum waren pigmentbeladene Makrophagen erkennbar.

Pat. Nr. 10380:

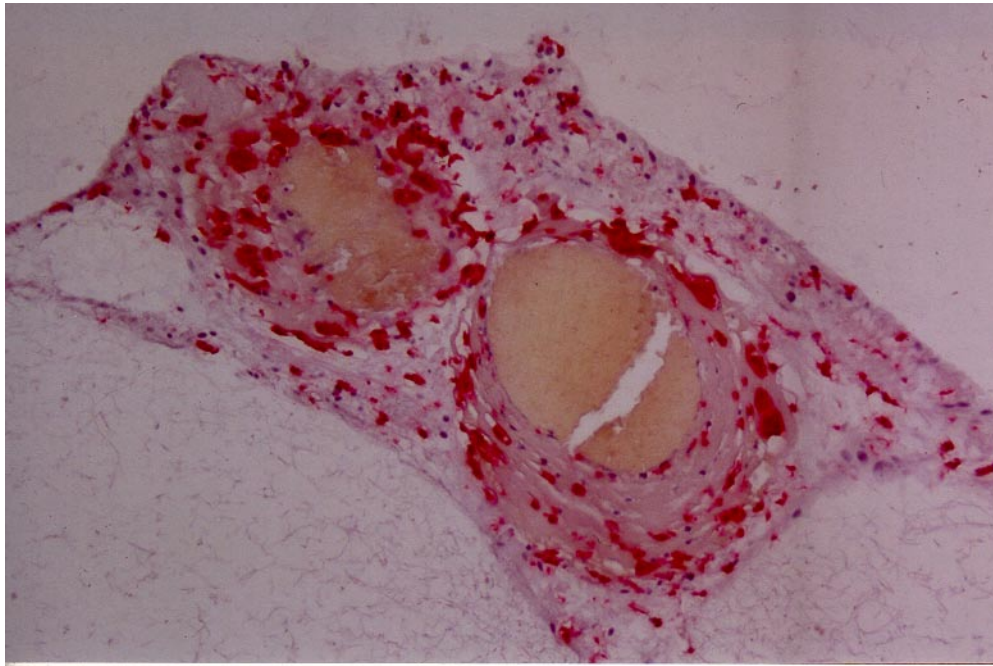
Bei diesem 62jährigen Patient wurde 21 Jahre vorher eine Amotio-Operation durchgeführt, an die sich später eine Katarakt-Extraktion anschloß. Es entwickelte sich ein Sekundärglaukom, das ebenfalls operiert wurde. Schließlich kam es zur Phthisis bulbi. Mikroskopisch war unter der total abgehobenen und desorganisierten Retina fibrotisches Gewebe erkennbar, das mit pigmentbeladenen Makrophagen, Cholesteringranulomen und PAS-positivem Exsudat durchmengt war.

#### **4.2 Fotos der immunhistochemischen Reaktionen**

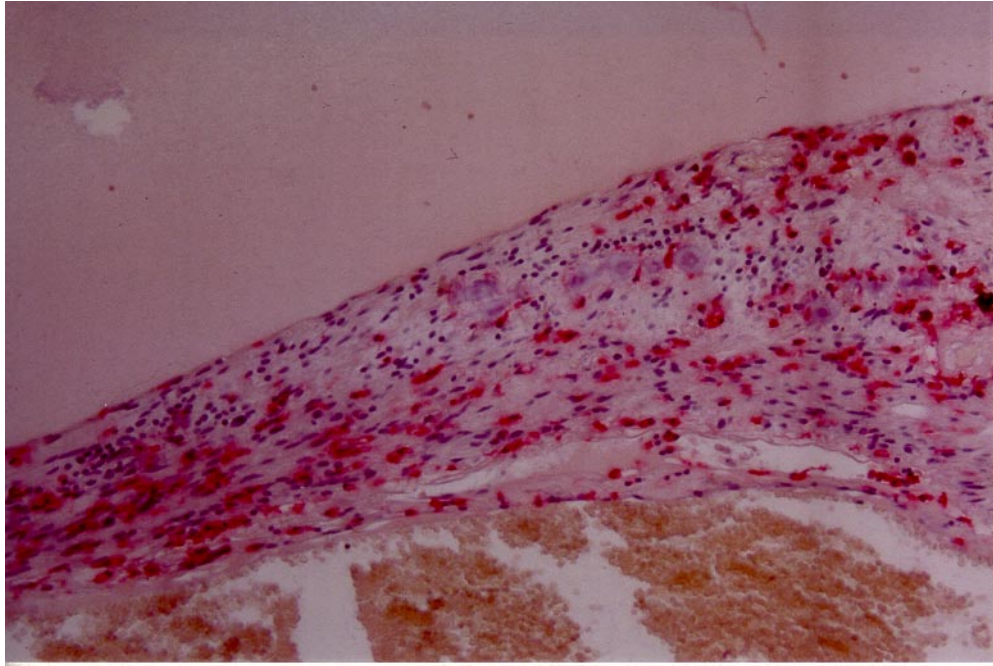
Pat. Nr. 1800:

Der 69 Jahre alte Patient erkrankte vor 35 Jahren an einer damals nicht operierten Netzhautablösung. Eine vier Wochen persistierende rezidivierende Iritis mit Vorderkammerblutung und absolutem Glaukom führte zur Enukektion.

Bei der mikroskopischen Durchsicht zeigte sich subretinal eine fibröse Narbenbildung mit Hämosiderinablagerungen, einzelnen Verkalkungen, Cholesteringranulomen mit Fremdkörperriesenzellen und juxtapapillär kleiner Verkalkung. Die Aderhaut zeigte sich leicht ödematös mit vorwiegend perivaskulären Rundzellinfiltraten.



**Foto 1: Perivaskuläres lymphomonozytäres Infiltrat im Sinne einer chronischen Entzündung, CD68 +++ positiv. (Vergrößerung 1 : 20)**

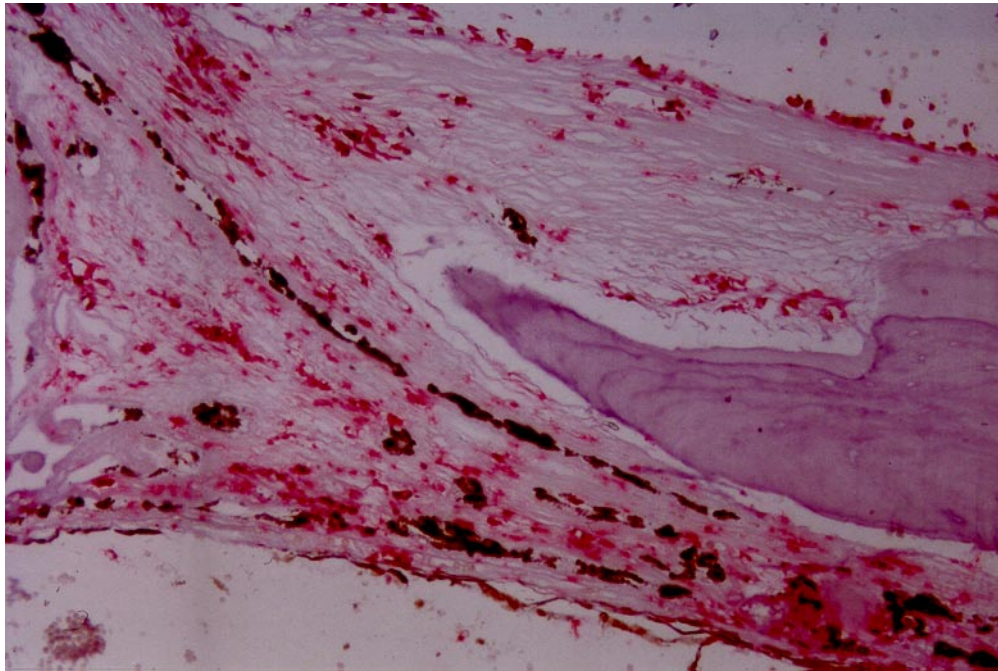


**Foto 2: Periostäres chronisch inflammatorisches Infiltrat mit Fremdkörperriesenzellen, Lymphozyten und CD68 +++ positiven Monozyten. (Vergrößerung 1 : 20)**

**Pat. Nr. 11969:**

Bei dieser 31 Jahre alten Patientin wurden keine Angaben zur Anamnese gemacht. Der Bulbus wurde lediglich zur Befundung in die Augenklinik geschickt. Unter Zusammenfassung sämtlicher histologischer Befunde schien als Ursache für die Veränderungen ein bis zu Jahrzehnte zurückliegendes Trauma in Frage zu kommen.

In der Vorderkammer fand sich die in ihrer Kapsel geschrumpfte Linse mit deutlicher Rindenverkalkung. Die Netzhaut war vollständig abgelöst und lag trichterförmig im Bulbusinneren. Die Netzhautstrukturen waren weitgehend zerstört. Es fand sich eine starke perivaskuläre intraretinale Pigmentierung. Auf der Netzhautoberfläche ließen sich fibrovasculäre Membranen nachweisen. Ausgehend vom retinalen Pigmentepithel fand sich am hinteren Pol eine nach beidseits deutlich ausgebreitete Knochenspanne.

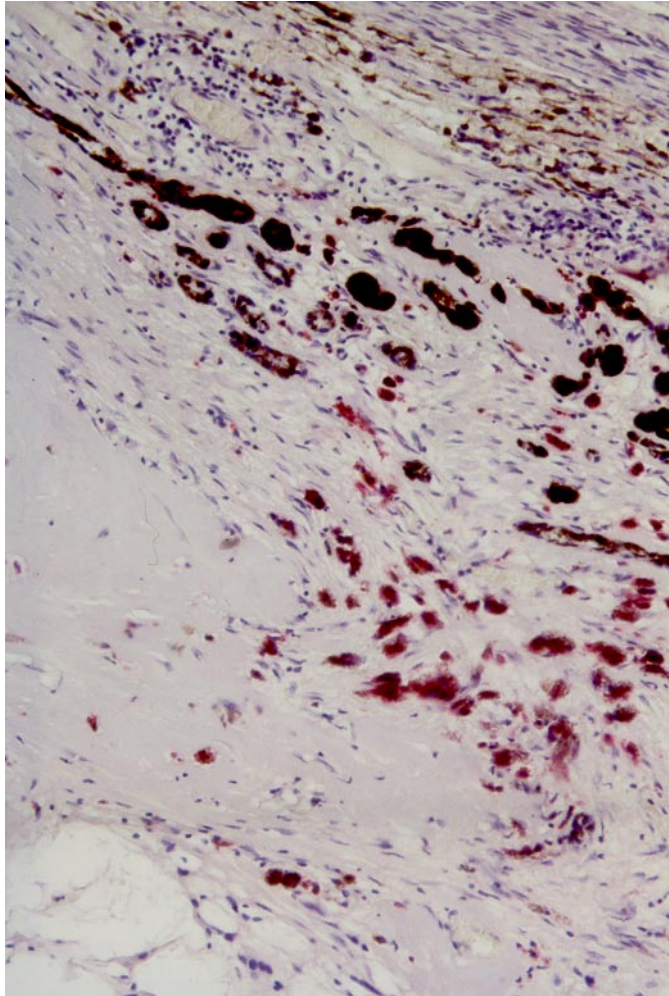


**Foto 3: Fibrovasculäre Membranstränge mit retinalen Pigmentepithelresten und CD68 +++ positivem Monozyteninfiltrat ohne Lymphozyten oder andere begleitende Entzündungszellen um eine Knochenspange herum. (Vergrößerung 1 : 10)**

**Pat. Nr. 12076:**

Bei dem 73jährigen Patienten entwickelten sich nach einer Amotio nonsanata ein Sekundärglaukom und eine Phthisis bulbi. Wegen Schmerzen und einer vier Wochen währenden Entzündung wurde das Auge enukleiert.

Mikroskopisch ließen sich auf der Irisvorderfläche Rubeosisgefäße erkennen, peripher fand sich ein Linsenrest mit Kapsel, Kalkeinlagerungen und Wedel'schen Blaszellen, dahinter befand sich eine total abgehobene Retina mit praeretinaler Fibrose. Die Sklera war eingefältelt, die Retina weitgehend destruiert. In Höhe des retinalen Pigmentepithels lag eine große Knochenspange, in der Aderhaut waren z.T. ältere Blutungen. Die periphere Aderhaut war deutlich verdickt.



