

**Diplomarbeit**

**Untersuchung der Melanozyten des Nävus Ota  
mittels Laserscanmikroskopie**

**Können Morphologie und Verteilung der okulären und periokulären  
Melanozyten beim Nävus Ota Hinweise auf die okulokutane  
Nävogenese und Pigmentzellimmigration geben?**

eingereicht von

**Christoph Grechenig**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. Med. Univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitäts-Augenklinik LKH-Univ. Klinikum Graz**

unter der Anleitung von

**a.o. Univ. Prof. Dr. Gerald Langmann**

**Dr. med. univ. Christoph Schwab**

Graz, am 28.11.2016

### *Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 28.11.2016*

*Grechenig Christoph eh*

## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich während der Anfertigung dieser Diplomarbeit unterstützt und motiviert haben.

Zuerst gebührt mein Dank Herrn ao. Univ. Prof. Dr. Gerald Langmann, der mich während der Anfertigung dieser Diplomarbeit betreut und begutachtet hat. Für die hilfreichen Anregungen und die konstruktive Kritik bei der Erstellung dieser Arbeit möchte ich mich herzlich bedanken.

Ebenfalls möchte ich mich bei Herrn Dr. med. univ. Christoph Schwab bedanken, der mir mit viel Geduld, Interesse und Hilfsbereitschaft zur Seite stand. Bedanken möchte ich mich für die zahlreichen interessanten Ideen, die maßgeblich dazu beigetragen haben, dass diese Diplomarbeit in dieser Form vorliegt.

Außerdem möchte ich mich bei Univ.-Ass. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Iris Zalaudek bedanken, die mir bei der Beschreibung der Bilder behilflich war.

Ein besonderer Dank gilt allen TeilnehmernInnen meiner Studie, ohne die diese Arbeit nicht hätte entstehen können.

Abschließend möchte ich bei meinen Eltern ao. Univ. Prof. Dr. Wolfgang Grechenig und Dr. med. univ. Michaela Grechenig bedanken, die mir mein Studium durch ihre Unterstützung ermöglicht haben.

# **Zusammenfassung**

## **Einleitung**

Anhand einer Fallserie sollen die Ergebnisse bezüglich Morphologie und Verteilung der Melanozyten bei PatientInnen mit Nävus Ota, die im Zuge einer Studie mit dem konfokalen in vivo Laserscanmikroskop untersucht wurden, beschrieben und dargestellt werden.

## **Methoden**

In die prospektive Studie, die auf der Univ. Klinik für Augenheilkunde Graz durchgeführt wurde, wurden 6 PatientInnen mit Nävus Ota untersucht. Neben der augenärztlichen Routineuntersuchung wurden die PatientInnen zusätzlich mit einem speziellen konfokalen in vivo Laserscanmikroskop untersucht. Anschließend wurde das Bildmaterial der PatientInnen mit Nävus Ota gespeichert, ausgewertet und beschrieben.

## **Ergebnisse**

Es konnten deutliche Unterschiede im Bezug auf Morphologie und Verteilung zwischen Melanozyten des Nävus Ota und „normalen“ Melanozyten, beziehungsweise Melanozyten von Nävus Zell Nävi festgestellt werden.

So erscheinen Melanozyten von Nävus Zell Nävi im konfokalen in vivo Laserscanmikroskop in Zellverbänden die kaum abgrenzbar sind, was es somit nahe zu unmöglich macht einzelne Melanozyten zu erkennen. Hinzu kommt die Abwesenheit dendritischer Zellen, welche beim Nävus Ota vermehrt vorkommen.

Bei den Melanozyten des Nävus Ota handelt es sich um linienförmig angeordnete dendritische Zellverbände, die im konfokalen in vivo Laserscanmikroskop stark reflektorisch wirksam sind. Im Gegensatz zu den Melanozyten der Nävuszellnävi imponieren beim Nävus Ota die Melanozyten mit einem gut sichtbaren Nuclei und dem dazugehörigem Zytoplasma.

## **Schlussfolgerung**

Da bei diesem seltenen und speziellen Nävus aufgrund des erhöhten Risikos des Auftretens eines uvealen Melanoms und Glaukoms die Diagnosefindung und die regelmäßigen augenärztlichen Verlaufskontrollen von erheblicher medizinischer Bedeutung sind, stellt die konfokale in vivo Laserscanmikroskopie ein wichtiges Hilfsmittel dar. Sie ermöglicht eine nichtinvasive, schmerzfreie Untersuchung.

Aufgrund der neu erworbenen Erkenntnisse bezüglich der Verteilung und Morphologie der Melanozyten bei PatientInnen mit Nävus Ota, kann die konfokale in vivo Laserscanmikroskopie eine Stütze bei der Diagnosefindung kleinerer, seltener und ansonsten schwierig zu diagnostizierenden Läsionen des Auges werden.

# **Abstract**

## **Purpose**

Based on a case series, the results on the morphology and distribution of the melanocytes in patients with a Nevus of Ota, which were examined in the course of a study by means of confocal laser scanning microscopes, should be described and illustrated.

## **Methods**

In the prospective study, published at the Univ. Clinic for Ophthalmology Graz, 6 patients with a Nevus of Ota were examined. In addition to the routine examination, the patients were additionally examined with a special confocal laser scanning microscope. Subsequently, the image material of the patients with a Nevus of Ota was stored, evaluated and described.

## **Results**

Significant differences in morphology and distribution between melanocytes of Nevus Ota and "normal" melanocytes or melanocytes from nevus cell nevi could be determined.

Thus, melanocytes from nevus cell nevi appear in confocal laser scanning microscopes in cell clusters, which are hardly distinguishable, making it thus nearly impossible to recognize single melanocytes. In addition, the non-existent dendritic cells play an important role in melanocytes of the Nevus Ota.

The melanocytes of the Nevus Ota are dendritic cell lines which are arranged in the form of a line and are highly reflexive in the confocal laser scanning microscope. In contrast to the melanocytes of the nevus cell nevi, the melanocytes of the Nevus of Ota have a well visible nuclei with the associated cytoplasm.

## **Conclusion**

Since in this rare and special nevus, due to the increased risk of the occurrence of uveal melanoma and glaucoma, the diagnosis and the regular ophthalmological follow-up controls are of considerable medical importance, confocal in vivo laser scanning microscopy is an important aid. It enables a non-invasive, painless examination.

Based on the newly acquired findings on the distribution and morphology of the melanocytes in patients with a Nevus of Ota, confocal in vivo laser scanning microscopy can be a support in the diagnosis of smaller, less frequent and otherwise difficult to diagnose lesions of the eye.

# Inhaltsverzeichnis

|  |           |
|--|-----------|
| <b>EIDESSTÄTTLICHE ERKLÄRUNG</b> .....                               | <b>2</b>  |
| <b>DANKSAGUNG</b> .....  | <b>3</b>  |
| <b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....   | <b>4</b>  |
| <b>ABSTRACT</b> .....  | <b>6</b>  |
| <b>INHALTSVERZEICHNIS</b> .....                                      | <b>8</b>  |
| <b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b> .....                                   | <b>10</b> |
| <b>1. EINLEITUNG</b> .....   | <b>11</b> |
| 1.2 DIE KONFOKALE IN VIVO LASERSCANMIKROSKOPIE .....                 | 11        |
| <b>2. EMBRYOLOGIE, ANATOMIE UND PHYSIOLOGIE DES AUGES</b> .....      | <b>12</b> |
| 2.1 EMBRYOLOGIE DES AUGES .....                                      | 12        |
| 2.2 ANATOMIE DES AUGES .....   | 13        |
| <b>3. ALLGEMEINES ÜBER NÄVI</b> .....                                | <b>16</b> |
| <b>4. NÄVOGENESE DER MELANOZYTÄREN NÄVI</b> .....                    | <b>17</b> |
| <b>5. BEDEUTUNG DER MELANOZYTEN</b> .....                            | <b>17</b> |
| 5.1 ALLGEMEINES .....  | 17        |
| 5.2 HISTOLOGIE.....  | 18        |
| 5.3 MELANINSYNTHESE .....  | 19        |
| 5.4 EMBRYOLOGIE DER MELANOZYTEN.....                                 | 21        |
| <b>6. UNTERTEILUNG VON OCULOKUTANEN NÄVI</b> .....                   | <b>23</b> |
| 6.1 PIGMENTIERTE HAUTVERÄNDERUNGEN DER SCLERA BZW. KONJUNKTIVA ..... | 24        |
| 6.2 OKULÄRE MELANOSEN.....   | 24        |
| 6.3 NÄVI DER KONJUNKTIVA .....                                       | 25        |
| 6.4 PRIMARY ACQUIRED MELANOSIS .....                                 | 25        |
| 6.5 NÄVI DER IRIS.....   | 26        |
| 6.6 CHOROIDALE NÄVI.....   | 26        |
| <b>7. NÄVUS OTA</b> .....  | <b>28</b> |
| 7.1 KLINIK .....   | 28        |
| 7.2 ÄTIOLOGIE .....  | 28        |
| 7.3 EPIDEMIOLOGIE .....  | 30        |
| 7.4 MORPHOLOGIE.....   | 30        |
| 7.5 PROGNOSE (ENTARTUNGSRISIKO).....                                 | 30        |
| 7.6 THERAPIE .....   | 31        |
| 7.7 KLASSIFIKATION .....   | 31        |
| 7.7.1 TANINO KLASSIFIKATION .....                                    | 31        |
| 7.7.2 PUMCH KLASSIFIKATION .....                                     | 32        |
| <b>8. DIE OPHTHALMOLOGISCHEN UNTERSUCHUNGEN DES NÄVUS OTA</b> .....  | <b>35</b> |
| 8.1 SPALTLAMPENUNTERSUCHUNG.....                                     | 35        |