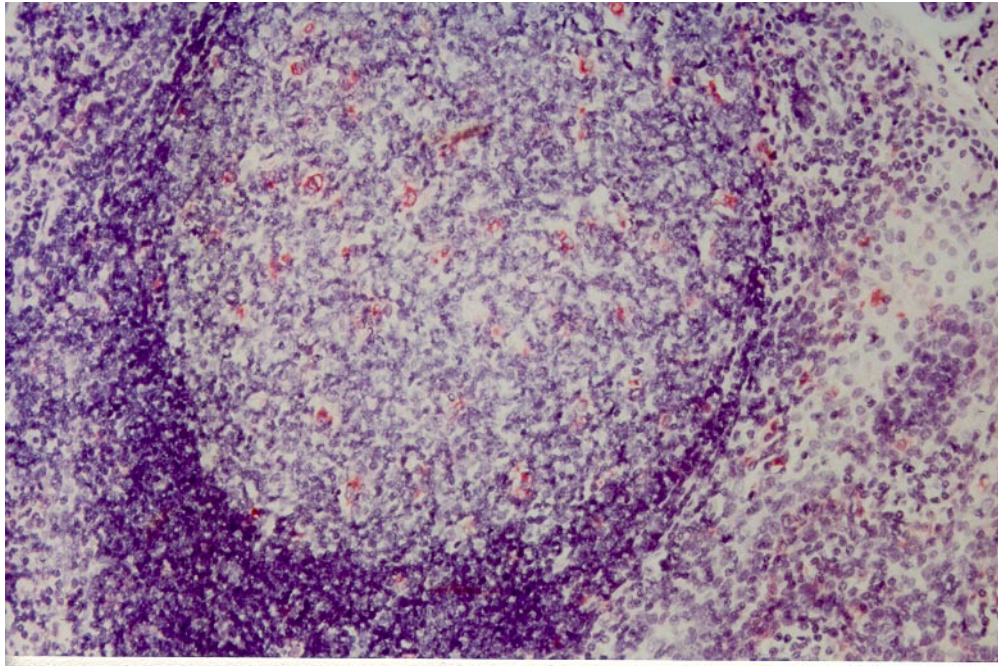
**Foto 4: Großes fibrozelluläres Membransegel über destruiertes Pigmentepithel, perivaskulären CD68 negativen lymphozytären Infiltraten und periostär in der Aderhaut gelagerten CD68 positiven Zellinfiltraten. (Vergrößerung 1 : 20)**

**Pat. Nr. 12148:**

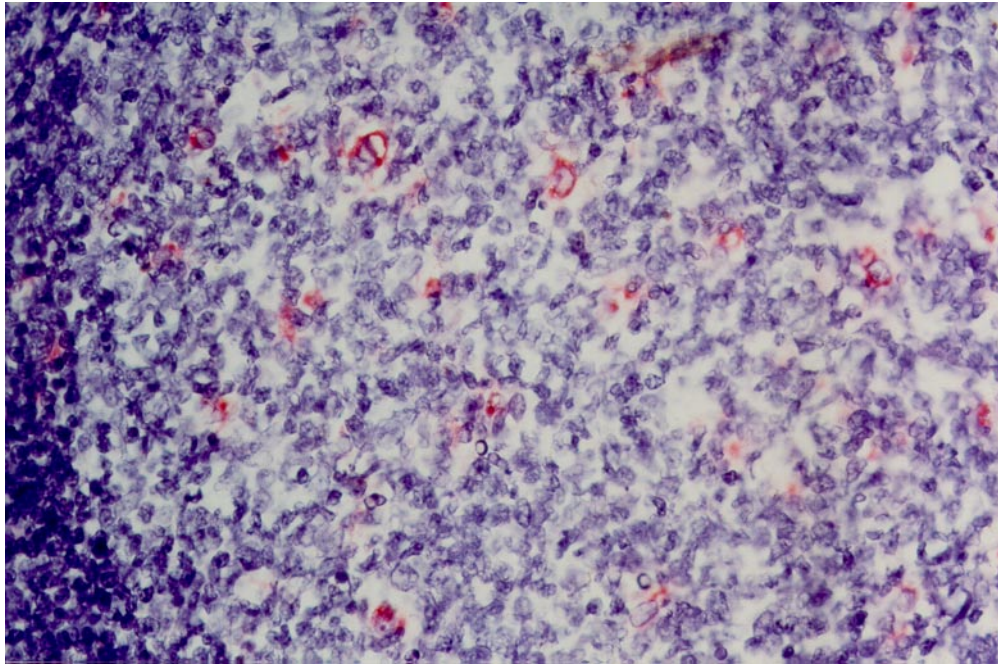
Eine 80 Jahre alte Patientin erlitt vor 40 Jahren eine Contusio bulbi.

Die Netzhaut stellte sich mikroskopisch in ihrer Struktur desorganisiert und vollkommen abgehoben dar. Es zeigte sich präretinales fibrovasculäres Gewebe. Die Linse befand sich am Ort, sie war geschrumpft und wies intralenticuläre Verkalkungen auf. Zwischen Linse und Amotio zeigte sich Exsudat im Glaskörperraum, die Aderhaut war mäßig gequollen, es zeigte sich jedoch eine deutliche Strukturereifung. Im Bereich des hinteren Pols befanden sich

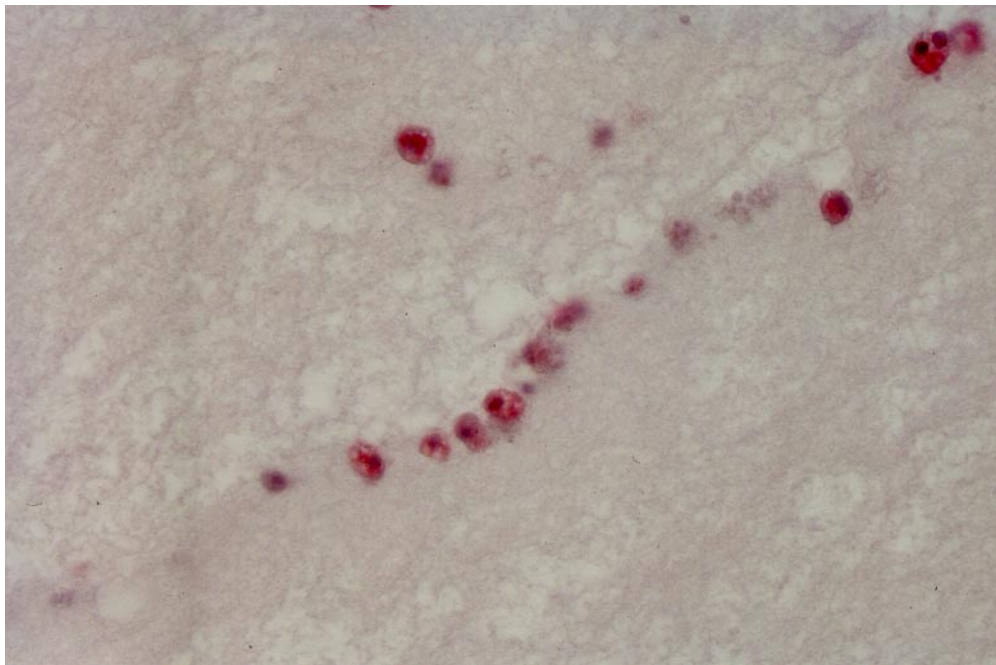
mehrschichtig angeordnete Knochenspangen. Es bestanden unregelmäßige Pigmentversprengungen.



**Foto 5: Übersicht: Zonales Granulom in der Nähe zu mehrschichtig angeordneten Knochenspangen (hier nicht gezeigt). (Vergrößerung 1 : 10)**



**Foto 6: Ausschnitt: Die granulomatöse Reaktion ist mit CD68 positiven Zellen durchsetzt (Vergrößerung 1 : 20).**



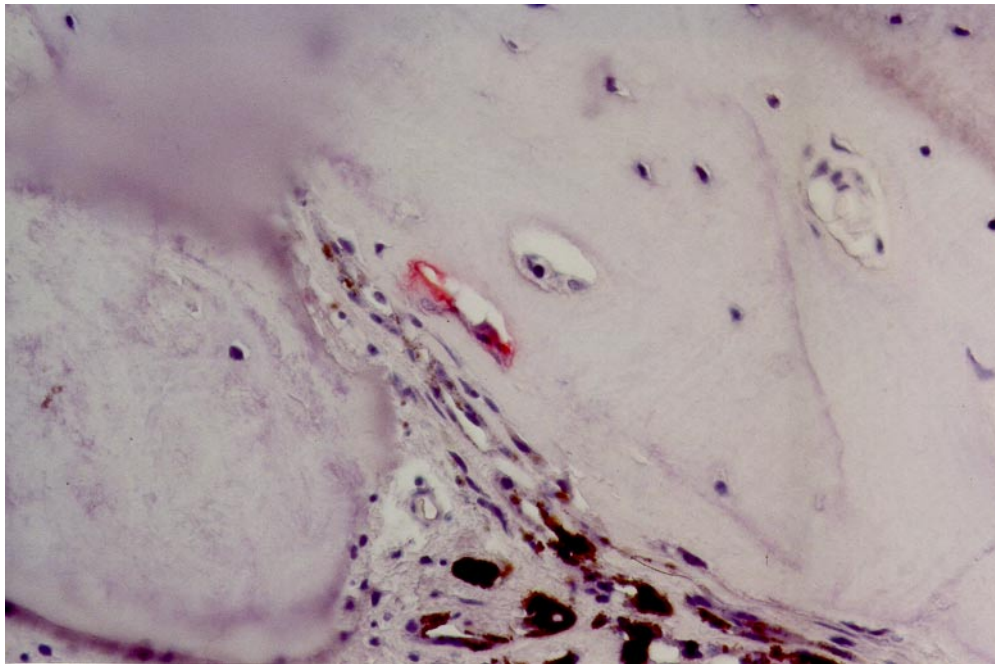
**Foto 7: Vergrößerung: Zwischen Linse und Amotio retinae findet sich ein Exsudat im Glaskörperaum, das Entzündungszellen und CD68 positive Monozyten zeigt.**



**Pat. Nr. 12588:**

Dieser 48jährige Patient entwickelte eine Phthisis bulbi nach mehreren elf Jahre zurückliegenden erfolglosen Amotio-Operationen.

Mikroskopisch war eine insgesamt deutlich verdickte Aderhaut zu erkennen, insbesondere in den vorderen Anteilen waren die Kapillaren dick cavernös aufgequollen. Die Netzhaut war von ihrer Unterlage vollständig windenblütenartig abgehoben, die normale Netzhautstruktur war völlig destruiert. Die Netzhaut war cystisch-wabig umgebaut und wies zahlreiche Cholesterinspalten und Knochenbildungsherde auf. Ausgedehnte weitere Knochenbildungsherde fanden sich auf der Aderhaut.

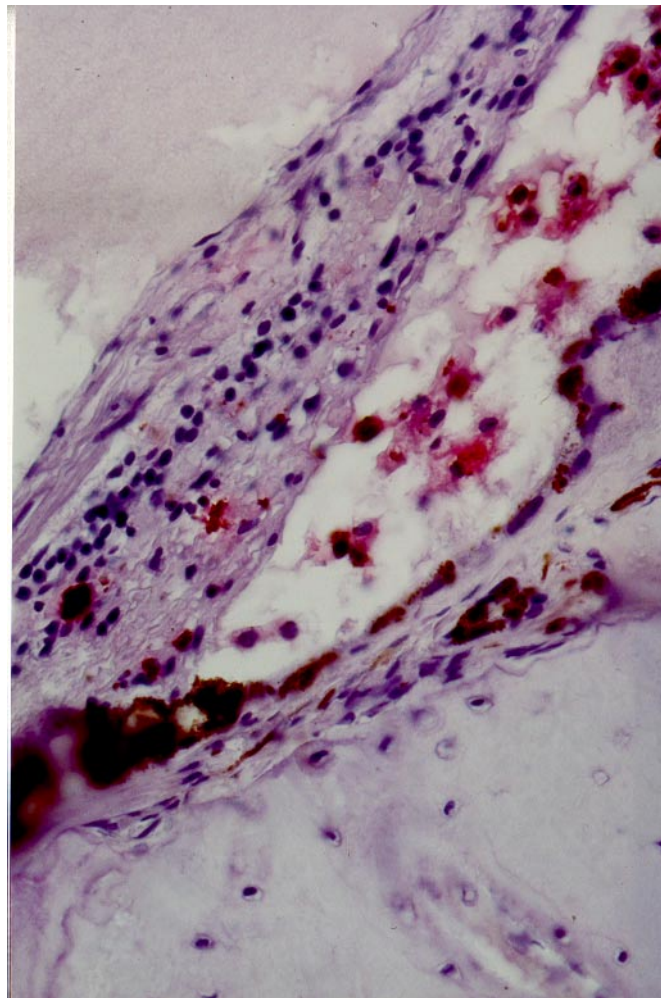


**Foto 8: Ausgedehnte Knochenbildungsherde mit Osteoblasten und CD68 positiven Zellen unterhalb des destruierten retinalen Pigmentepithels. (Vergrößerung 1 : 20)**

**Pat. Nr. 12730:**

Diesem 22 Jahre alten Patienten wurde das Auge wegen einer Phthisis bulbi entnommen, die sich nach einer 15 Jahre zurückliegenden perforierenden Verletzung entwickelte.

Beim mikroskopischen Befund waren zahlreiche sehr große Drusen unter dem subretinalen Pigmentepithel auffällig. Die Netzhaut war von ihrer Unterlage vollständig abgehoben und degeneriert mit Kalkeinlagerungen und Verknöcherungen. Subretinal fand sich ein PAS-positives Exsudat.

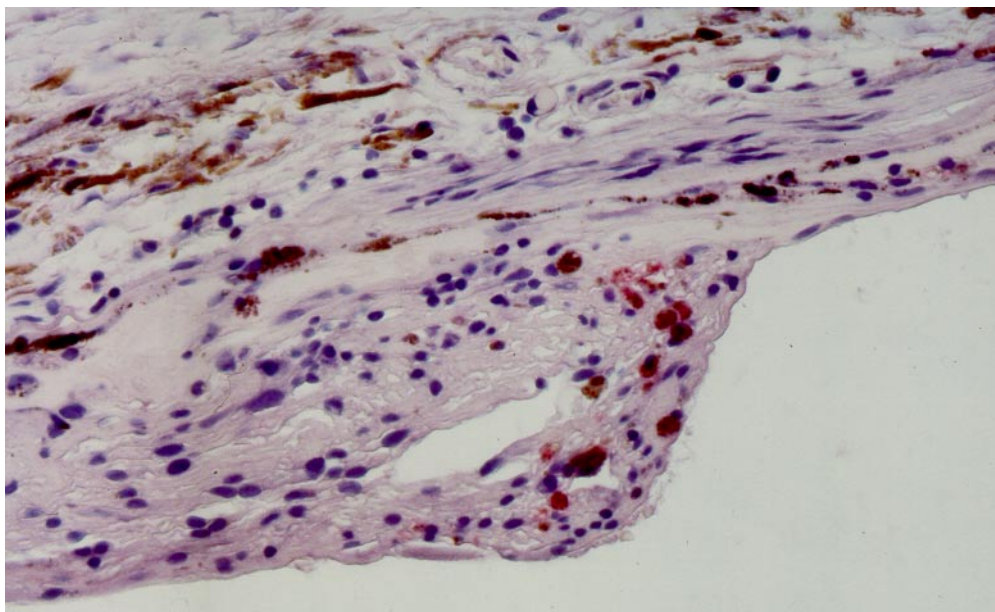


**Foto 9: Unter dem Glaskörperraum ist ein subretinales Exsudat mit teils intraretinal, teils im Exsudat vorhandenen CD68 positiven Zellen zu sehen. Diese Zellansammlung ist durch ein teilweise erhaltenes retinales Pigmentepithel von dem Knochenbildungsherd getrennt. (Vergrößerung 1 : 20)**

**Pat. Nr. 12793:**

Bei dieser 65jährigen Patientin kam es zu einer Phthisis bulbi nach dreimaliger operativer Versorgung einer Amotio retinae.

Bei der mikroskopischen Betrachtung zeigte sich eine etwas subluxierte Linse, die Rindenmassen waren z. T. verkalkt, z. T. verflüssigt. Im Bereich der hinteren Rinde waren stellenweise Erythrozyten erkennbar, aber auch Lympho- und Leukozyten sowie einige Riesenzellen, die auf dem Linsenkern lagen. Am Rande des Ciliarkörpers begann eine intrachoroidale Knochenstruktur. Die Retina war total abgehoben, weitgehend destruiert und kaum noch zu differenzieren. Praeretinal fand sich eine kräftige bindegewebige Proliferation mit älteren Bluteinlagerungen, intraskleral etwa am Äquator je ein Hohlraum mit Anschnitten von geflochtenem Fadenmaterial.

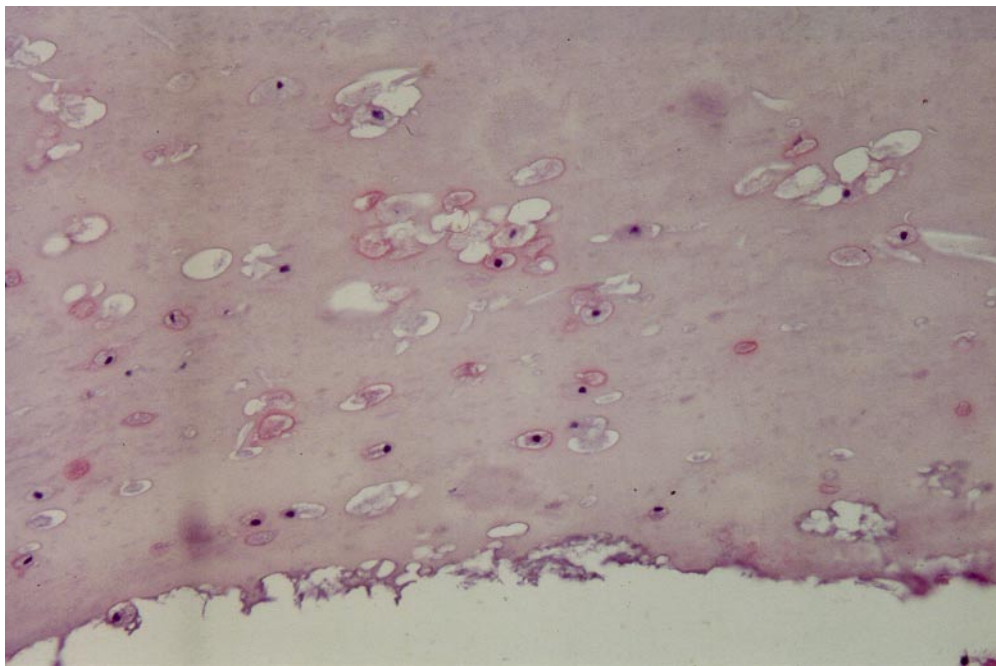


**Foto 10: In der destruierten, teils fibrovasculär umgewandelten Netzhaut finden sich einige CD68 positive Zellen im chronisch entzündlichen Infiltrat. Im retinalen Pigmentepithel und der Aderhaut sind keine CD68 positiven Zellen zu sehen. (Vergrößerung 1 : 20)**

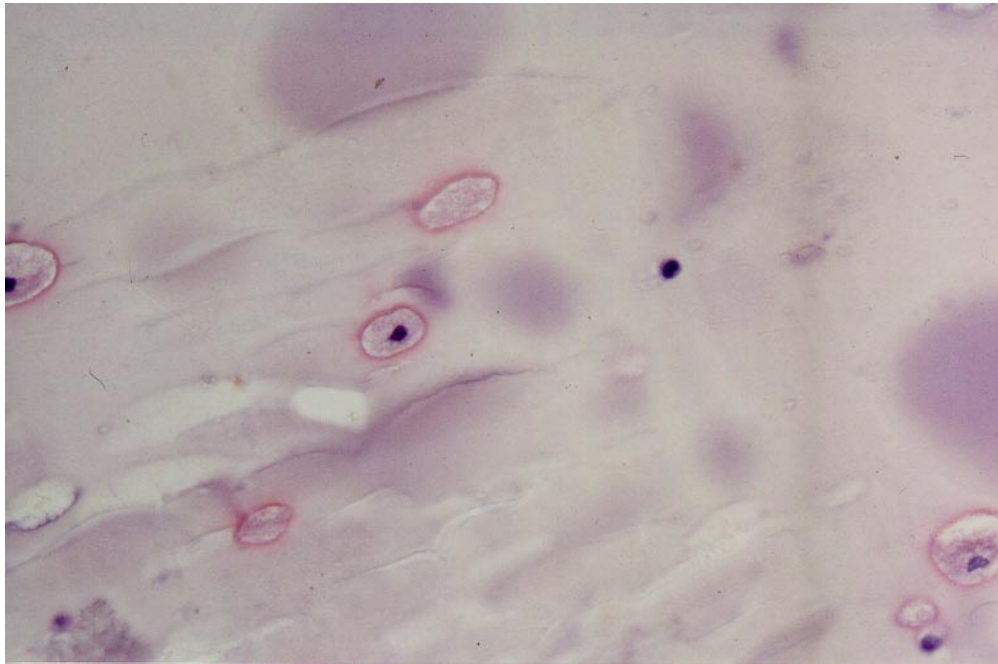
**Pat. Nr. 13894:**

Der 73 Jahre alte Patient hatte ein absolutes, schmerzhaftes Sekundärglaukom. Fünf Jahre vorher war es zu Netzhautblutungen gekommen, ein Jahr darauf zu einer Amotio retinae.

Mikroskopisch zeigte sich dementsprechend eine größtenteils abgehobene und desorganisierte Retina. Subretinal fand sich PAS-positives Exsudat mit Einblutungen, praeretinal fibrovasculäres Gewebe ebenfalls mit Einblutungen und deutlicher Fältelung der Membrana limitans interna. Am Papillenrand lag subretinal zusätzlich eine Bindegewebsformation, die z. T. Knochenstrukturen enthielt.



**Foto 11:Übersicht (Vergrößerung 1 : 20): Knochenformationen mit Osteoblasten und Bindegewebe, sowie CD68 positive Zellen (fragliche ?) Vorläufer der Osteoblasten (s. Vergrößerung).**

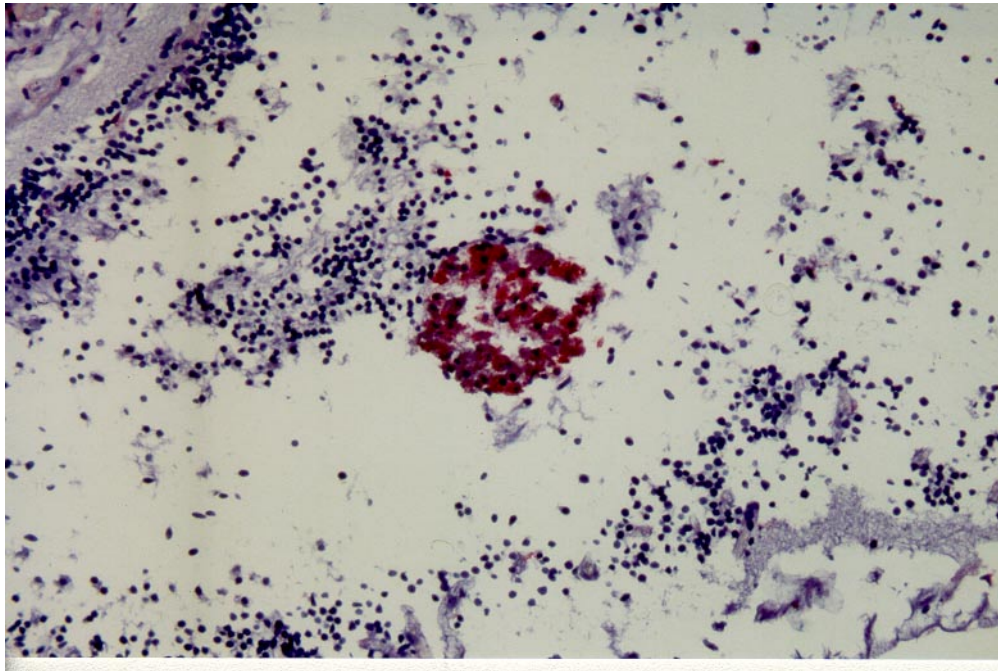


**Foto 12: (Vergrößerung 1: 40)**

**Pat. Nr. 16307:**

Bei diesem 56jährigen Patienten zeigte sich eine Phthisis bulbi bei Amotio nonsanata nach drei Amotio-Operationen.

Der mikroskopische Befund ließ im Bereich des Sphinkter pupillae fokale Verkalkungen erkennen. Zu beiden Seiten des Präparates zog von der Netzhaut ausgehend eine praeretinale Membran zur Irisrückfläche und bezog dort Reste einer dicken PAS-positiven Basalmembran ein (wohl Reste der Linsenkapsel). Auf der einen Seite entlang dieser Membran fand sich eine deutliche Knochenbälkchenbildung. Der Ciliarkörper war atrophisch, zu beiden Seiten waren deutliche rechteckige Cerclageimpressionen zu erkennen. Die Netzhaut war vollständig abgehoben mit hochgradigen regressiven Veränderungen und fokalen Verkalkungen. Die Netzhaut war nur auf einer Seite im Bereich der Cerclageimpression an der Bulbuswand adhaerent und zog sonst windenblütenförmig zur Papille.

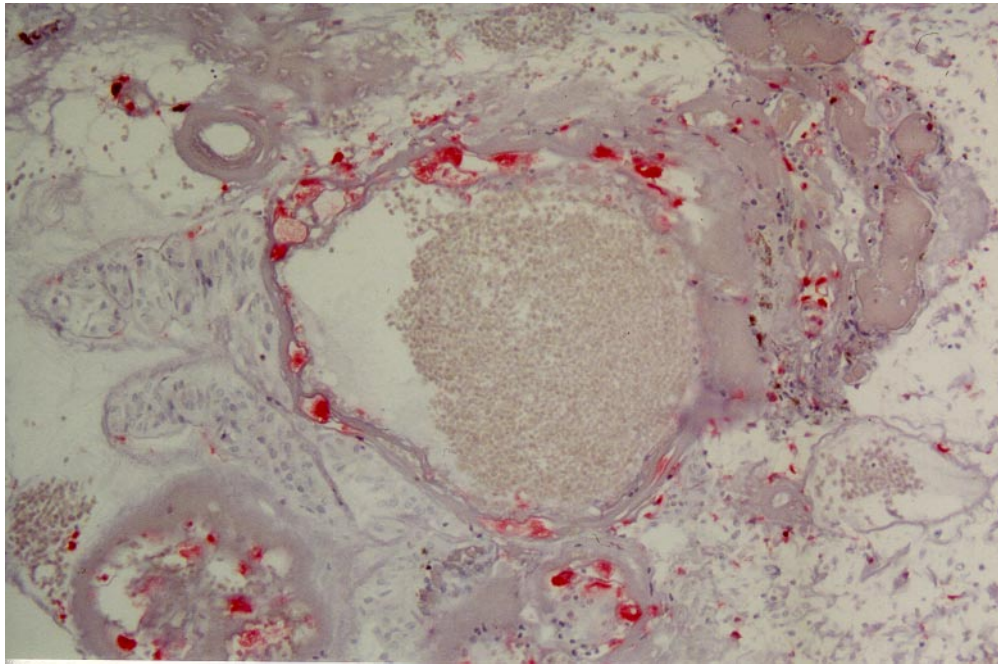


**Foto 13: Am Rande der ausgeprägten PAS-positiven Basalmembran (hier nicht gezeigt) lymphozytäres Infiltrat mit einem CD68 positiven Zellcluster. (Vergrößerung 1 : 20)**

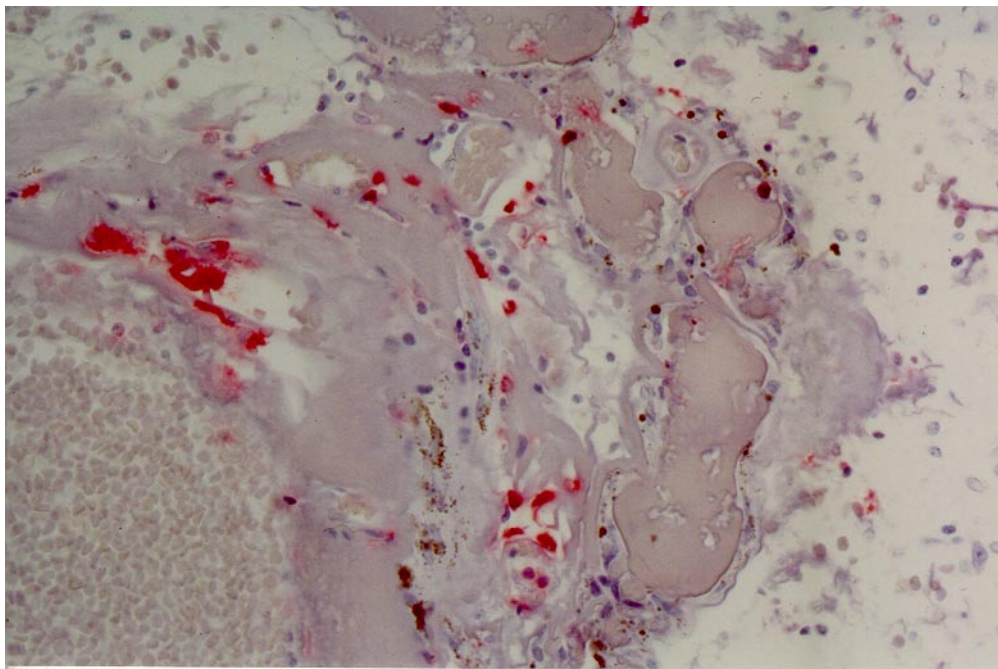
**Pat. Nr. 16124:**

Bei diesem 48 Jahre alten Patienten kam es vor 40 Jahren zu einer perforierenden Augenverletzung mit Amaurose. Aufgrund von Schmerzhaftigkeit und Rötung des Auges mußte es entfernt werden.