|   |           |
|---|-----------|
| <b>8.2 OPTISCHE KOHÄRENZTOMOGRAPHIE (OCT)</b> .....                           | <b>36</b> |
| <b>8.3 FUNDUSFOTOGRAPHIE</b> .....  | <b>37</b> |
| <b>8.4 KONFOKALE LASERSCANMIKROSKOPIE</b> .....                               | <b>38</b> |
| 8.4.1 INDIKATIONEN .....  | 38        |
| 8.4.2 UNTERSUCHUNGSTECHNIKEN .....  | 39        |
| 8.4.3 BEFUNDBESCHREIBUNG .....  | 39        |
| 8.4.4 DARSTELLUNG GESUNDER HAUT.....  | 40        |
| 8.4.5 DARSTELLUNG GEWÖHNLICHER MELANOZYTÄREN NÄVI.....                        | 40        |
| 8.4.6 VORTEILE.....   | 41        |
| <b><u>9. MATERIAL UND METHODEN</u></b> .....                                  | <b>43</b> |
| <b>9.1 EXPERIMENTELLES DESIGN</b> .....                                       | <b>43</b> |
| <b>9.2 AUSWAHL DER PATIENTINNEN</b> .....                                     | <b>43</b> |
| 9.2.1 EINSCHLUSSKRITERIEN.....  | 43        |
| 9.2.2 AUSSCHLUSSKRITERIEN .....   | 44        |
| 9.2.3 AUSSCHEIDEN AUS DER STUDIE.....   | 44        |
| <b>9.3 UNTERSUCHUNGEN</b> .....   | <b>44</b> |
| <b><u>10. ERGEBNISSE</u></b> .....  | <b>45</b> |
| <b>10.1 BESCHREIBUNG DER MORPHOLOGIE UND VERTEILUNG DER MELANOZYTEN</b> ..... | <b>45</b> |
| <b>10.2 PATIENT 1</b> .....   | <b>46</b> |
| <b>10.3 PATIENT 2</b> .....   | <b>48</b> |
| <b>10.4 PATIENT 3</b> .....   | <b>49</b> |
| <b>10.5 PATIENT 4</b> .....   | <b>50</b> |
| <b>10.6 PATIENT 5</b> .....   | <b>51</b> |
| <b>10.7 PATIENT 6</b> .....   | <b>53</b> |
| <b><u>11. DISKUSSION</u></b> .....  | <b>55</b> |
| <b><u>LITERATURVERZEICHNIS</u></b> .....                                      | <b>63</b> |

# Abbildungsverzeichnis

|  |    |
|--|----|
| <b>Abbildung 1:</b> Schematische Darstellung der äußeren Augenmuskeln  | 13 |
| <b>Abbildung 2:</b> Schematischer Aufbau des Auges   | 15 |
| <b>Abbildung 3:</b> Vereinfachtes Schema der Melaninsynthese in Melanozyten während der Melanogenese   | 20 |
| <b>Abbildung 4:</b> Schematische Darstellung der Route der melanozytären Migration im Bereich des Nervus Trigemini   | 29 |
| <b>Abbildung 5:</b> Anatomische Darstellung der drei Äste des Nervus Trigemini   | 33 |
| <b>Abbildung 6:</b> Innervationsgebiete des Nervus Trigemini (V1-V3)   | 33 |
| <b>Abbildung 7:</b> Normales Bild der Netzhaut in der optischen Kohärenztomographie  | 36 |
| <b>Abbildung 8:</b> Fundusphotographie eines gesunden linken Auges   | 37 |
| <b>Abbildung 9:</b> Links, Nävus Ota, rechtes Auge, Typ IIa1; Rechts, okuläre Melanose der Sklera, rechtes Auge  | 46 |
| <b>Abbildung 10:</b> Hyperpigmentierung Fundusphotographie (bei den weißen Flecken handelt es sich um Bildartefakte)   | 46 |
| <b>Abbildung 11:</b> Linienförmige melanozytäre Zellverbände im Bereich der Bindehaut (Pfeile)   | 47 |
| <b>Abbildung 12:</b> Nävus Ota, rechtes Auge, Typ IIa1   | 48 |
| <b>Abbildung 13:</b> Links, Melanozyten mit dazugehörigem Nucleus (Pfeil) im Bereich der Sklera; Rechts, netzförmig (möglicherweise durch die Orientierung der Melanozyten an den Gefäßen) angeordnete Melanozyten im Bereich der Haut | 48 |
| <b>Abbildung 14:</b> Links, rechtes Auge, Nävus Ota (nur bei genauerer Betrachtung); Rechts, okuläre Melanose im Bereich der Sklera und Iris   | 49 |
| <b>Abbildung 15:</b> Vereinzelte Melanozyten in der Sklera mit den charakteristischen großen Nuclei  | 49 |
| <b>Abbildung 16:</b> Links bzw. rechts, Großaufnahme eines Melanozyten in der Sklera   | 49 |
| <b>Abbildung 17:</b> Links, Nävus Ota des linken Auges ; Rechts, Beteiligung der Sklera bzw. Bindehaut   | 50 |
| <b>Abbildung 18:</b> Tiefliegende Zellverbände im Bereich der Haut (links) und der Sklera (rechts)   | 50 |
| <b>Abbildung 19:</b> Oberflächliche Zellverbände im Bereich der Bindehaut  | 50 |
| <b>Abbildung 20:</b> Hyperpigmentierung im Bereich der Sklera  | 51 |
| <b>Abbildung 21:</b> netzförmige melanozytäre Zellverbände in der Haut   | 52 |
| <b>Abbildung 22:</b> Melanozytäre Zellverbände im Bereich der Bindehaut (Pfeil)  | 52 |
| <b>Abbildung 23:</b> Nävus Ota des rechten Auges   | 53 |
| <b>Abbildung 24:</b> Hyperpigmentierung der Sklera bzw. Iris   | 53 |
| <b>Abbildung 25:</b> Zellverbände im Bereich der Sklera mit den charakteristischen hyperreflektiven Zytoplasmen (Pfeile)   | 54 |

# 1. Einleitung

Der Nävus Ota ist ein angeborenes Muttermal und erstreckt sich klassischerweise über bestimmte Dermatome des Gesichtes.

Dieser seltene und spezielle Nävus entsteht vermutlich durch eine melanozytäre Akzeleration während der Pigmentzellmigration entlang der Nervenscheiden. Betroffen können unter anderem die Gesichtshaut, Schleimhaut des Mundes, die Bindehaut, die Aderhaut, sowie Lederhaut des Auges sein. Aus der klinischen Erfahrung jedoch scheint der Nävus Ota häufiger vorzukommen – oftmals betrifft dieser dabei nur ein kleines Areal des Gesichtes (z.B. ein kleines Hautareal) und nicht ein ganzes Dermatom. Es ist bekannt, dass PatientInnen mit einem Nävus Ota stark erhöhte Risiken für das Auftreten eines uvealen Melanoms sowie für ein Glaukom aufweisen.

Deshalb ist die Identifizierung von diesem speziellen Nävus bei der Planung weiterer regelmäßiger augenärztlichen Verlaufskontrollen sehr wichtig. Die Identifizierung dieser PatientInnen ist einfach, wenn der Nävus Ota in seiner klassischen Form ein Gesichtsdermatom einnimmt. Je nach Ausprägung kann diese Läsion Teile oder auch ganze vom Nervus Trigemini innervierte Gebiete einnehmen. Bei kleineren Läsionen ist die Diagnosestellung hingegen eine Herausforderung. (1–3)

## 1.2 Die konfokale in vivo Laserscanmikroskopie

Sie ist eine nicht-invasive Routineuntersuchungsmethode in der Dermatologie und Augenheilkunde. Mit Hilfe dieser Untersuchung ist es möglich, Oberflächengewebe wie zum Beispiel Haut, Schleimhaut und Bindehaut bis zu einer Eindringtiefe von etwa 400 Mikrometern in zellulärer Auflösung (5 Mikrometer) in Echtzeit zu untersuchen. Dabei wird der Untersuchungskopf des Gerätes direkt auf die zu untersuchende Läsion gehalten. Über die Fokussierung kann man die einzelnen Zellschichten in horizontaler Ebene darstellen. Besonders gut lassen sich hierbei melaninhaltige Zellen darstellen. Es existieren bereits zahlreiche Läsionsbeschreibungen der Haut, die Morphologie und Verteilung der Melanozyten des Nävus Ota mittels konfokalen in vivo Laserscanmikroskops wurden bis dato jedoch nicht beschrieben.

Mit der konfokalen in vivo Laserscanmikroskopie wollen wir die Melanozyten von

klassischen Nävi Ota darstellen und beschreiben. Wir erwarten, dass sich deren Morphologie und Verteilung stark von „normalen“ Melanozyten, aber auch von Melanozyten von Nevus Zell Nävi unterscheiden. Aufgrund dieser Beschreibung hoffen wir in Zukunft mit der konfokalen in vivo Laserscanmikroskopie eine Stütze in der Diagnose von kleineren, ansonsten schwierig zu diagnostizierenden Läsionen des Auges zu erhalten. (4,5)

## **2. Embryologie, Anatomie und Physiologie des Auges**

Für den Mensch dient das Auge als optischer Analysator vieler Informationen. Mehr als 80% aller Informationen werden vom Menschen über das Auge wahrgenommen, wie z.B. seine Denkprozesse, Taten, Phantasien und vieles mehr. All dies beruht im Wesentlichen auf visuellen Eindrücken. Somit ist das Sehvermögen von immenser Bedeutung für den Menschen. (6)

### **2.1 Embryologie des Auges**

Ab einer Größe von nicht einmal 2mm bilden sich beim Embryo im Bereich der ektodermalen Hirnplatte 2 flache Sehgruben. Daraus entwickeln sich im Zuge dessen die Sehfurchen und nach Schließung des Medullarrohres die Augenblasen.

Als nächster Schritt wächst die Augenblase und stülpt sich schlussendlich zum Augenbecher. Die äußere Schicht des Augenbechers wird zum Pigmentepithel, die innere Schicht entwickelt sich zur Retina.

Unterschiedliches Wachstum verschiedener Wandabschnitte des Augenbechers und des Augenbecherstiels führt schlussendlich zur Entstehung der Augenspalte.

Die Augenbecherspalte dient als Eintrittspforte für die A. hyaloidea, die sich aus Mesenchym im Glaskörperraum differenziert und für die Versorgung des Glaskörpers und der Linse während der Embryonalzeit zuständig ist. Später versorgt sie als A. centralis retinae jedoch nur noch die Retina.