Die histologische Befundung zeigte eine totale Amotio retinae, wobei die Netzhaut hochgradig umgebaut und in ihrer Struktur von Ganglien und Nervenfasern nur noch in einzelnen Bruchstücken erkennbar war. Dazwischen eingelagert waren Kalk und große Blutgefäße. Am hinteren Pol fand sich im Bereich subretinal eine ausgeprägte Knochenbildung.



**Foto 14:Oben (Vergrößerung 1 : 20): In der Gefäßwand multiple CD68 positive Zellen, insbesondere dort wo eine beginnende oder ausgeprägte Knochenbildung (unten, Vergrößerung 1 : 40) zu erkennen ist.**



## **5 Diskussion**

### **5.1 Voraussetzungen**

#### **5.1.1 Knochengewebe**

Wie alle Stützgewebe geht das Knochengewebe aus dem embryonalen Bindegewebe, dem Mesenchym, hervor. Dieses entwickelt sich aus dem mittleren Keimblatt, dem Mesoderm, zwischen Ektoderm und Endoderm.

#### **5.1.2 Knochenbildung allgemein**

Grundsätzlich wird zwischen einer indirekten, chondralen und einer direkten, desmalen Ossifikation unterschieden. Die überwiegende Anzahl der Knochen wird knorpelig vorgebildet (chondrale Ossifikation) im Gegensatz zur desmalen Ossifikation, bei der durch Zellvermehrung und Vaskularisation im Mesenchym Ossifikationsinseln entstehen. Dabei transformieren sich Mesenchymzellen in Osteoblasten, welche das mukopolysaccharidhaltige Osteoid und eine Vorstufe der kollagenen Fasern, das Tropokollagen, bilden. Durch die Kalzifikation des Osteoids entsteht Faserknochen, der von kollagenen Fibrillenbündeln in verschiedenen Richtungen durchflochten ist. Die Osteoklasten, welche ebenfalls von den Mesenchymzellen abstammen, sind am anschließenden Umbau in funktionstüchtigen Lamellenknochen beteiligt. Die Osteoblasten werden nach Einmauerung in die Knochengrundsubstanz zu Osteozyten.

Die Knochen des Schädeldaches sowie die meisten Gesichtsknochen und die Clavicula werden auf diesem Wege gebildet. Auch die Knochenformationen im Auge sind auf desmalem Wege entstanden.



### 5.1.3 Knochenbildung im Auge

Bei der Knochenbildung im Auge handelt es sich um eine heterotope Ossifikation, denn es findet Knochenbildung an einem Ort statt, der weder zum Skelett gehört noch zur Knochenbildung bestimmt ist. Rohrbach erklärt die Verknöcherung als frustranen Versuch des Auges, durch interne Schienung einer Phthisis entgegenzuwirken. (28)

Der im Auge gefundene Knochen ist sekundär auf desmalem Wege, d. h. aus einem höchstwahrscheinlich metaplastischen Bindegewebe entstanden und ist von funktionell minderwertiger Qualität, erkennbar an der relativ geringen Osteozytendichte und den spärlichen osteozytären Fortsätzen in der Knochengrundsubstanz, was auf einen geringen Nährstoffaustausch im Knochen selbst schließen läßt. Die vergleichsweise geringe Osteoblastendichte erklärt den langsamen Knochenaufbau. Da der intraokulare Knochen keinen funktionellen Belastungen ausgesetzt ist, sind Knochenum- oder -abbauvorgänge überflüssig, weshalb auch nur wenige oder keine Osteoklasten erkennbar sind.(28) Zudem fehlt intraokularer Knorpel als Vorstufe des Knochens.(33) Beim Kaninchen hingegen ist eine enchondrale Ossifikation nicht auszuschließen, da Knorpel experimentell gefunden werden kann. (17) (Vergl. hierzu „Experimentell erzeugte Knochenbildung im Auge“, S. 51)

Duke-Elder schrieb in den 60er Jahren, daß Calcifikation in degenerativem Gewebe vorkomme, das Zugang zu Körperflüssigkeiten habe, während Knochenbildung immer auf eine adäquate Blutzufuhr angewiesen sei, da die Osteoblasten aktiv werden müßten. Der Ossifikation soll angeblich eine Calcifikation notwendigerweise vorausgehen. (7, 8) Ossifikation und Calcifikation sind jedoch keine Synonyme, denn Calcifikation bedeutet lediglich die Anwesenheit von Calciumsalzen in abnormem Gewebe. Bei der Osteogenese

produzieren die Osteoblasten eine organisierte Matrix aus Collagen und Mucopolysacchariden, das Osteoid. In das Osteoid werden Calciumsalze eingelagert, so daß Knochen entsteht. (16)

Die entscheidenden Veränderungen finden sich alle im Bereich des hinteren Augenabschnittes. Schnaudigel erkannte in seiner Studie bei allen Augen die typischen Merkmale der heterotopen Ossifikation mit Präosteoblasten, Osteoblasten und Osteozyten, stellenweise sogar Markräume mit erythropoetischem Gewebe und Fettzellen, Präerythrozyten und Erythrozyten. (33)

Ein blutbildendes Knochenmark findet sich deutlich seltener als Fettmark. Äquivalente zu den Haver'schen und den Volkmann'schen Kanälen sind nur selten in der Literatur beschrieben worden. (8) Im Patientengut der Hamburger Universitätsklinik befindet sich jedoch ein Fall, bei dem sich Haver'sche Kanäle mikroskopisch erkennen lassen. Bei diesem Patienten wurde der Verdacht auf Hämatopoese im histologischen Befundbogen geäußert. (Vergl. hierzu die Fallbeschreibung auf S. 71)

Monselise entdeckte, daß kompakter Knochen häufiger posttraumatisch, spongiöser Knochen dagegen öfter nach Entzündungen nachweisbar ist.(21) Auch Schnaudigel beschrieb unterschiedliche Ausprägungen der Ossifikation, denn bei seinen Untersuchungen lag meist kompakter Knochen mit der typischen Struktur der Knochenlamellen vor, manchmal jedoch war die Knochensubstanz locker und relativ ungeordnet.(33)

Rohrbach dagegen erwähnte schlanke, eher spongiöse als kompakte Knochenbälkchen. (28)

#### **5.1.4 Experimentell erzeugte Knochenbildung im Auge**

Durch Einbringen von Periost, Hautstückchen, Schleimhaut, Gelenkkapsel, Muskel oder sonstige Gewebe, sowie durch Stichverletzungen und Einspritzen ätzender Flüssigkeiten in das Augenninnere konnten Knochenbildungen in Tierversuchen induziert werden. (Wessely, 1915; von Szily, 1924; Moro 1948) Imai entdeckte Knochenbildung schon einen Monat nach intravitrealer Injektion von Ameisensäure in Kaninchenaugen. Die Ameisensäure führte stets zu einer intraokularen Entzündung und in aller Regel zu einer Phthisis bulbi. (17)

Entscheidend für die Osteogenese ist aber letztendlich nur, daß es zu chronischen, intraokularen Umbauvorgängen kommt.

#### **5.1.5 Andere Ursachen für Knochenbildung**

Knochen kann auch in Verbindung mit Aderhauthämangiomen (36), Aderhautmelanomen (11, 15), Mikrophthalmus mit oder ohne Zysten und Buphthalmus gefunden werden (8), außerdem beim persistierenden hyperplastischen primären Glaskörper (27) und beim Norrie-Syndrom (34), wobei die Bulbi in sämtlichen Fällen chronische Desorganisationserscheinungen aufweisen und meist phthisisch sind.

Im Patientengut der Universitätsklinik Eppendorf findet sich unter der Nr. 11166 der Fall eines 7jährigen, an Morbus Norrie erkrankten Jungen. Der makroskopische Befund beschrieb einen festen linken Bulbus der Maße 16 x 20 x 17 mm, Hornhaut 12,5 x 10 mm, der Opticus war direkt abgetrennt. Die Durchleuchtbarkeit war vollkommen aufgehoben. Die Hornhaut war grau-weiß durchgetrübt. Nach der horizontalen Eröffnung stellte sich die Hornhaut verdickt dar, die Vorderkammer war nicht zu beurteilen. Die Linse war weiß-gelblich

durchgetrübt. Das Bulbusinnere wurde ebenfalls von weiß-gelblichem Material ausgefüllt, aber die Bulbuswand war massiv verbreitert. Das mittlere Segment wurde eingebettet.

Der mikroskopische Befund zeigte ein intaktes Hornhautepithel und einen kräftigen Pannus, die Bowman'sche Membran mit Defekten und Verkalkungen, das Hornhautstroma sehr unregelmäßig, vereinzelte Gefäßanschnitte und die gefältelte Descemet'sche Membran. Die Vorderkammer war bis auf einen kleinen Rest durch eine vordere Irisanlagerung und eine Bindegewebsauflagerung aufgehoben. Der kleine Rest war von Endothel und einer Pseudodescemet ausgekleidet. Die atrophische Iris war mit einer Bindegewebsplatte verbunden, die wiederum mit der Linse Verbindung hatte. Die Linse war verflüssigt und besaß Verkalkungen. Eine kräftige Amotio choroideae war erkennbar. Das retinale Pigmentepithel war weitgehend defekt, in seiner Höhe lagen Knochenspangen. Die Netzhaut war total abgehoben, zusammengeknäuelte und weitgehend destruiert. Intraretinal fanden sich Verkalkungen und z. T. PAS-positives Exsudat, präretinal Bindegewebsplatten.

### **5.1.6 Makrophagen**

Makrophagen besiedeln fast alle Gewebe und Organe des menschlichen Körpers und üben eine entscheidende Funktion bei der Abwehr von intrazellulären Mikroorganismen aus. Sie präsentieren deren Antigene an T-Lymphozyten und werden dann durch Zytokine der T-Zelle zur intrazellulären Vernichtung der Keime befähigt. Außerdem sind sie durch ihre Fähigkeit zur Phagozytose Teil des unspezifischen Abwehrsystems. Ihre Funktionen schließen ferner die Ausschüttung von Enzymen sowie antitumoröse Aktivität ein. Außerdem sind sie zu chemotaktischen Bewegungen fähig. Aufgrund ihrer funktionellen und morphologischen Eigenschaften werden die Zellen des Monozyten/Makrophagensystems in mindestens zwei Hauptkategorien unterteilt: in Phagozyten und akzessorische Zellen.

Die Phagozyten enthalten große Mengen an lysosomalen Enzymen und besitzen die Eigenschaft, fremdes und opsoniertes (d. h. mit Immunglobulinen und/ oder Komplement beladenes) Material, sowie nekrotische und apoptotische Zellen zu phagozytieren und zu verdauen. Die Mehrheit der Makrophagen geht aus den im Blut zirkulierenden Monozyten hervor, wenn diese aus dem Gefäßsystem auswandern. Die Monozyten wiederum entwickeln sich im Knochenmark aus Monoblasten über Promonozyten. Ein kleiner Teil der Makrophagen kann sich ortsständig rekrutieren. Dagegen können Phagozyten frei beweglich wie Monozyten oder sesshaft wie die Kupffer'schen Sternzellen in der Leber sein. Zu den Makrophagen gehören auch die Fremdkörperriesenzellen, die Epitheloidzellen ( auch epitheloidzellige Histiocyten genannt) und eine mehrkernige Variante, die Langerhans'schen Riesenzellen. Die verschiedenen Funktionsformen unterscheiden sich in der Größe: während die Monozyten nur 12 – 15  $\mu\text{m}$  groß sind, können die einkernigen Makrophagen eine Größe von 25 – 50  $\mu\text{m}$  erreichen. Dennoch hat sich die rein morphologische Identifikation der Zellen der Monozyten-Makrophagenreihe als vielfach schwierig und wenig verlässlich erwiesen. Dank der monoklonalen Antikörpertechnologie können diese Zellen aber immunozytochemisch durch den Nachweis von Antigenen, die für Monozyten und Makrophagen charakteristisch sind, identifiziert werden.

Zu den akzessorischen Zellen gehören die folliculären dendritischen Zellen, die interdigitierenden Retikulumzellen und die Langerhans'schen Zellen. Die Entwicklung dieser Zellen ist noch unklar, es gibt aber Hinweise, daß die interdigitierenden Retikulumzellen und die Langerhans'schen Zellen im Knochenmark entstehen und einige Entwicklungsschritte mit der Monozytopoese gemein haben. Da die akzessorischen Zellen nur eine geringe Menge an lysosomalen Enzymen enthalten, entwickeln sie keine oder nur eine geringe Phagozytose-Aktivität. Die folliculären dendritischen Zellen präsentieren Antigene in unveränderter Form

und regeln damit die Vermehrung, Selektion und Differenzierung von B-Zellen in Keimzentren. Die interdigitierenden Retikulumzellen und die Langerhans'schen Zellen wiederum exprimieren MHC Klasse II-Antigene in hoher Konzentration und spielen damit eine wichtige Rolle bei der Antigenpräsentation für T-Zellen.

### **5.1.7 CD 68**

Das Immunsystem umfaßt verschiedene Organe und eine Vielzahl von zellulären Elementen. Alle Zellen des Immunsystems zeigen auf ihrer Oberfläche charakteristische Muster von Oberflächenmolekülen. Die Moleküle werden nach ihrer Reaktivität mit monoklonalen Antikörpern in cluster of differentiation (CD) eingeteilt und fortlaufend numeriert.

Antikörper der CD-Gruppen 11, 14 und 68 sowie Antikörper gegen Lysozym, das M 130-Antigen und gegen die Antiproteasen Alpha-1-Antitrypsin und Alpha-1- Antichymotrypsin gelten als Monozyten-Makrophagen-Marker.

Die verlässlichsten Makrophagenantikörper sind solche, die eine bestimmte Subpopulation des CD68 Moleküls erkennen. (19) Das CD68-Antigen besitzt ein Molekulargewicht von 100 000 und gehört zur Familie der sauren, hochglykolisierten lysosomalen Glykoproteine, welche die Lamp1- und Lamp2-Moleküle beinhalten. (13) CD68 kommt in zytoplasmatischen Granula von Monozyten, Makrophagen, neutrophilen und basophilen Granulozyten sowie in einigen großen (aktivierten) Lymphozyten vor. (26, 29) Gelegentlich ist es auch im Zytoplasma nicht-hämatopoetischer Zellen anzutreffen. Die Funktion des Antigens ist noch unbekannt.

Das CD68-Molekül ist hauptsächlich auf intrazelluläre lysosomale Strukturen beschränkt und wird von den monoklonalen Antikörpern EBM 11, Y-2/131, Y-1/82a, Ki-M7, Ki-M6 und

KP1 erkannt. (20) Es wird angenommen, daß das CD68-Antigen zur Lamp/Igp-Familie der lysosomalen/Plasmamembranen befördernden Proteine gehört, die eine Rolle bei der Endocytose bzw. beim Lysozymverkehr spielen.

Die beiden CD68-Antikörper KP1 und PG-M1 der Firma DAKO besitzen die wichtige Eigenschaft, formalinresistente Epitope des CD68-Antigens erkennen zu können, wobei die Besonderheit des PG-M1-Antikörpers in einer auf die Makrophagen beschränkten Reaktivität liegt. (10) Außerdem ist dieses Epitop sehr fixierungsunempfindlich und bleibt darum auch nach unterschiedlichster Fixierung gut nachweisbar. Der Antikörper markiert Makrophagen in allen Körpergeweben, z. B. Lungenmakrophagen, Makrophagen der Sekunärfollikel, Kupffer'sche Sternzellen, Osteoklasten etc. (25)

PG-M1 färbt kräftig Knochenmarkmakrophagen, die typische spinnenförmige Ausläufer zeigen, und ebenso Osteoklasten aus Knochenmarkbiopsien. Dagegen werden Granulozyten und myeloische Vorläuferzellen nicht angefärbt.

### **5.1.8 Nachweis des Knochens**

Die klinische Untersuchung vermag lediglich den Verdacht auf intraokulare Verknöcherung zu erheben, denn auch röntgenologisch läßt sich wegen des geringen Befundes und begrenzter Auflösung nicht immer eine Verschattung darstellen, und intraokulare Verknöcherungen und Verkalkungen lassen sich gar nicht voneinander differenzieren.

Außerdem beeinträchtigt eine Phthisis bulbi naturgemäß die differentialdiagnostischen Möglichkeiten der Echographie, Computertomographie und Kernspintomographie, so daß letztlich nur die histologische Untersuchung Aufschluß geben kann. (15)

## 5.2 Patientenzahl

In der Zeit von 1968 bis 1997 sind im histologischen Labor der Universitäts-Augenklinik Eppendorf 3850 enukleierte Augen befundet worden. In 5.3 % der Fälle, nämlich bei 205 Bulbi, lautete die Diagnose „intraokulare Knochenbildung“. Fledelius sprach von 3 - 4 % intraokularer Ossifikation bei seiner Untersuchung von 155 Bulbi, die ebenfalls einen Zeitraum von 30 Jahren berücksichtigte. Finkelstein entdeckte bei der Durchsicht von 2486 Augen bei 119 Knochenformationen, dies entsprach 4.8 %. Schnaudigel fand unter 423 enukleierten Bulbi in 30 Fällen (7 %) Ossifikationen. In der Untersuchung von Monselise et al. wurde hingegen bei 112 Augen in 17.8 % der Fälle (20 Bulbi) intraokularer Knochen gefunden. Rohrbach sprach sogar von 41 %. Er untersuchte 29 Augen, bei 12 fand er Knochen. (11, 21, 28, 33)

## 5.3 Geschlechtsverteilung

Von den 205 Patienten waren 122 (59.51 %) männlich und 83 (40.49 %) weiblich.

Auch die anderen Autoren gaben eine leichte Bevorzugung des männlichen Geschlechts an, zogen aber den Schluß, daß Männer durch ihren Beruf und ihr Freizeitverhalten größeren Verletzungsgefahren ausgesetzt wären.

Wurden die Fälle, die durch Verletzungen entstanden sind, nicht berücksichtigt, so zeigte sich jedoch, daß die Knochenbildung keine Prädilektion für ein Geschlecht hatte. ( $\chi^2 = 0,49$ ;  $p < 0,1$ )



#### **5.4 Visus**

Der Visus des später enukleierten Auges beschränkte sich bei 3.9 % der Patienten auf Lichtwahrnehmung mit defekter oder intakter Projektion, bei 62 % lag eine völlige Amaurose vor, in 34 % der Fälle wurden keine Angaben gemacht.

Rohrbach führte in seiner Untersuchung an, daß 21 % noch Lichtscheinwahrnehmungen bei defekter Projektion besaßen, jedoch waren 79 % der Augen amaurotisch.(28)

#### **5.5 Verhältnis rechtes / linkes Auge**

Es zeigte sich, daß das rechte Auge ( 107 = 52.19 % ) geringfügig, aber nicht signifikant häufiger als das linke Auge (96 = 46.82 %) betroffen war.

Wurde anschließend nur nach den Fällen aufgeschlüsselt, die aufgrund von Verletzungen zur Enukleation geführt hatten, so ergab sich eine interessante Auffälligkeit: das rechte Auge war bei 69 Patienten betroffen, das linke 51 mal. Klien gab hierzu in einer Dissertationsarbeit als Erklärung, daß in der Bevölkerung Rechtshänder in der überwiegenden Anzahl seien, die bei manuellen Tätigkeiten das rechte Auge parallel zur Körperachse gewandt hielten und es somit möglichen Verletzungen eher aussetzten.(18)

#### **5.6 Erstmanifestation**

Das durchschnittliche Alter zu Krankheitsbeginn lag bei 24.21 Jahren.

Fledelius beobachtete, daß die Initialerkrankung mehr als doppelt so häufig in den ersten 10 Lebensjahren auftrat. (12) Dagegen war bei den Patienten der Universitätsklinik Eppendorf

die Gruppe der Patienten, bei denen es bis zum 20. Lebensjahr zur Ersterkrankung kam, etwa so groß wie die Gruppe, bei der sich erst später Symptome zeigten.

### **5.7 Zeitintervall der Erstmanifestation bis zur E nukleation:**

Der Zeitraum zwischen dem Auftreten der ersten Zeichen der ätiologisch angenommenen Grundkrankheit ( in einem durchschnittlichen Alter von 24.21 Jahren) und der Entnahme des Auges betrug bei 64.4 % der Fälle höchstens 40 Jahre, im Durchschnitt 24.95 Jahre.

Hager und Ebel gingen ebenfalls von einem durchschnittlichen Zeitraum von 25 – 30 Jahren aus. Der kürzeste Zeitraum lag bei 1½ Jahren (ein 7jähriger Junge), der längste bei 73 Jahren.(14) Duke-Elder beschrieb einen Fall, bei dem 10 Wochen nach einer Verletzung Knochen gefunden wurde, schrieb aber auch, daß normalerweise mindestens 10 – 12 Jahre vergehen, ehe es zur Ausbildung von Knochen kommt.(8) Finkelstein erwähnte sogar Zeiträume zwischen zwei Wochen und 78 Jahren, wobei er von sieben Fällen schrieb, bei denen nach weniger als zwei Jahren Ossifikationen gefunden wurden.(11) Wie schnell sich Knochen bilden kann, zeigte er anhand eines Beispiels von einem 2jährigem Kind, bei dem bereits 10 Monate nach einer perforierenden Verletzung der cornea bei der histologischen Untersuchung des enukleierten Auges Knochenbildungen entdeckt wurden. Von seinen 119 Fällen wurden bei dreien innerhalb von weniger als zwei Monaten nach der perforierenden Verletzung die E nukleationen durchgeführt und Knochen gefunden. Durchschnittlich vergingen bei seinem Patientengut 22 Jahre. Ackermann entdeckte bei Fällen von myositis ossificans Knochenformationen innerhalb von 3 – 4 Wochen.(1)

Rohrbach wies darauf hin, daß die Augen in seinem Untersuchungsgut, die schwere Schädigungen um mehr als zehn Jahre überlebten, zu 100 % intraokularen Knochen

aufwiesen, was in Einzelfällen von gutachterlicher Bedeutung sein könne. Außerdem entdeckte er, daß die Augen mit Knochenbildung die Schädigung mit durchschnittlich 18.8 Jahren erheblich länger überlebt hatten als die Bulbi ohne Ossifikation mit durchschnittlich 1.2 Jahren.(28)

## **5.8 Hauptdiagnose**

Die Hauptdiagnose wurde dem Anamnesebogen oder, falls dieser nicht vorhanden war, dem Auftragsbogen entnommen. In den Fällen, in denen keine der beiden Unterlagen vorhanden war, wurden die Hauptdiagnosen durch den mikro- und makroskopischen Befund gestellt.

Bei den meisten Augen mit Verknöcherungen wurde eine Verletzung (58.5 % ) in der Anamnese angegeben, wobei es sich sowohl um stumpfe Verletzungen (Contusio bulbi; 13.17 %) als auch um penetrierende Verletzungen ( 41.46 %) mit oder ohne Fremdkörper bis hin zur Bulbusruptur (0.49 %) handeln konnte.

An erster Stelle der Grunderkrankungen, die zur intraokularen Knochenbildung führten, steht auch in der Literatur das Trauma in 32 – 63 % der Fälle. ( Fledelius 32 %, Hager und Ebel 39 %, Monselise 40 %, Schnaudigel 60 %, Finkelstein und Boniuk 63 %.) (11, 12, 14, 21, 33)

Monselise behauptete 1985, daß Traumata in der Gruppe der unter 50jährigen die Hauptursache für Verknöcherungen wären, während in der Gruppe der älteren Patienten Entzündungen an vorderster Stelle stehen. (21) Das war bei diesem Patientengut so nicht nachvollziehbar. Der Anteil der Entzündungen mit insgesamt 6.8 % war in diesen beiden Gruppen gleich, während der Anteil der Verletzungen mit 58.5 % fast 9 mal so hoch war. Die

Männer in beiden Alterskategorien erlitten jeweils doppelt so häufig eine Augenverletzung wie die Frauen.

Schnaudigel forderte, daß zu den Verletzungen auch intraokulare chirurgische Eingriffe gezählt werden sollten. (33) Etwa die Hälfte aller enukleierten Augen wies Spuren mechanischer Traumen oder operativer Eingriffe auf, wie Naumann und Portwich 1976 feststellten.(23) Am häufigsten wurden bei diesem Patientengut Amotio-Operationen durchgeführt ( 39.39 %), gefolgt von Versorgungen der Wunden nach Trauma (25.75 %) und Katarakt-Operationen (18.18 %), wobei 50.2 % der Kataraktoperationen nicht als alleinige Operation gesehen werden durften, da bei diesen Patienten noch zusätzlich Amotio- oder Glaukomoperationen durchgeführt wurden. Glaukome wurden in 13.63 % der Fälle operiert.

Eine primäre Amotio retinae stellte zwar nur bei 30 Patienten (14.63 %) die Hauptdiagnose dar, erfolgte aber bei 81 Patienten (39.51 %) nach einer Verletzung. Bei insgesamt 96 Patienten (46.83 %) kam es zu folgendem typischen Krankheitsverlauf: Amotio retinae -> multiple erfolglose Amotio-Operationen -> proliferative Vitreoretinopathie -> Atrophia bulbi -> schmerzhafte Phthisis bulbi -> Enucleation.

Wurden allerdings alle Netzhautablösungen des gesamten Patientengutes berücksichtigt - unabhängig davon, ob ein Trauma geschah - so zeigte sich histologisch, daß 167 Augen (81.46 %) davon betroffen waren.

Die Ursache für die meisten Augen mit Ossifikationen ließ sich wahrscheinlich auf Trauma zurückführen. Bei Augen mit Verletzungen in der Vorgeschichte waren häufig eine Amotio retinae und manchmal auch eine Retinopathia proliferans feststellbar, beides waren Veränderungen der Netzhaut, die in unmittelbarem Zusammenhang mit der Verknöcherung zu stehen schienen. Die Verknöcherung ließ sich hauptsächlich im Bereich der Retina

nachweisen, wie auch schon andere Autoren berichteten. Rohrbach entdeckte, daß für die Ossifikation eine Alteration des retinalen Pigmentepithels Voraussetzung ist und hierbei nicht die auslösende Noxe, sondern vielmehr die Tatsache, daß es zu einer chronischen Amotio retinae gekommen ist, bedeutsam ist. (28)

14 Patienten litten als weitere mögliche Hauptdiagnose an Entzündungen (6.8 %). Rohrbach bemerkte, daß man weder bei primären noch bei sekundären Verknöcherungen eine nennenswerte entzündliche Begleitreaktion findet und daher der intraokulare Knochen nicht als Antigen fungiert. Deshalb vermutete er, daß intraokulare Entzündungen als knochenbildender Reiz zu werten sind. (28)

Der Anteil der Patienten, die eine congenitale Erkrankung oder ein Primärglaukom hatten, war mit jeweils 12 Patienten gleich (5.85 %). Zwei alte Männer waren von einem Zentralvenenverschluß betroffen (0.98 %).