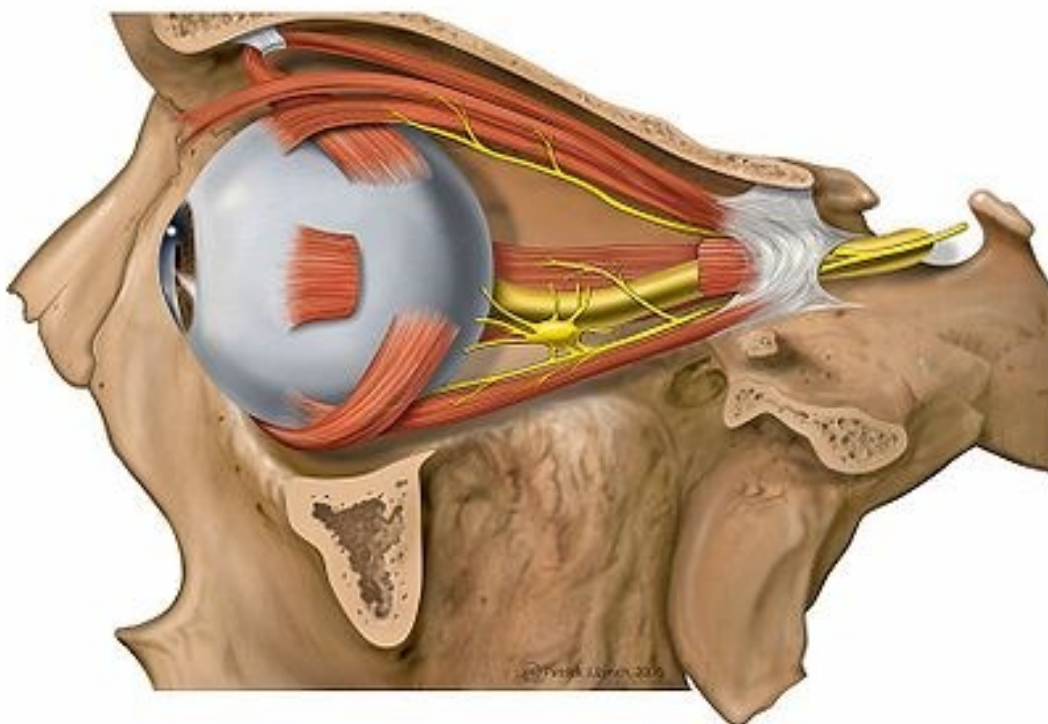
Auf der Seite des Pigmentepithels sind die Sinneszellen der Retina lokalisiert, während die Nervenfasern innenseitig im Bereich des Augenbechers zusammenfallen und gemeinsam in Richtung Gehirn durch den Augenbecherstiel ziehen. Embryologisch gesehen nimmt der Augenbecherstiel eine wichtige Rolle ein, da er sich schlussendlich zum N. opticus entwickelt.

Die Hornhaut entwickelt sich aus verschiedenen Schichten. Zum einen aus einer

Ektodermschicht (unverhorntes Plattenepithel) und aus mesenchymalem Stroma, zum anderen aus der mesothelialen Auskleidung der vorderen Augenkammer. In der 7. Woche entstehen aus zwei Hautfalten die Augenlider, die in der 10. Woche wieder miteinander verkleben und bis zum 7. Monat verschlossen bleiben. (6–9)

## 2.2 Anatomie des Auges

Der menschliche Augapfel (Bulbus oculi), der beim Erwachsenen etwa 7,5g schwer und ca. 24mm lang ist (beim Neugeborenen 17mm), befindet sich in der knöchernen Augenhöhle (Orbita), welche eine Schutzfunktion einnimmt. Muskulär wird der Augapfel von 4 geraden und 2 schrägen Augenmuskeln versorgt, die gemeinsam mit dem nasal hinten eintretenden Sehnerv (N. opticus) für die Lage verantwortlich sind. Diese werden auch als äußere Augenmuskeln bezeichnet, dienen der Änderung der Blickrichtung und unterliegen als Skelettmuskulatur als solche der willkürlichen Motorik.



**Abbildung 1: Schematische Darstellung der äußeren Augenmuskeln**

Um den Bulbus ist eine lockere bindegewebige Hülle, die Tenon-Kapsel, gespannt. Der Rest des Orbitarum - in dem Nerven und Gefäße verlaufen - wird von lockerem

Binde- und Fettgewebe ausgefüllt.

Als Schutz vor mechanischen Einwirkungen von außen dienen die Lider. Unterstützend dazu fungieren Wimpern (Zilien) und Augenbrauen (Superzilien).

Zusammen mit den Lidmuskeln, der Tränendrüse, den ableitenden Tränenwegen mit den dazugehörigen Tränenkanälchen, Tränensack, Tränennasengang und Orbita mit Gefäßen, Nerven, Augenmuskeln, Tenon-Kapsel und Fettpolster gehören sie zu den Anhangsgebilden (Adnexe) des Bulbus.

Das Auge selbst kann in 2 wichtige Abschnitte unterteilt werden: Den vorderen und den hinteren Augenabschnitt.

An vorderster Front des **vorderen Augenabschnittes** liegt die Hornhaut (Kornea), die dem Auge hauptsächlich als Schutz nach außen hin dient. Dicht dahinter liegt die Pupille, durch die das Licht die Möglichkeit hat, in das Innere des Auges zu gelangen. Unter Adaption versteht man die Möglichkeit des Auges durch Verkleinern bzw. Vergrößern der Pupille den Lichteinfall zu steuern, der von der jeweiligen Lichtintensität beeinflusst wird. Als nächste Struktur kommt die Iris (Regenbogenhaut) zum Vorschein, die den sichtbaren, farbigen Teil des Auges einnimmt und für die Darstellung der Augenfarbe verantwortlich ist. Direkt darunter liegt die Augenlinse, die über Zonulafasern an beiden Seiten mit dem Ziliarmuskel verbunden ist und von unserem Gehirn gesteuert wird. Durch den Ziliarmuskel hat die Linse die Möglichkeit, ihre Form und somit ihre Brechkraft zu verändern, wodurch das Scharfsehen in die Ferne bzw. in der Nähe ermöglicht wird. Dieses „Scharfstellen“ der Linse nennt man Akkommodation.

Der **hintere Augenabschnitt** besteht zum größten Teil aus dem Glaskörper der zu 98% aus Wasser sowie Eiweißbestandteilen und Bindegewebsfasern besteht. Umgeben wird der Glaskörper von einer Grenzmembran, die luftballonartig mit der Linse bzw. der Netzhaut verbunden ist.

Am Augenhintergrund liegt die Netzhaut, deren Hauptaufgabe es ist, das einfallende Licht in Nervenimpulse umzuwandeln. Hauptbestandteil der Netzhaut sind Millionen lichtempfindliche Nervenzellen, die Stäbchen und Zapfen genannt werden. Die Zapfen sind für das Farbsehen, die Stäbchen für das Nachtsehen verantwortlich. Die meisten Zapfen befinden sich in der Mitte der Netzhaut, an der Stelle des schärfsten Sehens (Makula). Die Stäbchen sind dafür eher in der Peripherie der Netzhaut lokalisiert. Direkt neben der Makula befindet sich der Austrittspunkt des Sehnervens, bei der Fundusuntersuchung als Papille imponierend. Diese Stelle wird blinder Fleck

genannt. Hauptaufgabe des Sehnervs ist die Datenweiterleitung wichtiger Informationen von der Netzhaut an das Gehirn.

Eine weitere wichtige Struktur des Auges ist die Aderhaut (Chorioidea), die die Netzhaut im hinteren Augenbereich umgibt. Diese ist für die Durchblutung des Auges zuständig und versorgt es mit wichtigen Nährstoffen. Um das Auge vor äußeren wie auch inneren Einwirkungen zu schützen umgibt den vorderen Teil des Auges die Hornhaut (Kornea) und den nicht sichtbaren, hinteren Teil des Auges die Lederhaut (Sklera). Beide Strukturen bilden die äußere Augenhülle und geben dem Auge auf Grund ihrer derben Konsistenz seine Form.

Die Strukturen Iris, Aderhaut und der Ziliarkörper bilden zusammen die mittlere Augenhaut (Uvea). Hauptaufgabe der Uvea ist die Akkommodation und Adaption. Außerdem versorgt sie die Netzhaut mit wichtigen Nährstoffen und Sauerstoff.

Medizinisch betrachtet ist die Uvea aufgrund der großen Anzahl an Melanozyten die sie beherbergt von großer Bedeutung, da diese, wenn sie entarten, Ausgangspunkt für den häufigsten Tumor des Auges, dem Aderhautmelanom sein können. (6,10,11)

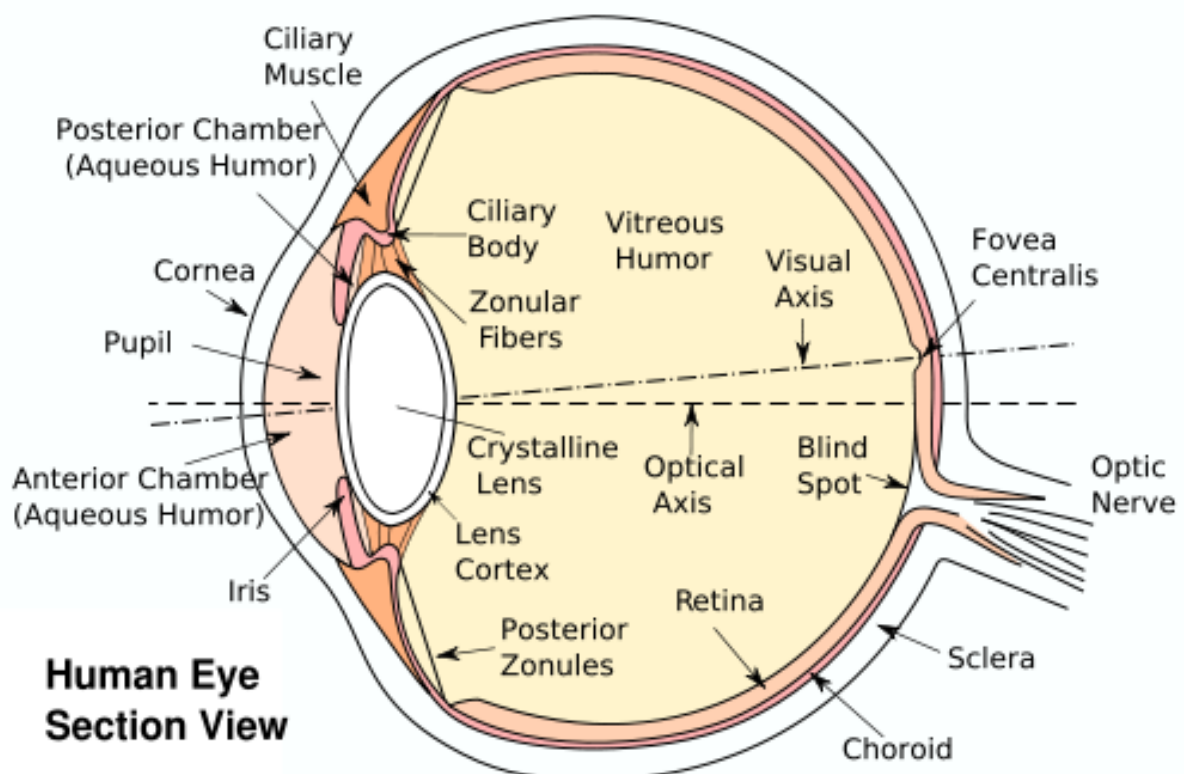


Abbildung 2: Schematischer Aufbau des Auges

## **2.3 Physiologie des Auges**

Das menschliche Auge ist Teil des Lichtsinnesorgans und dient der Aufnahme von elektromagnetischen Wellen, mit Wellenlängen von etwa 350 bis 750 nm.