## **5.9 Phthisis bulbi**

Der klinische Folgezustand all dieser Krankheitsbilder kann das Hypotoniesyndrom mit Phthisis bulbi sein. In solchen Augen findet sich dann histologisch eine völlige Desorganisation der intraokularen Strukturen neben Proliferation des retinalen Pigmentepithels und überschießend produzierter Basalmembrananteile, die verkalkt sind und eine intraokulare Knochenbildung induzieren. Oft sind große Anteile des Augenninneren mit einer massiven Gliose ausgefüllt.(22)

Bei 128 Patienten (62.43 %) wurde eine Phthisis bulbi festgestellt, bei 31 Patienten eine Atrophia bulbi ( 15.12 % ), so daß insgesamt 159 Augen phthitisch waren.

Einen Buphthalmus hatten hingegen nur zwei Patienten und bei einem weiteren fand sich ein congenitaler Mikrophthalmus.

Naumann wies darauf hin, daß im klinischen Sprachgebrauch schon bei einem verkleinert erscheinenden Bulbus von einer Phthisis bulbi gesprochen werde, selbst wenn intraokulares Gewebe durchaus noch erkennbar sei.

Er unterschied zwischen Atrophia bulbi mit und ohne Schrumpfung und Atrophia bulbi mit Desorganisation. Bei der Atrophia bulbi ohne Schrumpfung, die sich oft nach länger bestehenden Glaukomen entwickelt, sind die intraokularen Strukturen histologisch noch gut zu identifizieren, während bei der Atrophia bulbi mit Schrumpfung die Strukturen zwar noch erkennbar, aber atrophisch sind. Der Durchmesser des Auges ist verkleinert, die Kornea ist narbig verzogen und, ebenso wie die Vorderkammer, abgeflacht. Die intraokulare Tension ist erheblich erniedrigt, außerdem besteht eine Katarakt. Bei der Atrophia bulbi mit Desorganisation, der Phthisis bulbi, sind die Augenstrukturen so desorganisiert und größtenteils durch Narbengewebe ersetzt, daß sie oftmals nicht mehr identifizierbar sind. Der Augendurchmesser liegt meist unter 16 -18 mm. In diesen phthitischen Augen läßt sich auch Knochen finden. (22)

Intraokulare Knochenbildung beschränkte sich aber in dieser Untersuchung nicht auf phthitische Augen, denn nur 77.56 % der enukleierten Bulbi waren phthitisch.

## 5.10 Möglicher Mechanismus der Knochenbildung

Durch eine Entzündung kommt es immer zu einer pH-Wertverschiebung in den sauren Bereich und damit, abhängig von der Wirkung der alkalischen Phosphatase der verschiedenen Augenabschnitte, zu einer Änderung der Phosphationenkonzentration. Das chorioidale Gefäßbindegewebe befindet sich infolge der chronischen Entzündung in einem proliferativen Reizzustand, der die Voraussetzungen für die Ausdifferenzierung der Osteoblasten schafft. Die Grundlage dieses Prozesses wird durch die Metaplasiebereitschaft des Bindegewebes gegeben. Bei der intraokularen Knochenbildung kommen sowohl die direkte als auch die indirekte Metaplasie in Betracht. Der chronische Entzündungsreiz bewirkt zwangsläufig eine Änderung des Grundsubstanzstoffwechsels, die unter bestimmten Bedingungen zur Polymerisation von Osteomukoiden führt und damit die Osteoidbildung bzw. die Osteogenese in Gang bringt und vollendet. Dabei ist die alkalische Phosphatase maßgeblich beteiligt. Die Konzentration der alkalischen Phosphatase wiederum ist in der Chorioidea besonders hoch. Hager und Ebel folgerten daraus, daß hierdurch die Aderhautverknöcherung erklärbar sei.

(14)

Metaplasie ist im Auge nichts ungewöhnliches, z. B. wird die retrokorneale Membran auf das retrokorneale Endothel zurückgeführt. (32) Auch intraokularer Knochen muß als fremdes Gewebe durch Metaplasie eines Bindegewebes entstehen, welches nicht ortsständig ist und deshalb ebenfalls metaplastisch entstanden sein muß. Dafür bieten sich neben dem retinalen Pigmentepithel noch intraokulare Fibroblasten, intraokulare Gefäßendothelzellen, intraokulare Gliazellen, sowie eingewanderte, extraokulare Osteoblasten an. Das retinale Pigmentepithel kommt jedoch am ehesten in Frage, da diese Epithelzellen amöboid beweglich sind, oder zumindest durch intraokulare Verletzungen bzw. Umbauvorgänge verschleppt worden sein können. Es ist aber z. Zt. noch immer nicht beurteilbar, ob sich die Zellen des retinalen

Pigmentepithels selbst in Fibroblasten und später Osteoblasten transformieren, oder ob sie andere Zellen zur Osteoblastenumwandlung induzieren. Selbst die Möglichkeit, daß sich sekundärer Knochen in der Linse, in der (abgehobenen) Netzhaut, im Glaskörperraum und sogar in der Hornhaut bilden kann, schließt deshalb noch nicht die Beteiligung des retinalen Pigmentepithels aus.(28)

Rohrbach hat sechs Indizien für die Beteiligung des retinalen Pigmentepithels (RPE) an der Knochenbildung gefunden:

1. Sekundäre Ossifikationen hauptsächlich in der Pigmentepithelebene, also zwischen (degenerierter) Choroidea und (degenerierter) Retina.
2. Pigmenepithelreste und –proliferationen in unmittelbarer Nähe sekundären intraokularen Knochens.
3. Pigmentepithelproliferationen über primären Aderhautosteomen.
4. Keine primären Aderhautosteome in Iris und Ziliarkörper, also außerhalb des RPE-Einflusses.
5. Verknöcherung von Aderhauthämangiomen von innen, d. h. vom RPE-Bereich, nach außen.
6. Allgemeine Reaktionsfreudigkeit des RPE.

Theoretisch kann es in allen Organen unter pathologischen Bedingungen zur Knochenbildung kommen, wenn der pH-Wert des Gewebes entzündungsbedingt absinkt und Calcium-Ionen als Karbonate und Phospate ausfallen können. Durch Metaplasie kommt es zur Ausdifferenzierung von Osteoblasten anstelle von Fibroblasten, Osteoidbildung findet statt und später Einlagerung von Kalksalzen. (33)



Die Osteoblasten entstammen zwei verschiedenen Arten von mesenchymalen Vorgängerzellen, zum einen den determinierten Vorläuferzellen der Osteogenese, die nur im Knochenmark vorkommen, zum anderen den induzierbaren Vorläuferzellen, die im Bindegewebe und im zirkulierenden Blut zu finden sind. (24, 35) Es ist nicht sicher, ob das retinale Pigmentepithel selbst metaplastiert oder ob es das umliegende mesenchymale Gewebe zur Knochenbildung induziert. Außerdem ist eine adäquate Blutzufuhr wichtig. Neben dem intraokularen Knochen ist meist eine fibröse Metaplasie der inneren Chorioidea und eine Proliferation des retinalen Pigmentepithels histologisch auffällig. (2, 11)

Voraussetzungen für die Knochenbildungen im Augenbereich sind chronische Entzündungen, die sich nach Naumann in drei Stadien einteilen lassen:

1. die initiale Exsudation
2. die Destruktion oder partielle Restitution
3. die reaktive Proliferation.

Eine ausgeprägte Fähigkeit zu reaktiver Proliferation haben das Gefäßbindegewebe und das retinale Pigmentepithel. Pigmentepithel zeigt unter Verlust der Melaningranula starke kollagene Faserbildung, wobei in neugebildetes Basalmembrangewebe Kalksalze eingelagert werden. Zusätzlich können aus gefäßführendem Bindegewebe Kapillare aussprossen, wodurch die Ausdifferenzierung von Osteoblasten aus dem Bindegewebe möglich wird. Aus diesem proliferativen Prozeß resultiert eine knöcherne Umwandlung. (33)

Auffällig ist der Zusammenhang von Ossifikation und chronischer Ablatio, so daß früher osteogene Faktoren im subretinalen Exsudat vermutet wurden. (30) Auch in unserem Untersuchungsgut zeigte sich bei 167 Patienten (81.46 %) eine Amotio retinae, wobei sie in 30 Fällen die Hauptdiagnose darstellte, bei 81 Patienten aber posttraumatisch erfolgte.

## 5.11 Parathormon

Das Parathormon wird in der Glandula parathyroidea von den Hauptzellen produziert. Es ist ein Prohormon, das durch Abspaltung eines N-terminalen Hexapeptids in das wirksame Parathormon umgewandelt wird (Protein aus 84 Aminosäuren, MG 9500). Parathormon reguliert den Calcium- und Phosphatspiegel im Blut und stimuliert die Osteoklasten zum Knochenabbau. Ein erniedrigter Serumkalziumspiegel steigert, ein erhöhter senkt die Produktion und Freisetzung von Parathormon.

Calcium hingegen wird in großen Mengen im retinalen Pigmentepithel gespeichert, läßt sich aber auch im Pigmentepithel der Iris und des Ciliarkörpers finden. Innerhalb der Retina spielt das Calcium eine Rolle bei der Phagozytose und dem Sehprozeß.

Bei einer Gruppe von 20 Patienten mit rhegmatogener Amotio retinae und Myopie wurde die subretinale Flüssigkeit (SRF) von Bialasiewicz et. al untersucht, um Hinweise auf den Zusammenhang zwischen dem Calciumdepot des retinalen Pigmentepithels und humanem Parathormon (= hPTH) als Regulator für den Calciumspiegel zu finden. Patienten mit Amotio retinae traumatischer oder tumorassoziierter Genese wurden im Vorfeld ausgeschlossen, um exogene Faktoren zu vermeiden.

Es wurde gezeigt, daß die hPTH-Konzentration im Blut innerhalb der ersten vier Wochen nach Auftreten der Symptome durchaus der des Plasmas entsprach (ca. 100 – 300 pg/ml), dann jedoch exponentiell mit der Dauer der Symptome stieg (bis auf Werte von > 4000 pg/ml nach 15 Monaten bei gleichzeitiger proliferativer Vitreoretinopathie). Das Alter der Patienten stand in keiner Wechselbeziehung zu den hPTH-Konzentrationen. Ebenso wenig

konnte eine Korrelation zwischen dem Ausmaß der Netzhautablösung und dem hPTH-Spiegel gefunden werden.(5)

In einer weiteren Untersuchung von Bialasiewicz wurde das Linsenepithel in seiner Funktion als Rezeptor für Parathormon in Abhängigkeit vom Alter des Patienten untersucht. Dafür wurden anteriore Linsenkapseln von Patienten mit traumatischer oder seniler Katarakt gleich im Anschluß an die Operation von ihrem Kortex und dem Kern befreit. Eine traumatische Katarakt wurde bei Patienten gefunden, die jünger als 40 Jahre alt waren, kam unilateral vor und fiel durch akute Beschwerden auf. Senile Katarakt wurde von über 60jährigen Patienten repräsentiert, die schon länger unter der Krankheit litten. Es kamen posteriore und nukleare Ausbildungen vor, außerdem manifestierte sich die Krankheit bilateral.

Es stellte sich heraus, daß das Alter irrelevant ist, da die Membranen sowohl bei seniler als auch bei juveniler Katarakt annähernd die gleich Menge an Parathormon an sich banden.(6)

## **5.12 Enukleationen**

Die Enukleation ist oftmals die letzte Möglichkeit des Augenarztes, Schmerzfreiheit zu erzielen und wurde deshalb auch als „Offenbarungseid“ bezeichnet, da alle anderen Versuche, die Funktion des Auges zu verbessern oder doch zumindest zu erhalten, fehlgeschlagen sind. Die Indikation zur Enukleation wird oftmals nicht nur aus einem einzigen Grund gestellt, sondern setzt sich aus dem Zusammenwirken mehrerer Gründe zusammen. Deshalb ist es schwierig, den wirklich letzten Grund, der zur Enukleation geführt hat, zu benennen.

Außer dem Verdacht auf einen Tumor, dem Verdacht auf sympathische Ophthalmie, sowie einem schweren Trauma existiert keine eindeutige Rangfolge der Gründe, die zu einer Enukleation führen.

Selbst die histologische Betrachtung führt nur bedingt zur Aufklärung dieser Problematik, denn auch sie gibt keinen Gradmesser dafür, welche Ätiologie bei Mehrfachanläßen letztendlich entscheidend war. Klinisch kann eine Augenkrankheit zeitlich, also im Verlauf und in der Topographie, zugeordnet werden, während der Krankheitszustand histologisch ein zwar präzises, aber dennoch nur momentanes Bild eines in Bewegung befindlichen Geschehens wiedergeben kann. (3)

Im Vergleich mit den allgemeinen Enukleationsgründen aus einer Dissertationsarbeit von Becker im Universitätskrankenhaus Eppendorf stellten die vorliegenden Daten für das ausgesuchte Kollektiv mit intraokularer Knochenbildung eine andere Verteilung dar (Tab.7). Während bei Becker in der posttraumatischen Gruppe 74.1 % männliche Patienten und 23 % weibliche Patienten betroffen waren, hatten in dem jetzt untersuchten Patientengut 68.33 % Männer und 31.67 % Frauen eine stumpfe oder penetrierende Verletzung erlitten.