Die physikalischen Reize, die auf das Auge wirken, werden durch fotochemische Vorgänge in der Netzhaut in elektrische Impulse umgewandelt und gelangen über den Sehnerv zur Großhirnrinde. Diese gilt als Sehzentrum, wo die Auswertung und Beurteilung der gewonnenen Informationen erfolgt.

Das Auge besteht aus einem rezeptorischen wie auch aus einem optischen Apparat. Zum rezeptorischen (sensorischen) Apparat des Auges gehört die Netzhaut wie auch der Sehnerv, der optische (lichtbrechende) Apparat besteht aus den brechenden Medien des Auges (Hornhaut, Vorderkammer, Linse und Glaskörper). Die normale Brechkraft (Refraktion) liegt bei der Hornhaut bei 43 dpt und bei der Linse bei Fernakkommodation bei ca. 19 dpt.

Um die Netzhaut zu reizen, muss das sichtbare Licht durch die lichtbrechenden Medien des Auges gelangen. An der Netzhaut mit ihren Photosensoren angekommen, beginnt die Umsetzung der Lichtreize in Nervenreize. Diese Nervenreize werden vom Gehirn nun verarbeitet, so dass schlussendlich im Kopf ein Abbild der wahrgenommenen Umgebung entstehen kann. (6)

## **3. Allgemeines über Nävi**

Nävus, der (Plural: Nävi, die); kommt aus dem Lateinischen und bedeutet Muttermal. Als Nävi werden umschriebene, gutartige Fehlbildungen der Haut- oder Schleimhaut bezeichnet, die in den meisten Fällen von Melanozyten ausgehen (pigmentbildende Nävi). Ursache für das Auftreten eines Nävus ist meistens eine postzygotische Mutation, die sich als embryonale Störung widerspiegelt. Ausschlaggebend dafür ist das vermehrte, verminderte oder ungleichmäßige Vorkommen von normalen Zellen oder Gewebe.

Unterschieden wird zwischen Nävi die seit der Geburt vorhanden sind und solche die im Laufe des Lebens frisch auftreten. Ein weiteres Unterscheidungsmerkmal ist die Herkunft der Nävi. So unterscheidet man Nävi des melanozytären Systems (Pigmentnävi) von Nävi die von den unterschiedlichen Schichten der Haut ausgehen (epitheliale Nävi, Bindegewebsnävi, Blutgefäßnävi). In ihrer Anordnung folgen sie

entweder einem bestimmten Dermatome, häufiger allerdings den Blaschko-Linien. Es ist ein Art Liniensystem der Haut, welches bestimmten, kongenitalen Hautanomalien folgt. Sie verlaufen nahezu identisch zu den üblichen Dermatomegrenzen, unterscheiden sich jedoch am Rücken bzw. Bauch und Flanken. Am Rücken steigen sie steil an bzw. fallen bogenförmig. Im Gegensatz dazu bilden der Bauch und die Flanken S-förmige Figuren. (12,13)

## **4. Nävogengese der melanozytären Nävi**

Die Entwicklung von melanozytären Nävi ist ein multifaktorieller und dynamischer biologischer Prozess, der von vielen unterschiedlichen endogenen wie auch exogenen Faktoren beeinflusst wird. Es wird vermutet, dass hierbei die Neuralleiste eine tragende Rolle einnimmt, in dem Zellen von der Neuralleiste in die Epidermis migrieren. (14,15)

## **5. Bedeutung der Melanozyten**

### **5.1 Allgemeines**

Der Begriff Melanozyt kommt aus dem Griechischen und bedeutet so viel wie schwarze Zelle. Hauptaufgabe der Melanozyten ist die Bereitstellung des Pigments Melanin, das für die Farbe der Haut verantwortlich ist. Außerdem dient das Melanin dem Körper als Schutz vor UV-Strahlung. Lokalisiert sind die Melanozyten in der Basalschicht der Epidermis, im Bulbus des Haarfollikels und in der äußeren Wurzelscheide. Vereinzelt können auch Melanozyten in der Dermis vorkommen. Die Hauptmerkmale dieser Zellen sind die Fähigkeit Melanin zu produzieren und deren Ursprung aus den Neuralleistenzellen. Letzteres ist wichtig, da zwar auch andere Zellen in der Lage sind Melanin zu produzieren, jedoch haben diese unterschiedliche embryonale Ursprünge (z.B. Pigmentepithel der Netzhaut, Epithelien der Iris und des Ziliarkörpers des Auges, einige Neuronen, Adipozyten). Obwohl alle Melanozyten aus embryonalen Zellen (Neuralleistenzellen (NCC)) stammen und die Fähigkeit haben Melanin zu produzieren, bestehen die Aufgaben an den Zielorten meistens nicht nur aus der reinen Melanin-Synthese.

Beim Embryo befinden sich die Vorläuferzellen der Melanozyten in der Neuralleiste,

embryologisch betrachtet also in der Nähe des späteren Rückenmarks. Körpereigene Botenstoffe führen in Folge dazu, dass die Melanozyten bereits ab dem 2ten Schwangerschaftsmonat beginnen in Richtung Haut zu wandern. Dabei wandern diese Zellen entlang der Nervenscheiden in verschiedene Gewebe wie beispielsweise die Haut, die Meningen oder das Auge ein.

Der Lebenszyklus von Melanozyten besteht aus mehreren Schritten: der Differenzierung aus der Neuralleiste, Migration und Proliferation von Melanoblasten, Differenzierung von Melanoblasten in Melanozyten, Proliferation und Reifung von Melanozyten an den Zielstellen und schließlich dem Zelltod. (16,17)

## **5.2 Histologie**

Im Lichtmikroskop lassen sich die Melanozyten mit ihren Dendriten nicht sicher identifizieren. Anders verhält es sich elektronenmikroskopisch aufgrund der charakteristischen, pigmentierten, strukturlosen Organellen, den Melanosomen oder deren pigmentlosen Vorstufen, den Prämelanosomen.

Charakteristisch für die Melanozyten ist der große Zellkern und der – wie bei allen sekretorisch aktiven Zellen - gut entwickelte Golgiapparat. Daneben findet man ultrastrukturell Filamente, die biochemisch als Vimentinfilamente eingestuft wurden.

Wie bereits zuvor erwähnt, speichern die Melanozyten das Pigment Melanin, welches aus Tyrosin in Melanosomen synthetisiert wird und geben diese Melanosomen an die benachbarten Keratinozyten ab. Somit gehören sie zur Gruppe der sekretorisch aktiven Zellen.

Für diesen komplexen Transport- und Übergabeprozess der Melanosomen sind Mikrotubuli hauptverantwortlich.

Jeder Melanozyt ist mit mehreren Keratinozyten verbunden, im Mittel versorgt ein Melanozyt 36 Keratinozyten. Diese strukturelle und funktionelle Einheit nennt man epidermale Melanineinheit. (12)

## 5.3 Melaninsynthese

Die Melanogenese ist ein biochemischer Weg, der für die Melaninsynthese verantwortlich ist. Sie findet in den Melanozyten - genauer gesagt in getrennten Zytoplasmen - den Melanosomen statt. Es werden zwei Haupttypen von Melanin produziert - Pheomelanin und Eumelanin. Sie unterscheiden sich in der Farbe und der Art und Weise wie sie synthetisiert werden.

Melanin hat zahlreiche Eigenschaften, die positiv auf den Körper wirken.

Die Verfügbarkeit der Substrate und die Funktion der Melanogenese-Enzyme entscheiden schlussendlich darüber, welcher Melanintyp hergestellt wird. (Abbildung 3).

Wichtig für die Melanin-Synthese ist die Produktion des Enzyms Tyrosinase, welche bei erhöhter UVB-Strahlung steigt. So wandelt das Enzym Tyrosinase (TYR) an der Zellmembran Tyrosin durch Hydroxylierung zu L-3,4-Dihydroxyphenylalanin (DOPA) um, welches schnell zu Dopaquinon oxidiert wird.

### **Pheomelanin:**

In Gegenwart von Cystein reagiert Dopaquinon damit, wodurch 3- oder 5-CysteinylDOPAs entstehen, die durch Oxidation und Polymerisation zu Pheomelanin werden, das wiederum für das gelb-rot lösliche Melanin verantwortlich ist.

### **Eumelanin:**

In Abwesenheit von Thiolen (Cystein, Glutathion oder Thioredoxin) wird das braunschwarze Eumelanin gebildet, das wiederum in 2 Untergruppen unterteilt wird. Dafür wird Dopachinon durch Cyclisierung zu Dopachrom umgewandelt. Durch Verlust von Carbonsäure wird 5,6 Dihydroxyindol (DHI) gebildet, das wiederum oxidiert wird und durch Polymerisation zu DHI-Melanin wird. Durch Zuhilfenahme des Enzyms TYRP2 wird DHI-2-Carbonsäure gebildet und zu DHICA-Melanin katalysiert.

Menschliche Haut enthält eine Mischung aus allen Melaningruppen. Für die sichtbare Pigmentierung ist das Verhältnis der verschiedenen Melaningruppen verantwortlich. Für die Vielfalt der Pigmentierung der Haut unter den verschiedenen ethnischen Gruppen ist das Eumelanin verantwortlich. Das Verhältnis von Eumelanin zu Pheomelanin entscheiden über die Hautfarbe. (17)

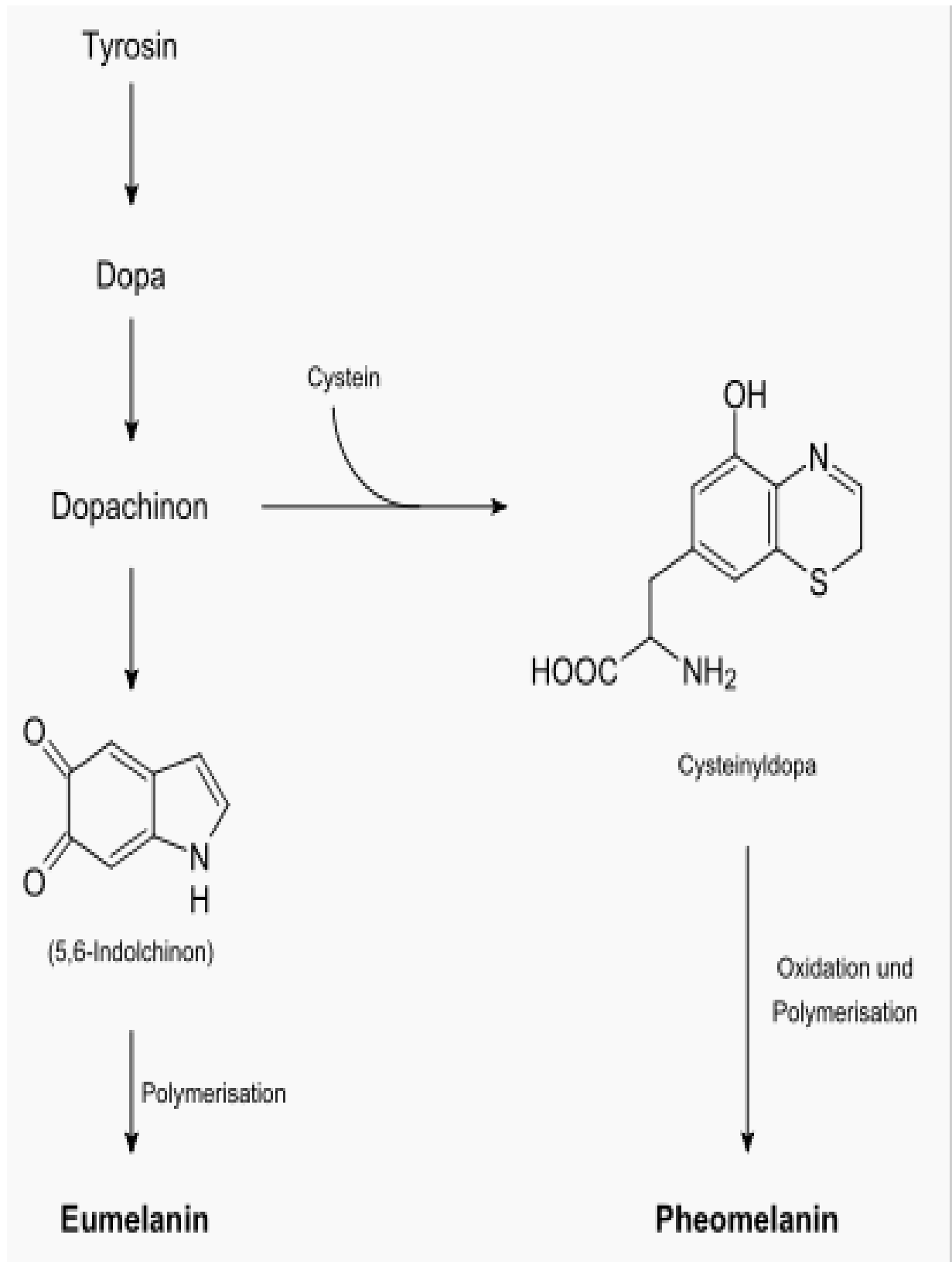


Abbildung 3: Vereinfachtes Schema der Melaninsynthese in Melanozyten während der Melanogenese

Ein klinisches Beispiel das zeigt wie wichtig das DOPA für die Melaninsynthese ist, ist das angeborene Horner Syndrom. Hierbei kann es aufgrund einer fehlenden Sympathikus Innervierung der Iris, zu einem schrittweisen einseitigen Verlust der Pigmentierung ohne entzündliche Ursache kommen. Die Innervierung wäre aber nötig, um sympathische Botenstoffe - wie Adrenalin, Nordadrenalin und das für die Melaninsynthese so wichtige Dopamin - aus den Vesikeln der Nervenendungen auszuschütten. Durch das fehlende Dopamin ist keine Melaninsynthese der Melanozyten möglich und als Folge dessen kommt es zu einer fehlenden Pigmentierung der Iris. Weitere Hauptsymptome der Krankheit sind Ptosis, Miosis, Anhidrose, Enophthalmus bzw. Pseudoenophthalmus und gegeben falls Ausfall des Musculus orbitalis. (18)

## **5.4 Embryologie der Melanozyten**

Wie bereits erwähnt stammen alle Melanozyten aus embryonalen Zellen der Neuralleiste. Diese Zellen haben ihren Ursprung in der embryonalen Keimschicht, genauer gesagt dem Ektoderm. Unter Einfluss der Chorda differenziert sich der mittlere Bereich der Keimscheibe in das sogenannte Neuroektoderm, das als neuronale Platte bereits bei einem 4 Wochen alten menschlichen Embryo zu sehen ist. Diese Platte entwickelt sich in das Neuralohr weiter, welches für die Entwicklung des zentralen Nervensystems – Gehirn, Rückenmark – zuständig ist.

Während dieses Prozesses genannt Neurulation, trennen sich eine Gruppe von Zellen der Neuralplatte und verändern ihren Phänotyp von „epithelial“ zu „mesenchymal“ und migrieren aus dem Neuroepithel. Diese neuroektodermalen Zellen die an verschiedene Orte des Embryos wandern, nennt man Neuralleistenzellen (NCC). Neuralleistenzellen sind zunächst multipotente Zellen, die aber allmählich abstammungsabhängig in ihrem Entwicklungspotential beschränkt sind. Dieses Potential wird durch die anatomische Lokalisation entlang der kranial-kaudalen Achse bestimmt. So können sich z.B. craniale NCC zu Neuronen, Gliazellen, wie auch zu Osteozyten und Muskelzellen differenzieren, während sich am Stamm liegende NCC zu endokrinen Zellen und Gliazellen des peripheren Nervensystems differenzieren. Diese Zellen vermehren sich und beginnen schlussendlich verschiedene molekulare Marker zu exprimieren.

Neuralleistenzellen sind traditionell in vier regional verteilten Populationen gruppiert: Schädel, Vagus, Rumpf und Sakral. Melanozyten entstammen hauptsächlich aus den Schädel- und Rumpf lokalisierten NCC.

Melanozyten im Bereich des Kopfes entwickeln sich aus den kranial liegenden NCC. Für die Entwicklung der Melanozyten des restlichen Körpers sind die NCC im Bereich des Stammes verantwortlich. Von embryonalen Leitungsbahnen ausgehend, werden die Stamm-NCC in eine dorsale und ventrale Population gegliedert. Bis jetzt ist man davon ausgegangen, dass der dorso-laterale Anteil der Zellen die Hauptquelle der Entwicklung der Melanozyten darstellt, während der ventrale Anteil für die Entwicklung des peripheren Nervensystems und des Nebennierenmarks zuständig ist. Es gibt aber starke Anzeichen dafür, dass eine Fraktion der Melanozyten zuerst ventral entsteht und später entlang der Nerven migriert.

Zellen die in einer Nervenscheide (Schwann-Zellen) vorliegen, haben das Potenzial auch nach der Geburt Melanozyten zu erzeugen. Diese Zellen dringen während des Prozesses der embryonalen Hautinnervation in die Epidermis ein.

Ein klinisches Beispiel für die enge Verbindung dieser Zellen ist der Mb. Reklinghausen (Neurofibromatose Typ I). Dabei handelt es sich um eine autosomal-dominante und monogen vererbte Multiorganerkrankung, die das Nervensystem und die Haut befällt. Typische Erkrankungsbilder sind gutartige Tumore, die von den Zellen der Schwann'schen Scheide ausgehen, sogenannte Neurofibrome. Häufig ist auch die Iris betroffen und zeigt die dafür typischen Lischknötchen, bei denen es sich histologisch um kleine pigmentierte melanozytäre Nevi handelt. (19)

Jüngste Erkenntnisse zeigen, dass kongenitale (pränatale) Nävi am Beginn ihrer Entwicklung als intradermale Nävi vorkommen. Diese Erkenntnisse unterstützen die Hypothese, dass Vorläufer der Melanozyten ihre Ursprünge dermalen Zellen zu verdanken haben. Es wird vermutet, dass pränatale Nävi sich aus Vorläufern der Schwann-Zellen entwickeln, welche entlang der Hautnerven die Epidermis erreichen. Diese reagieren wiederum mit verschiedenen Faktoren epidermaler Zellen und differenzieren sich schlussendlich zu Melanozyten. Außerdem wurde die Kommunikation zwischen dem Nervensystem und epidermalen Melanozyten nachgewiesen. Die Beobachtung, dass epidermale Melanozyten sich molekular von dermalen Melanozyten unterscheiden, scheint die Hypothese zu bekräftigen, dass Hautmelanozyten mehrere Ursprünge haben. So stammen Melanozyten in der Haut entweder direkt von NCC ab, welche in die Haut über dorsolaterale Leitungsbahnen

migrieren, oder sie entstehen durch ventrale Vorläufer, die Myelinscheiden um die Nerven der Haut bilden. Während der Reise durch die Dermis vermehren und verbreiten sich die Melanozyten, bis sie schlussendlich an ihren endgültigen Bestimmungsort gelangen. Dieses findet in den meisten Fällen in der 6-8 bzw. 12-13 Entwicklungswoche statt, wo sie größtenteils in der Epidermis lokalisiert sind.

Interessant zu erwähnen ist, dass dermale Melanozyten zwar während der menschlichen Entwicklung des Fötus zu sehen sind, nicht aber nach der Geburt. Außerdem sei zu erwähnen, dass die Entwicklung der Hautnerven zeitgleich mit dem Vorkommen der Melanoblasten in der Dermis einhergeht. Abschließend kann man sagen, dass die Entwicklung der Melanoblasten ein dynamischer Prozess ist, der die Aktivierung verschiedener Botenstoffe erfordert.