Von 270 Patienten in der Traumagruppe von Becker erlitten 196 (72.59 %) eine perforierende Verletzung, darunter 35 (12.96 %) Bulbusrupturen und 25 mal (9.26 %) eine Contusio bulbi. 11 (4.07 %) Verätzungsfolgen führten zur Enukleation. In dieser Gruppe von 205 Patienten kam es dagegen zu 85 (41.46 %) perforierenden Verletzungen und einer (0.05 %) Bulbusruptur, 27 (13.17 %) Patienten erlitten eine Contusio bulbi und ein (0.05 %) Patient eine Verbrennung.

Aufgrund einer Amotio retinae mußte in Beckers Patientenkollektiv nur bei 6.47 % enukleiert werden, bei unseren Patienten hingegen bei 14.63 %. Dieses zeigte die besondere Stellung der Netzhautablösung im Prozess der Knochenbildung. Der Anteil der Patienten mit Sekundärglaukomen war jedoch bei Becker deutlich größer: 19.92 % vs. 8.29 %. Um eine sympathische Ophthalmie zu vermeiden, mußte bei 8.29 % unserer Patienten, aber nur bei 0.35 % von Beckers Patienten das Auge entnommen werden, wegen Tumorverdachtes bei 7.31 % unserer Patienten und 15.01 % von Beckers Kollektiv. Inflammatorische Prozesse betrafen 11.10 % von Beckers Patienten, aber nur 6.82 % des jetzigen Patientengutes. Auch der Anteil der Patienten mit operativen Augenkrankheiten war bei Becker größer (6.47 % vs. 4.87 %). Primäre Glaukome waren bei 5.85 % unserer Patienten ein E nukleationsgrund, aber nur bei 2.92 % der Vergleichsgruppe. Retrodentale Fibroplasie/ Retinopathia prämaturoorum kam nur in unserem Kollektiv bei 1.46 % vor, Augenmanifestationen von Systemkrankheiten zeigten sich wiederum nur in Beckers Untersuchung bei 7.19 %, so daß der Einfluß von Systemkrankheiten in Hinblick auf die Knochenbildung vernachlässigt werden kann. Auch schienen Zentralvenenverschlüsse keinen Anreiz zur Knochenbildung zu geben, kamen sie doch bei uns nur in 0.97 % der Fälle vor, führten aber in der Untersuchung der allgemeinen E nukleationsgründe in 2.42 % der Fälle zur Entnahme.

Es zeigte sich ferner, daß Patienten mit Knochenbildungsprozessen durchschnittlich 12 Jahre jünger zum Zeitpunkt der E nukleation waren, denn das mittlere Alter unserer Patienten lag bei 49 Jahren, bei den Patienten der Vergleichsgruppe von Becker jedoch erst bei 61 Jahren.

### 5.13 Lage des Knochens

Ein Großteil der Verknöcherungen fand sich in der Retina oder in unmittelbarer Nachbarschaft. Zu 30 % war die Retina selbst betroffen, weitere 30 % waren subretinal lokalisiert, 23 % im retinalen Pigmentepithel. In der Choroidea ließ sich in 15 %, um die Papille in 9 % der Fälle Knochen finden. Dieses deckt sich auch mit Untersuchungen anderer Autoren, die die Knochenformationen am häufigsten im Bereich der Retina, subretinal, im retinalen Pigmentepithel und am inneren Rand der Choroidea entdeckten.(11, 33) Yoon erkannte, daß sich Knochenformationen eher innerhalb als außerhalb der Retina befinden (38) Schon den älteren Untersuchern war bekannt, daß sich sekundärer intraokularer Knochen nur in oder um Aderhautschwarten herum entwickelt.(17, 40)

Die Knochenbildung konnte sich über die gesamte Choroidea und den Ciliarkörper sowie die meist vorhandene cyclitische Membran erstrecken. (28) Die Linse wurde manchmal von Knochen umgeben, verknöcherte aber selber erst in dem Augenblick, wenn die Kapsel riß und die Linse von fibrovascularem Gewebe durchwachsen wurde. (4, 7, 9, 31) Es zeigte sich aber, daß sie in ungefähr 1/3 der Fälle verkalkt war, wie auch Fledelius feststellte.(12, Tab. 9)

Die Knochenbildung konnte so ein Ausmaß annehmen, daß das ganze hintere Segment betroffen war. (11) Knorpelbildung war niemals feststellbar.

Unabhängig von der Größe des Knochenausmaßes konnten oftmals eine fibröse Metaplasie der inneren Choroidea und eine Proliferation des retinalen Pigmentepithels gefunden werden. Andere häufige Funde waren Calcifikationen der retinalen Gefäße und Cholesterin.(11)

Zwischen der Verknöcherung, die meist am hinteren Augenpol mit Aussparung der Papille begann, und der Sklera war meist noch eine Lamelle von Aderhaut zu erkennen.(39)

Glaskörper, Netzhaut oder Sklera selbst waren nur extrem selten Ausgangspunkt der Verknöcherungen. Dort konnten aber Verkalkungen gefunden werden. (12, 33 und Tab. 16)

#### **5.14 Knochenmark**

Samuels fand bei seiner Studie von 81 Augen mit intraokularer Knochenbildung in vielen Fällen fettbildendes Knochenmark, erwähnte aber an keiner Stelle Hämatopoese.(30)

Knochenmark wurde auch in Finkelsteins Studie in 69% der Fälle entdeckt. Davon entsprachen 64 % Fettmark, aber nur 5 % hämatopoetischem Mark. (11) Dies zeigte wiederum die mindere Qualität des intraokularen Knochens. Hämatopoetisches Gewebe müßte in Zusammenhang mit einer adäquaten Blutzufuhr stehen, denn diese wiederum wäre für die Knochenbildung notwendig. Finkelstein und Boniuk behaupteten, es wäre logisch, Hämatopoese bei echtem Knochen zu erwarten. (11)

Im Patientengut der Universitätsklinik Hamburg wurde hämatopoetisches Gewebe in einem Auge gefunden, das unter der Pat. Nr. 6282 im histologischen Labor der Augenklinik aufbewahrt wird.

Bei diesem Patienten handelte es sich um einen 45jährigen Mann, der vor 40 Jahren eine perforierende Verletzung des linken Auges durch einen rostigen Nagel erlitten hatte. Der Patient gab in der Anamnese an, daß er sich nicht sicher sei, ob überhaupt eine ärztliche Behandlung stattgefunden habe. Das Auge wurden wegen des Verdachtes auf sympathische Ophthalmie enukleiert. Makroskopisch handelte es sich um einen steinharten geschrumpften Bulbus von aufgehobener Durchleuchtbarkeit der Maße 18 x 17 x 15 mm, Hornhaut 11 x 7mm. Hornhautbanddegeneration, Vorderkammer nicht beurteilbar. Die Linse fehlte. Das gesamte Bulbuslumen war von einer glasklaren Flüssigkeit angefüllt. Sklera, Aderhaut und Retina waren massiv verdickt. Die Netzhaut lag zirkulär an. Retrolental war eine knochig derbe Membran sichtbar. Nach Entkalkung Einbettung auf die Schnittfläche. Bei der mikroskopischen Durchsicht zeigte sich verdicktes Hornhautepithel mit beginnender

Keratinisierung der Oberfläche. Zwischen der fragmentierten Bowman'schen Membran, die basophil gestückt war, lagen derbe Bindegewebsstränge, teilweise mit Kalkablagerungen. Das Hornhautstroma war insgesamt extrem verdickt und enthielt mehrere kleinkalibrige Gefäße. Hinter der zum Teil durchbrochenen Descemet'schen Membran lag derbes Bindegewebe, welches mit Irisresten verbunden war. Die Iris war in ihrer Struktur kaum noch zu erkennen. Auf der einen Seite waren Zysten innerhalb des Pigmentepithels der Iris. Direkt hinter der Iris und fest damit verbunden sah man Knochenmassen innerhalb derber Bindegewebsstränge, die offenbar vom pigmentierten Epithel der pars plana entstanden. Hier lag zusammengerollt die total abgehobene Netzhaut, kaum noch in ihrer Struktur zu erkennen, mit erheblicher intraretinaler Gliose. Es fanden sich Kalkablagerungen um die verschlossenen retinalen Gefäße und eine präretinale Fibrose. Innerhalb der Aderhaut sah man hinten auch Knochenbildung mit Haver'schen Kanälen, zum Teil auch Gefäße und zahlreiche Erythrozyten. Die Sklera war insgesamt besonders hinten verdickt. Der Opticus war extrem fibrös atrophiert.

## **6 Zusammenfassung**

Die sekundäre intraokulare Knochenbildung ist selten, die Epidemiologie, vorausgehende Ereignisse und der Pathomechanismus noch immer unklar.

Von 1968 bis 1997 wurde im ophthalmopathologischen Labor der Augenklinik des Hamburger Universitätskrankenhauses Eppendorf in 205 von 3850 enukleierten Augen (5.32 % der untersuchten Bulbi) histologisch Knochen entdeckt. 122 (59.51 %) Augen waren Männern entnommen worden, 83 (40.49 %) Augen stammten von Frauen. Es zeigte sich aber, daß die Knochenbildung keine Prädilektion für ein Geschlecht hatte, wenn die Fälle, die durch



ein stumpfes oder penetrierendes Trauma entstanden waren, nicht berücksichtigt wurden. ( $\chi^2 = 0.49$ ;  $p < 0.5$ ) Das rechte Auge war nicht signifikant, aber geringfügig häufiger als das linke betroffen. ( $\chi^2 = 2.20$ ,  $p < 0.1$ )

Der Zeitraum zwischen dem Auftreten der ätiologisch angenommenen Grundkrankheit und der Entnahme des Auges betrug im Durchschnitt 25 Jahre, wobei die Patienten zum Zeitpunkt der Enukleation durchschnittlich 49 Jahre alt waren. Die Knochenbildung erfolgte meist post-traumatisch (120 Patientenaugen = 59%) und unabhängig davon, ob es sich um stumpfe (27; = 13.17 %) oder perforierende (85; = 41.46 %) Verletzungen gehandelt hatte. Der häufigste Krankheitsverlauf (96 Patienten = 46.83 %) war: Amotio retinae, multiple erfolglose Amotio-Operationen, proliferative Vitreoretinopathie, Hypotoniesyndrom mit Atrophia bulbi und Phthisis bulbi.

Indikationen zur Enukleation waren in 41.46 % der Fälle ein vorhergehendes Trauma, bei 14.63 % der Patienten Netzhautablösungen sowie Sekundärglaukome und die Prävention einer sympathischen Ophthalmie bei jeweils 8.29 %. Wegen Tumorverdachts war bei 7.31 % der Patienten enukleiert worden. Aufgrund von Überschneidungen der klinischen Diagnosen war es teilweise jedoch schwierig, den tatsächlich letzten Grund zur Enukleation festzulegen.

Weitere Indikationen zur Enukleation waren chronische Entzündungen in funktionsherabgesetzten Augen, die trotz intensiver Therapie nicht zum Stillstand kamen (6.82 %), ferner primäre Glaukome (5.85 %), retrolentale Fibroplasie/Retinopathia prämaculorum (1.46%) und Zentralvenenverschlüsse (0.97 %).

77.56 % der bulbi waren phthitisch. Diese Augen waren so desorganisiert und mit Narbengewebe durchzogen, daß sich einzelne Strukturen mikroskopisch gar nicht mehr

erkennen ließen. Wahrscheinlich kam es zur Knochenbildung durch Metaplasie des retinalen Pigmentepithels, da die Epithelzellen amöboid beweglich waren oder durch Verletzungen bzw. Umbauvorgänge verlagert worden waren. Das retinale Pigmentepithel zeigte eine ausgeprägte Fähigkeit zu reaktiver Proliferation, wobei in neugebildetes Basalmembrangewebe Kalksalze eingelagert wurden. Aus gefäßführendem Bindegewebe sprossen Kapillare, so daß die Ausdifferenzierung von Osteoblasten aus dem Bindegewebe möglich wurde.

Die Knochenbildung ließ sich in 30% intraretinal, 30 % subretinal, 23 % im retinalen Pigmentepithel oder in unmittelbarer Nachbarschaft nachweisen. Die Ossifikation fand sich stets auch peripapillär. In jedem Fall war eine Läsion des retinalen Pigmentepithels vorhanden.

Der sekundäre intraokulare Knochen war mit relativ geringer Osteozytendichte und spärlichen osteozytären Fortsätzen in der Knochengrundsubstanz funktionell minderwertig. Die vergleichsweise geringe Osteoblastendichte erklärte den langsamen Knochenaufbau.

Lymphozyten wurden bei 26.35 % der Patienten entdeckt, Makrophagen bei 10.73 %, Plasmazellen bei 5.85 % und Leukozyten bei 3.42 %. Bei 66.83 % der Fälle fanden sich keine Entzündungszellen.

In der vorliegenden Arbeit wurden immunhistochemisch monozytäre Zellen intraokular periösär mittels CD68 Färbung nachgewiesen. Die Besonderheit der in 75 % der Präparate zu beobachtenden CD68-Zellen lag darin, daß die Reaktivität des PG-M1-Epitopes auf die Monozyten-Makrophagenreihe beschränkt war.

Aus den Untersuchungen ging hervor, daß nicht so sehr der Schädigungsmodus des Auges ausschlaggebend war für die Knochenbildung, sondern die Tatsache, daß es zu einer nicht beherrschbaren Amotio retinae gekommen war. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte die autochthone Produktion von hPTH durch retinales Pigmentepithel gewesen sein. Die Calcifizierung ging mit einer Rekrutierung von CD68 positiven Zellen in einem chronisch entzündlichen Infiltrat einher.