Wenn man sich die Frage nach der Entwicklungsmöglichkeit der Melanozyten stellt, so ist mit einer hohen Wahrscheinlichkeit anzunehmen, dass es in den Hautnerven befindliche Zellen gibt, die Stammzelleneigenschaften besitzen und die Möglichkeit haben, sich zu Melanozyten zu differenzieren. Diese Zellen werden in einem stammzelleartigen Zustand gehalten, bis das Signal der Hautnerven zur Differenzierung zu Melanozyten kommt. (20–23)

## **6. Unterteilung von oculokutanen Nävi**

Oculokutane Nävi entstehen aus den gleichen embryologisch abgeleiteten Melanozyten wie Nävi der Haut, jedoch gibt es Unterschiede in der Melaninsynthese. Prinzipiell gibt es im Auge zwei Typen von melaninhaltigen Zellen.

Es gibt Melanozyten in der Konjunktiva und Uvea die ähnlich wie die Melanozyten der Haut ihren Ursprung in der Neuralleiste haben. Da die Melaninproduktion in der Uvea entwicklungszeitlich relativ spät passiert, kann es sein, dass die Uvea bei der Geburt noch unpigmentiert ist und erst später (während der ersten 2 Lebensjahre) pigmentiert. Melanozyten der Uvea werden als Vorläuferzellen verschiedener Melanome gesehen.

An der inneren Seite der Iris, des Ziliarkörpers und der Netzhaut gibt es pigmentierte Epithelzellen (PE-Zellen), die auch Melanin enthalten. Diese Pigmentzellen entstammen jedoch nicht dem Neuralrohr sondern entwickeln sich direkt aus dem inneren Augenbecher. PE-Zellen enthalten typischerweise größere Melanin Granula als die Melanozyten der Uvea bzw. Konjunktiva und sind unabhängig vom Hauttyp

sehr dunkel pigmentiert.

Obwohl die PE-Zellen die Möglichkeit haben zu proliferieren, werden sie selten bösartig. (24,25)

## **6.1 Pigmentierte Hautveränderungen der Sclera bzw. Konjunktiva**

Gutartige epitheliale Melanosen sind häufige, konjunktivale Läsionen, die mit kutanen Epheliden (Sommersprossen) verglichen werden können. Sie sind häufig bilateral und erscheinen normalerweise am Limbus (Übergangszone zwischen Horn -und Lederhaut) als brauner, fleckiger Bereich konjunktivaler Hyperpigmentierung, die sich auf die Bindehaut beschränken. Mikroskopisch benigne epitheliale Melanosen entstehen durch Hyperpigmentation der basalen Keratinozyten mit einer variablen Anzahl von dendritischen Melanozyten. Diese Läsionen sind gutartig und benötigen keine weitere Behandlung. (25)

## **6.2 Okuläre Melanosen**

Ist eine angeborene Hyperpigmentierung der Uvea vorhanden, so spricht man von einer Melanosis oculi bzw. okulären Melanose. Sie spiegelt sich in einer auffallenden Heterochromie wieder, in dem es die Iris so dunkel erscheinen lässt, dass man die Pupille kaum mehr erkennen kann. In den meisten Fällen erscheint sie als eine diffuse, blaugraue Hyperpigmentierung der Episklera, die aufgrund einer erhöhten Anzahl von fusiformen Melanozyten in der Sklera und Episklera entsteht. Die Farbe der Läsion ist durch die Tiefe der Melanozyten festgelegt. Gibt es das Auge begleitende Hyperpigmentierungen der periokulären Haut, so spricht man von einem Nävus Ota, dazu später mehr.

Differenzialdiagnostisch müssen die Okulären Melanosen von potentiell gefährlichen erworbenen Melanosen des Auges abgegrenzt werden. (25–27)

### **6.3 Nävi der Konjunktiva**

Konjunktivale Nävi erscheinen typischerweise als braune, gut umschriebene Läsionen am Limbus, wobei sie auch an anderen Stellen des Auges, wie zum Beispiel am Lidrand, auftreten können.

Sie können bereits von Geburt an vorhanden sein, werden aber in der Regel erst in der Kindheit festgestellt, wenn die Läsionen durch ihre Pigmentierung auffällig werden. Jedoch bleiben ca. 30% der konjunktivalen Nävi klinisch amelanotisch.

Die Schwierigkeit bei diesen Läsionen ist die klinische Differenzierung zu konjunktivalen Melanomen. Insbesondere die junktionalen Nävi ähneln den malignen Melanomen, sowohl in ihrem klinischen, als auch in ihrem histologischen Aussehen.

Der kritische Faktor ist das Alter der PatientInnen, da die wahren junktionalen Nävi in der Regel nur in der Kindheit zu sehen sind. Aufgrund der Seltenheit dieser Läsionen, sollte bei jeder pigmentierten Läsion der Bindehaut als Differenzialdiagnose das maligne Melanom im Vordergrund stehen.

Als Unterscheidungsmerkmal gelten unter anderem die epithelialen Pseudozysten, die leicht durch die Spaltlampen-Biomikroskopie sichtbar gemacht werden können und für benigne konjunktivale Nävi charakteristisch sind. Obwohl sie das Potential haben, maligne zu entarten, folgt der überwiegende Teil der konjunktivalen Nävi einem gutartigen Verlauf. (25,28,29)

### **6.4 Primary Acquired Melanosis**

Primary Acquired Melanosis (PAM) bezeichnet ein Spektrum an Krankheiten, insbesondere einzelne Läsionen, die in der Zytologie eine Neigung zu malignen Transformationen haben. Diese Läsionen erscheinen typischerweise als diffuse, unregelmäßige, flache, braun hyperpigmentierte Bereiche auf der Bindehaut, meistens am Limbus. Prinzipiell können sie jeden Bereich der Bindehaut beeinflussen und haben oft mehrere Brennpunkte, allerdings sind PAM in den meisten Fällen unilateral. Zeitpunkt für das Auftreten ist meistens das mittlere bis höhere Lebensalter.

PAM werden in zwei große histologische Gruppen unterteilt, PAM mit und ohne Atypien. Diese Unterscheidung wird verwendet, um sowohl Behandlung wie auch Prognose zu bewerten. Zur Gruppe der PAM ohne Atypien gehören histologisch betrachtet Läsionen, in denen es zu einer epithelialen Hyperpigmentation ohne

Hyperplasie der Melanozyten gekommen ist. Diese Läsionen werden mit einem geringen Entartungsrisiko assoziiert.

PAM mit Atypien sind präkanzeröse Läsionen. Das Risiko zum Fortschreiten eines Melanoms korreliert mit der Art der Melanozyten, dem Grad der zellulären Atypien und deren Wachstumsmuster. (25,27)

## **6.5 Nävi der Iris**

Die meisten Nävi der Iris sind im unteren Abschnitt der Iris lokalisiert und erscheinen als diffuse, meist mäßig bis stark pigmentierte Läsionen.

Histologisch betrachtet sind die meisten Iris Nävi aus einer Proliferation von Spindel und dendritischen Melanozyten zusammengesetzt, die eine Struktur schaffen, die schlussendlich die normale Architektur der Iris verdrängen. Im Gegensatz dazu gibt es Sommersprossen der Iris, die ohne eine erhöhte Anzahl von Melanozyten im Irisstroma ebenfalls zu einer Hyperpigmentierung der Iris führen können. Diese sind durchwegs benigne und haben kein malignes Potenzial.

Oft treten Iris Nävi bei PatientInnen mit Neurofibromatose, bei Personen mit Melanosis Oculi oder Nävus Ota auf.

Da das dokumentierte Wachstum einer Läsion ein wichtiger Indikator für die Bösartigkeit darstellt, sollten alle Iris Nävi jährlich kontrolliert und untersucht werden. Prinzipiell bleibt die große Mehrheit gutartig und bedarf keiner weiteren Behandlung. Als klinisches Beispiel ist das Cogan-Reese Syndrom zu erwähnen. Dieses ist durch mehrere Iris Knötchen, Sekundärglaukome und einer Störung der Hornhaut gekennzeichnet, wobei es eher auf einer Hyperplasie des Hornhautendothels als auf eine Aberration in der melanozytischen Zelllinie zurückzuführen ist. (25,30)

## **6.6 Choroidale Nävi**

Choroidale Nevi treten bei 1% bis 6% der allgemeinen Bevölkerung auf und werden häufig bei routinemäßigen funduskopischen Untersuchungen bemerkt. Sie erscheinen meist als graue, flach oder leicht erhabene diskrete choroidalen Läsionen auf, die variabel pigmentiert sein können. Typischerweise werden diese Läsionen erst nach der Pubertät erkannt, was möglicherweise mit dem Zeitpunkt des Eintritts der Pigmentierung der Läsion zusammenhängt. Dennoch bleiben manche choroidale Nävi amelanotisch, was die Diagnose in manchen Fällen erschweren kann. Die

Mehrheit der choroidalen Nävi haben einen Durchmesser zwischen 1,5 und 5mm und sind in der hinteren Hälfte der Aderhaut zu finden. Histologisch gibt es vier Arten von Nävuszellen die in der Aderhaut zu sehen sind: polyedrische, spindelförmige, fusiforme/dendritische und Ballon-Zellen. In den meisten Fällen besteht bei choroidalen Nävi eine Kombination dieser Zellen, wobei polyedrischen Zellen die Mehrheit ausmachen. Bei größeren choroidalen Nävi besteht die Schwierigkeit sie von choroidalen Melanomen zu unterscheiden. Als klinische Indikatoren der gutartigen choroidalen Nävi dienen schiefergraue Drusen (eine Degenration des darüber liegenden retinalen Pigmentepithels), subretinale Neovaskularisationen und das Auftreten eines Halo Nävus. (25,30–32)

## 7. Nävus Ota

### 7.1 Klinik

Nävus Ota, auch Nävus fuscocaeruleus Ophthalmo-maxillaris genannt, wurde erstmalig 1939 durch Ota und Tanino beschrieben und beschreibt pigmentäre (meist blau bis bräunlich) gutartige Dermatosen, die in den innervierten Bereichen des Nervus Trigeminus auftreten können. In bis zu 90% der Fälle kommt es zu unilateralen Hyperpigmentierungen, die von Geburt an bestehen oder sich erst im Laufe der Pubertät manifestieren. Bei eher oberflächlich gelegenen Melanozyten kommt es zu bräunlichen Verfärbungen, bei tiefer liegender Melanozyten Lokalisation zu bläulichen, eher unscharfen, nicht erhabenen Arealen. Diese können sich unter hormoneller Beeinflussung (Pubertät, Schwangerschaft oder Menstruationszyklus) im Laufe der Zeit verändern. In der Augenregion können diese Läsionen auf der Bindehaut, Sklera, Episklera, Lederhaut, Hornhaut, Iris, Choroidea, Retina, dem retrobulbären Fett und den Augenmuskeln auftreten. (1,2,33–37)

### 7.2 Ätiologie

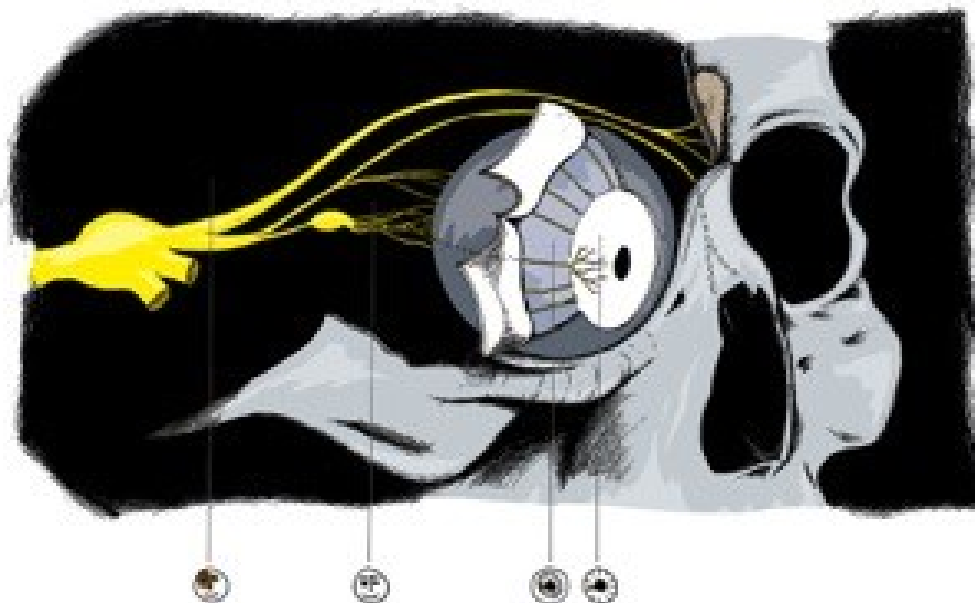
Derzeit wird angenommen, dass eine Heteroplasie, die während der Embryonalentwicklung durch Melanozytenmigration verursacht wird für die Entstehung verantwortlich ist. Wie bereits erwähnt, wandern die Melanoblasten (Melanozyten-Vorläufer) während der Hautentwicklung meist den dorsolateralen Weg entlang der peripheren Nervenscheiden, wodurch sie progressiv pigmentproduzierende Fähigkeiten und die Form der Melanozyten erwerben.

Die Entdeckung von „aberranten“ Melanozyten in der Dermis hat zur Erkenntnis geführt, dass melanozytäre Nävi durch eine vorübergehend beschleunigte Proliferation von melanozytär abstammenden Zellen entstehen, wobei der Zeitpunkt und der Ort der Proliferation über die Größe der angeborenen oder erworbenen Nävi bestimmen. Entsprechend dem aktuellen Konzept der Nävogenese der kutanen Nävi, die besagt, dass es zu einer Melanoblastenmigration entlang der peripheren Nervenblättern kommt, deutet vieles darauf hin, dass auch die Melanoblasten des Auges und der periokulären Region entlang der Nervenbahnen wandern, sich dann entlang der Nervenverästelungen aufteilen um den endgültigen Bestimmungsort zu

erreichen. Manchmal kommt es dazu, dass die Melanozyten das Oberflächenepithel nicht erreichen.

In diesem Zusammenhang ist der Nervus Trigeminus mit seinen drei Hauptästen, N. ophthalmicus (V1), N. maxillaris (V2), N. mandibularis (V3) von entscheidender Bedeutung. Der N. ophthalmicus, der für die Innervation der okularen und periokularen Region zuständig ist, teilt sich wiederum selbst in drei Zweige, die durch sympathische und parasympathische Nervenfasern miteinander verbunden sind. Einige Zweige, sogenannte Ciliar-Nerven, dringen in das Auge ein, verlaufen unter der Uvea und innervieren die Cornea, den Ziliarkörper und die Iris. Die restlichen Äste außerhalb des Auges innervieren die Bindehaut, die Tränendrüsen, Teile der Schleimhaut der Nasenhöhle, Augenbrauen, Stirn, Nase und die Haut der Augenlider. Wenn eine abnormale oder beschleunigte Melanoblastenmigration- und proliferation während der Embryogenese stattfindet, noch während die Melanoblasten V1 erreichen, kann es zu einer melanozytären Neoplasie im Bereich der von V1 innervierten Gebiete kommen, wie es im Fall des Nävus Ota zutrifft.

In Abhängigkeit von der Zeit und dem Ort des Beginns der melanozytären Proliferation, entstehen dann Läsionen unterschiedlicher Größe, im Bereich des Auges und/oder in der periokulären Hautregion. (2,38–42)



**Abbildung 4: Schematische Darstellung der Route der melanozytären Migration im Bereich des Nervus Trigeminus**

### **7.3 Epidemiologie**

Prinzipiell kommt der Nävus Ota bei allen Rassen vor, mit vermehrtem Auftreten in der asiatischen und dunkelhäutigen Bevölkerung. Gehäuft in Japan mit einer Prävalenz von 0,2-0,5%. Das weibliche Geschlecht ist 3-5mal häufiger betroffen und wurde zusätzlich durch eine Assoziation mit Neurofibromatose und dem Klippel-Trénaunay-Weber-Syndrom beschrieben. (36)

### **7.4 Morphologie**

Klassischerweise findet man morphologisch stark pigmentierte, fusiforme oder dendritische Zellen mit vergrößerten Melaningranulae. Außerdem besitzen die Zellen weitgehend uniforme Zellkerne.

In den meisten Fällen sind die Hautveränderungen auf die Dermis begrenzt, die basale Epidermis ist normalerweise nicht betroffen. (36)

### **7.5 Prognose (Entartungsrisiko)**

Der Nävus Ota wird mit einigen Anomalien des Auges wie zum Beispiel dem angeborenen Glaukom, dem Duane-Syndrom und dem malignen Melanom in Verbindung gebracht. Wie bereits erwähnt tritt der Nävus Ota überwiegend in der schwarzen und asiatischen Bevölkerung auf. Diese Personen haben ein geringes Risiko an einem Uvealmelanom im Laufe ihres Lebens zu erkranken. Im Gegensatz dazu haben weiße PatientInnen mit einer Melanosis Oculi oder einem Nävus Ota, die nur einen kleinen Prozentsatz der Betroffenen ausmachen, ein signifikant erhöhtes Risiko für ein Uvealmelanom. In 97% der Fälle liegt das maligne Melanom auf der ipsilateralen Seite zur dermalen Pigmentierung. Außerdem können maligne Veränderungen auf der Haut, Iris, Ziliarkörper, Choroidea und dem Gehirn auftreten. Deshalb wird empfohlen, dass alle PatientInnen sich jährlich einer vollständigen ophthalmologischen Untersuchung unterziehen sollen. Zusätzlich wird bei klinischem Verdacht eines möglichen Orbitamelanoms ein MRI der Orbita durchgeführt.

Bis zu 10% der PatientInnen können im Laufe ihres Lebens an einem Glaukom erkranken. In den meisten Fällen handelt es sich dabei um ein Offenwinkelglaukom, das aufgrund der fehlenden Abflussmöglichkeit zustande kommt. Es wird vermutet, dass es durch die hohe Anzahl an Melanozyten und der damit verbundenen

Hyperpigmentierung im Bereich des Trabekelwerkes zu einer Reduktion des Abflusses kommt, was wiederum zu einer Steigerung des Augeninnendrucks führt und zu einem Glaukom führen kann. (25,33,43)

## **7.6 Therapie**

In der Regel ist die Behandlung nur aus kosmetischen Gründen indiziert. Derzeit stehen dafür verschiedene Methoden zur Verfügung. Auf der einen Seite der Rubinlaser, der bei oberflächlichen Läsionen zum Einsatz kommt und durch Melanozytendestruktion eine Aufhellung der Haut bewirkt, zum anderen besteht die Möglichkeit der Kryotherapie, eventuell mit Dermabrasion der oberflächlichen Hautschichten. Als operative Alternative steht die chirurgische Exzision mit anschließender Defektdeckung zur Auswahl. (36)

## **7.7 Klassifikation**

Seit mehr als 70 Jahren wird die Tanino Klassifikation zur Einteilung von Nävus Ota PatientInnen verwendet. Diese unterteilt den Nävus Ota je nach Bereich der Hautbeteiligung in 4 Typen.

Im Jahre 2013 veröffentlichte das Peking Union Medical College Hospital (PUMCH) eine neue Klassifikation, die auf den Innervierungsgebieten der verschiedenen Äste des Nervus Trigemini basiert. Diese stützt sich auf Daten die während einer Follow-Up Studie in den letzten 12 Jahren gesammelt und ausgewertet wurden. (1,44)

### **7.7.1 Tanino Klassifikation**

Wie bereits erwähnt gibt es bei der Tanino Klassifikation 4 Typen, die sich auf die verschiedenen Hautbeteiligungen bei PatientInnen mit Nävus Ota beziehen.

1. Typ I: Schwache Pigmentierung, die in vier Subtypen unterteilt wird.
  - Typ Ia - Pigmentierungen, die die Augenregion betreffen: Hautbeteiligungen des oberen und unteren Augenlides und ein Teil der Schläfenregion.
  - Typ Ib - Pigmentierungen im Bereich des Jochbeins und des unteren Augenlides.
  - Typ Ic - Pigmentierungen im Bereich der Stirn.