## 7 Tabellen

**Tabelle 11: Allgemeinerkrankungen bei Patienten mit knochenhaltigen Augen**

Arterielle Hypertonie	13
Diabetes mellitus	11
Arteriosklerose	6
Frühgeburt	3
Epilepsie	2
Zerebralschaden mit Hemiplegie	2
Toxoplasmose	1
Hepatitis B	1
Hyperurikämie	1
Rheumatoide Arthritis	1
Leukämie	1
Morbus Boeck	1
Peterssches Syndrom	1
Marfan-Syndrom	1
Morbus Norrie	1
kongenitale Mißbildung	1
Schädel-Hirntrauma	1

**Tabelle 12: Hauptdiagnosen, die zur Enukleation knochenhaltiger Augen geführt haben**

Trauma	120
Amotio retinae	30
Entzündung	14
kongenitale Erkrankungen	12
Primärglaukom	12
Zentralvenenverschluß	2

**Tabelle 13: Entzündungsformen**

• Uveitis	26
• davon posteriore Uveitis	8
• Keratitis und Ulkus	6
• Endophthalmitis	2
• Panuveitis	1

## 8 Literaturverzeichnis

1. Ackermann LV (1958) Extra-osseous localized non-neoplastic bone and cartilage formation ( so-called myositis ossificans). J Bone Joint Surg. 40 A : 279
2. Asbury M K (1938) Discussion of Samuels, B. Ossification of the choroid. Tr Am Acad Opth Otolaryng: 43: 241
3. Becker H (2000) E nukleation der Augäpfel von 1000 Patienten: letzter klinischer Anlaß und Ätiologie sowie Kasuistiken histologisch erkannter Neoplasien in Hamburg 1986 – 1996. Inauguraldissertation. Universität Hamburg
4. Bellows JG (1944) Cataract and anomalies of the lens. St. Louis, Mosby, p. 399.
5. Bialasiewicz AA, Atkinson MJ, Hesch, RD (1985) Immunoreactive parathyroid hormone is present in subretinal fluids of the human eye. Current eye research , Vol 4, No. 5
6. Bialasiewicz AA, Graupner G (1981/82) Parathyroid hormone binding to epithelium of the lens. Current eye research, Vol 1, No 11
7. Duke-Elder S (1962) System of ophthalmology. Vol. VII. The foundation of ophthalmology ( Kimpton, London ).p 182

8. Duke-Elder S (1966) Systems of ophthalmology. Vol. IX. Diseases of the uveal tract, (Kimpton, London),p 740
9. Dunn J, Holden WA (1898) A case of ossification of the lens. Arch. Opth. 27: 499
10. Falini B, Flenghi L, Pileri S, Gambacorta M, Bigerna B et al (1993) PG-M1: A new monoclonal antibody directed against a fixative-resistant epitope on the macrophage-restricted form of the CD68 molecule. Am J Pathol 142: 1359 – 1372
11. Finkelstein EM, Boniuk M (1969) Intraocular ossification and hematopoiesis. Am J Ophthal 68: 683 – 690
12. Fledelius H (1975) Acta Ophthalmologica 53: 790 – 797
13. Fukuda M (1991) Lysosomal membrane glycoproteins. Structure, biosynthesis, and intracellular trafficking. J Biol Chem 266: 21327-30.
14. Hager G, Ebel K (1964) Klin Mbl Augenheilk 144: 513 – 523.
15. Henke V, Philip W, Naumann GOH (1986) Intraokulare Verknöcherung bei klinisch unerwarteten malignen Melanomen der Uvea und bei Phthisis bulbi. Klin Mbl Augenheilk 189: 243 – 246
16. Hogan MJ, Zimmermann LE (1962) Ophthalmic Pathology. Philadelphia, W.B. Saunders, p 63.

17. Imai N (1930) Experimentelle Untersuchung über die Verknöcherung im Auge. v. Graefes Archiv für Ophthalmologie 125: 267 – 299.
18. Klien S (1988) Eukleation nach Augentrauma – Histologische und klinische Gesichtspunkte. Inauguraldissertation. Universität Heidelberg
19. Knapp W (1989) Myeloid section report. In: Knapp, W. et al., eds. Leucocyte typing IV. White cell differentiation antigens. Oxford-NewYork-Tokyo: Oxford University Press, 747 – 780
20. Micklem K, Rigney E, Cordell J, Simmons D, Stross P, Turley H. et al (1989) A human macrophage-associated antigen (CD68) detected by six different monoclonal antibodies. Br J Haematol 73: 6 – 11.
21. Monselise M, Rapaport I, Romem M, Barishak YR. (1985) Ophthalmologica, Basel, 190, p. 225 –229
22. Naumann GOH (1980) Pathologie des Auges. Springer, Berlin, Heidelberg, New York
23. Naumann GOH, Portwich E (1976) Ätiologie und letzter Anlaß zu 1000 Eukleationen. Klin Mbl Augenheilk 168: 622 – 630
24. Patrinely JR, Green WR, Connor JM (1982) Bilateral posterior scleral ossification. Am J Ophthalmol 94: 351



25. Pileri S, Kikuchi M, Helbron D, Lennert K (1982) Histiocytic necrotizing lymphadenitis without granulocytic infiltration. *Virchows Arch.* 395: 257 – 71.
26. Pulford KAF, Sipos A, Cordell JL, Stross WP, Mason DY (1990) Distribution of the CD68 macrophage/myeloid associated antigen. *Int. Immunol.* 2: 973-80.
27. Reese AB (1951) Tumors of the eye. New York, Paul E. Hoeber, pp. 277 – 279 and 320.
28. Rohrbach JM, Liesenhoff E, Steuhl KP (1990) Prinzipien der intraokularen Ossifikation am Beispiel der sekundären Aderhautverknöcherung. *Klin Mbl Augenheilk* 197: 397 – 403
29. Saito N, Pulford KAF, Breton-Gorius J, Masse' JM., Mason, DY, Cramer EM (1991) Ultrastructural localization of the CD68 macrophage-associated antigen in human blood neutrophiles and monocytes. *Am J Pathol* 139: 1053 – 1059
30. Sannwald PM, Knöbel HH (1983) Zur Entstehung der retrokornealen Membran nach Trauma. *Klin Mbl Augenheilk* 183: 28 – 31.
31. Samuels B (1943) Cataract complicating corneal scars after perforating ulcers. *Arch Opth* 29: 583
32. Samuels B (1939) Ossification of the choroid. *Arch Ophthalmol* 21: 545 – 549.

33. Schnaudigel OE (1989) Intraokulare Knochenbildung. *Klin Mbl Augenheilk* 195: 232-234
34. De Silva DGH, de Silva DBK (1988) Norrie's disease in an Asian family. *Brit J Ophthal* 72: 62 – 64
35. Vaughan J (1981) Osteogenesis and hematopoiesis. *Lancet* 2: 133
36. Voigtel (1804) *Handbuch der Pathologischen Anatomie*, 675
37. Witschel H, Font RL (1976) Hemangioma of the choroid. A clinicopathologic study of 71 cases a a review of the literature. *Surv. Ophthalmol* 20:415 – 431
38. Yoon YD, Aaberg TM, Wojno TH, Grossniklaus HE (1998) Osseous metaplasia in proliferative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol* 125: 558 – 559
39. Zeiter HJ (1962) Calcification and ossification in ocular tissue. *Am J Ophthal* 53: 265 – 274
40. Zwiauer A (1941) Über Entstehung von Knochengewebe in der Aderhaut. *V Graefes Archiv für Ophtalmologie* 142: 68 - 81

## 9 Verzeichnis der Abbildungen, Fotos und Tabellen

Abbildung 1: Verteilung der Altersklassen im Balkendiagramm.....	15
Abbildung 2: Verteilung der Hauptdiagnosen bei allen Patienten.....	20
Abbildung 3: Prozentuale Verteilung der Hauptdiagnosen bei männlichen und weiblichen Patienten.....	20
Abbildung 4: Verteilung der Hauptdiagnosen bei Patienten jünger als 50.....	21
Abbildung 5: Verteilung der Hauptdiagnosen bei Patienten älter als 50.....	21
Foto 1: Perivaskuläres lymphomonozytäres Infiltrat im Sinne einer chronischen Entzündung, CD68 +++ positiv. (Vergrößerung 1 : 20) .....	35
Foto 2: Periostäres chronisch inflammatorisches Infiltrat mit Fremdkörperriesenzellen, Lymphozyten und CD68 +++ positiven Monozyten. (Vergrößerung 1 : 20) .....	36
Foto 3: Fibrovasculäre Membranstränge mit retinalen Pigmentepithelresten und CD68 +++ positivem Monozyteninfiltrat ohne Lymphozyten oder andere begleitende Entzündungszellen um eine Knochenspange herum. (Vergrößerung 1 : 10) .....	37
Foto 4: Großes fibrozelluläres Membransegel über destrukturierter Netzhaut und Pigmentepithel, perivaskulären CD68 negativen lymphozytären Infiltraten und periostär in der Aderhaut gelagerten CD68 positiven Zellinfiltraten.....	38
Foto 5: Übersicht: Zonales Granulom in der Nähe zu mehrschichtig angeordneten Knochenspangen (hier nicht gezeigt). (Vergrößerung 1 : 10).....	39
Foto 6: Ausschnitt: Die granulomatöse Reaktion ist mit CD68 positiven Zellen durchsetzt (Vergrößerung 1 : 20). .....	40
Foto 7: Vergrößerung: Zwischen Linse und Amotio retinae findet sich ein Exsudat im Glaskörperraum, das Entzündungszellen und CD68 positive Monozyten zeigt.....	40
Foto 8: Ausgedehnte Knochenbildungsherde mit Osteoblasten und CD68 positiven Zellen unterhalb des destrukturierten retinalen Pigmentepithels. (Vergrößerung 1 : 20) .....	41
Foto 9: Unter dem Glaskörperraum ist ein subretinales Exsudat mit teils intraretinal, teils im Exsudat vorhandenen CD68 positiven Zellen zu sehen. Diese Zellansammlung ist durch ein teilweise erhaltenes retinales Pigmentepithel von dem Knochenbildungsherd getrennt. (Vergrößerung 1 : 20) .....	42
Foto 10: In der destrukturierten, teils fibrovasculär umgewandelten Netzhaut finden sich einige CD68 positive Zellen im chronisch entzündlichen Infiltrat. Im retinalen Pigmentepithel und der Aderhaut sind keine CD68 positiven Zellen zu sehen. (Vergrößerung 1 : 20) .....	43
Foto 11: Übersicht (Vergrößerung 1 : 20): Knochenformationen mit Osteoblasten und Bindegewebe, sowie CD68 positive Zellen (fragliche ?) Vorläufer der Osteoblasten .....	44
Foto 12: (Vergrößerung 1 : 40).....	45
Foto 13: Am Rande der ausgeprägten PAS-positiven Basalmembran (hier nicht gezeigt) lymphozytäres Infiltrat mit einem CD68 positiven Zellcluster. (Vergrößerung 1 : 20) .....	46
Foto 14: Oben (Vergrößerung 1 : 20): In der Gefäßwand multiple CD68 positive Zellen, insbesondere dort wo eine beginnende oder ausgeprägte Knochenbildung .....	47

Tabelle 1: Verteilung der Altersklassen.....	15
Tabelle 2: Dauer der Erkrankung bis zur Eukleation .....	16
Tabelle 3: Letzter Anlaß zur Eukleation im Vergleich allgemeine Gründe (Becker) gegenüber bulbi, in denen Knochenbildungen gefunden wurden (Kondek) .....	18
Tabelle 4: Hauptdiagnosen der Augen mit intraokularen Ossifikationen.....	19
Tabelle 5: Ausmaß der Verletzung .....	23
Tabelle 6: Retinale Pathologie nach Trauma.....	23
Tabelle 7: Kongenitale Krankheiten .....	25
Tabelle 8: Entzündungszellen .....	26
Tabelle 9: Lokalisation von Verknöcherungen und Verkalkungen .....	29
Tabelle 10: Verteilung der histologischen Befunde.....	30
Tabelle 11: Allgemeinerkrankungen bei Patienten mit knochenhaltigen Augen .....	76
Tabelle 12: Hauptdiagnosen, die zur Eukleation knochenhaltiger Augen geführt haben.....	77
Tabelle 13: Entzündungsformen .....	77

## 10 Lebenslauf

29. 03. 1967 Als erste von zwei Töchtern in Hamburg geboren. Eltern: Peter Kaczmarek,  
Kfz-Mechaniker; Renate Kaczmarek, Krankenschwester

1973 –1988 Grundschule und Gymnasium, Abitur  
Dazwischen 1985 –1986 High-School-Abschluß in Irving, Texas, U.S.A.

1989 – 1996 Studium der Zahnmedizin

1996 – 1998 Assistenz Zahnärztin in Cuxhaven, Seevetal und Hamburg

01.11.1998 Niederlassung in einer Praxisgemeinschaft in Hamburg

Verheiratet mit Andreas Kondek, selbständiger Wirtschaftsingenieur

Hamburg, den 07.05.2000

## **11 Danksagung**

Besonders bedanken möchte ich mich bei meinem Doktorvater, Herrn Prof. A. A. Bialasiewicz, für sein Vertrauen in mich, daß ich als Zahnmedizinerin mich in die mir fremde Augenheilkunde einarbeiten könnte. Seine Geduld und die stetige wissenschaftliche Betreuung ermöglichten mir die Durchführung des schriftlichen Teils.

Frau Dr. Adèle Assadouline möchte ich dafür danken, daß sie mir geholfen hat, den roten Faden wiederzufinden und den Mut nicht zu verlieren.

Weiterhin bedanken möchte ich mich bei Frau Sabine Helbing und Frau Meike Holsten, die mir bei der Durchführung des praktischen Teils mit Rat und Tat zur Seite standen.

Mein besonderer Dank gebürt meinem Ehemann, Andreas Kondek, der meinem Unverständnis und meine Ignoranz dem Computer gegenüber mit kopfschüttelndem Wohlwollen begegnete und der mich so manches Mal aus einer datentechnischen Notlage rettete.

## **12 Erklärung**

Ich versichere ausdrücklich, daß ich die Arbeit „Intraokulare Knochenbildung“ 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.

Tanja Kondek