- Typ Id - Pigmentierungen im Bereich des Nasenloches.
2. Typ II: Mäßige Pigmentierung die sich auf die Haut des oberen und unteren Augenlides, der Jochbeinregion, Wange, Schläfe, Nasion und der Nasenflügel beschränkt.
  3. Typ III: Starke Pigmentierung bei Beteiligung der Kopfhaut, Stirn, oberes und unteres Augenlid, Jochbeinregion, Wange, Schläfe, Nasion, Nasenflügel und dem posterioren/superioren Bereich der Ohrmuschel.
  4. Typ IV: Bilaterale Pigmentierungen. (1)

### 7.7.2 PUMCH Klassifikation

Bei der PUMCH Klassifikation sind die Innervierungsgebiete der 3 Äste (V1-V3) des Nervus Trigemini ausschlaggebend (Abb. 5 + 6)

1. V1 Augenast (Nervus ophthalmicus): Er ist für die sensible Innervation im Bereich des Auges zuständig und wird weiter in 4 Nervenäste unterteilt (Ramus tentorii, Nervus frontalis, Nervus lacrimalis, Nervus nasociliaris). Diese innervieren das obere Augenlid, die Haut der Stirn und Schädeldecke, sowie den knöchernen Nasenrücken.
2. V2 Oberkieferast (Nervus maxillaris): Er innerviert sensibel den vorderen Oberschädel und teilt sich in 4 weitere sensible Äste (Nervus zygomaticus, Rami nasales, Nervi palatini, Nervus infraorbitalis), welche das untere Augenlid, die Nasenflügel, die Oberlippe und die Haut der Jochbein -und Schläfenregion versorgen.
3. V3 Unterkieferast (Nervus mandibularis): Er innerviert die untere Gesichtsregion und die Zunge und steuert die Kau -und Teile der Mundbodenmuskulatur sowie das Gaumensegel und das Trommelfell. Er verzweigt sich weiter (Ramus meningeus, Kaumuskeläste, Nervus buccalis, Nervus auriculotemporalis, Nervus lingualis, Nervus alveolaris inferior) und versorgt sensibel die Haut der Wange, der Schläfen -und Kopfhaut, Kinn und der Unterlippe. (1,45–47)

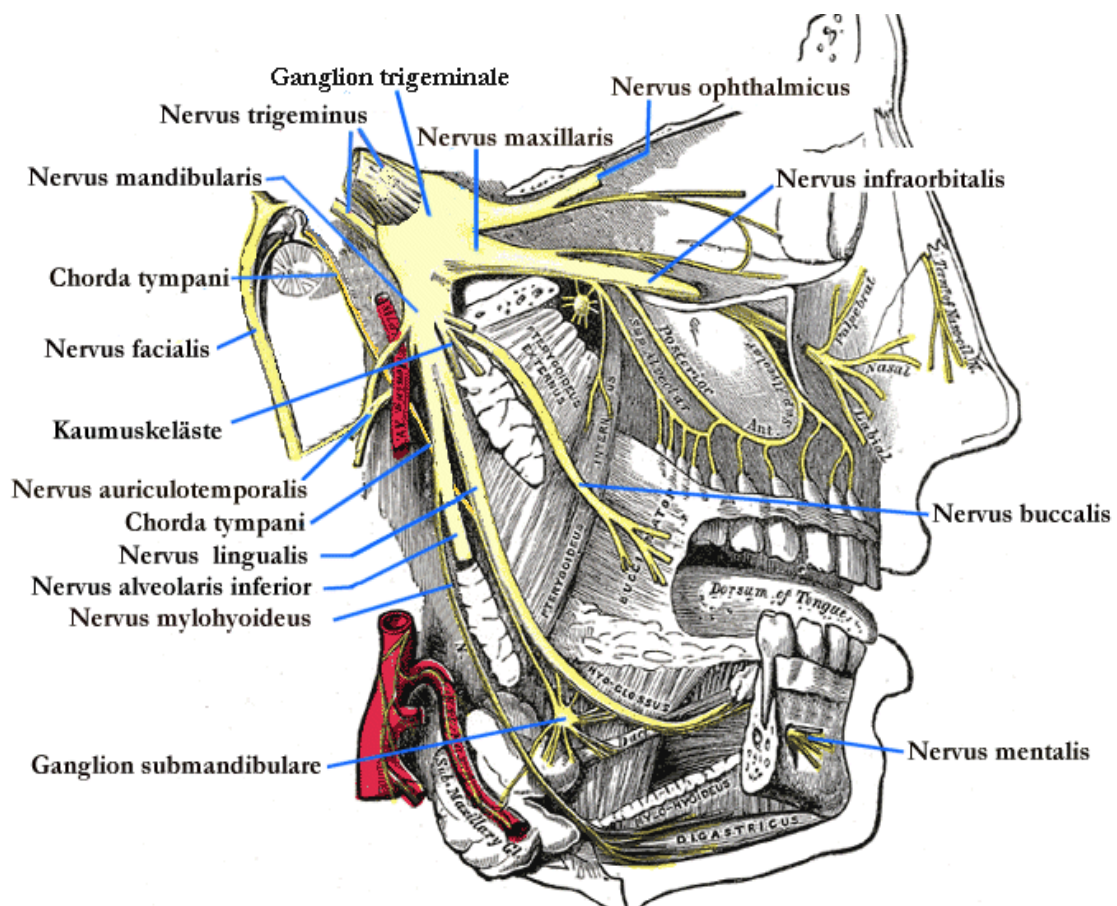


Abbildung 5: Anatomische Darstellung der drei Äste des Nervus Trigeminus

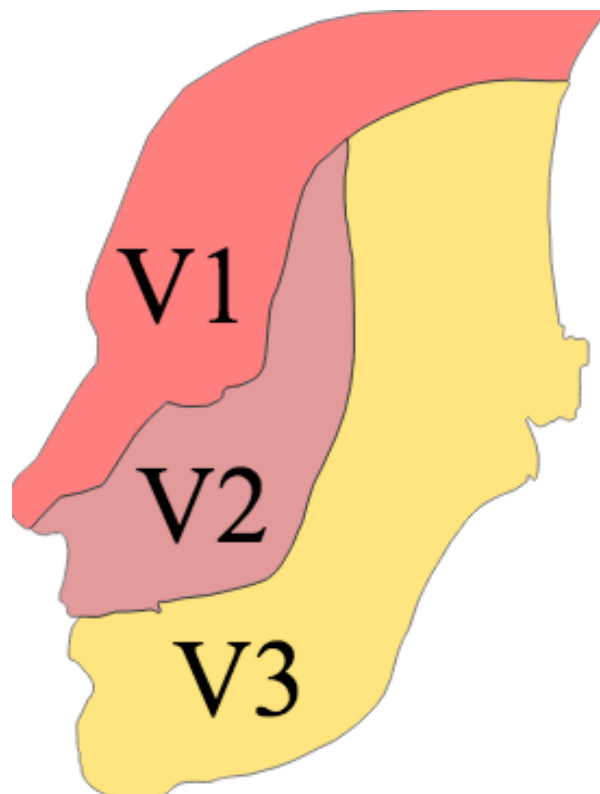


Abbildung 6: Innervationsgebiete des Nervus Trigeminus (V1-V3)

Anhand der 3 Äste und deren Innervierungsgebieten unterteilt sich die PUMCH Klassifikation in 5 Typen:

1. Typ I: Beschreibt Pigmentierungen bei denen nur ein Zweig des Trigemini beteiligt ist. Typ Ia: Pigmentierung im Bereich des Innervierungsgebietes von V1 des Nervus Trigemini. Typ Ia1: Beteiligung der Stirn (Nervus frontalis). Typ Ia2: Pigmentierung mit Einbeziehung der Stirn und des Augenlides (Nervus frontalis und Nervus lacrimalis). Typ Ib: Pigmentierung im Bereich von V2. Typ Ib1: Beteiligung des unteren Augenlides (Nervus infraorbitalis). Typ Ib2: Beteiligung des Unterlides, Jochbeinregion, Schläfenbereich (Nervus infraorbitalis, Nervus zygomaticus). Typ Ib3: Beteiligung der Nasenflügel (Nervus infraorbitalis). Typ Ic: Pigmentierung im Bereich des dritten Zweiges (V3).
2. Typ II: Pigmentierungen, die 2 Zweige des Trigemini betreffen. Typ IIa: Beteiligung von V1 und V2. Typ IIa1: Innervationsgebiete des Nervus infraorbitalis und Nervus lacrimalis. Typ IIa2: Beteiligung der Augenhöhle, der Jochbeinregion und des Schläfenbereiches (Nervus infraorbitalis). Typ IIa3: Beteiligung Stirn, Augenhöhle, Jochbeinregion und Schläfenbereich (Nervus infraorbitalis, Nervus lacrimalis, Nervus zygomaticus). Typ IIb: Innervationsgebiete von V2 und V3.
3. Typ III: Pigmentierungen unter Einbeziehung aller 3 Nervenäste (V1-V3). Typ IIIa: Beteiligung der Augenhöhle, Jochbeinregion, Schläfenregion, Wange, vordere Ohrmuschel. Typ IIIb: Zusätzliche Beteiligung der Stirn.
4. Typ IV: Bilaterale Pigmentierung eines oder mehrerer Äste des Nervus Trigemini. Typ IVa: Symmetrische Pigmentierung. Typ IVb: Asymmetrische Pigmentierung.
5. Typ V: Pigmentierungen ergeben sich aus einer Kombination aus Typ I - Typ IV. (1)

## **8. Die ophthalmologischen Untersuchungen des Nävus Ota**

Da bei PatientInnen mit Nävus Ota eine potentielle Gefahr der Entartung besteht, gehört jede Läsion klinisch detailliert abgeklärt. Um dies zu gewährleisten, sollten sich die PatientInnen - insbesondere bei okulärer Beteiligung - jährlich einer vollständigen ophthalmologischen Untersuchung unterziehen.

### **8.1 Spaltlampenuntersuchung**

Die Spaltlampenuntersuchung gehört zu den wichtigsten und aussagekräftigsten Verfahren der Augenheilkunde. Die Vorteile der Untersuchung mit der Spaltlampe sind die leichte Durchführbarkeit, die nicht-Invasivität für den/die PatientIn und die wie bereits erwähnte hohe Aussagekraft. Sie dient der Diagnosefindung bei bestimmten Beschwerden, sowie bei der Routineuntersuchung des Auges.

Mit Hilfe eines Lichtstrahles und eines binokularen Mikroskops, das zur vergrößerten Darstellung des Auges dient, ist es möglich die verschiedenen Gewebsschichten des Auges zu durchleuchten und gegebenenfalls Defekte oder Trübungen zu diagnostizieren. Da es sich beim Auge um Feinstrukturen handelt, die mit normalem Licht nur schwer zu durchleuchten sind, wird zur besseren Darstellung Licht in Form eines Spaltes (Spaltlampe) gebündelt. Um ein optimales Untersuchungsergebnis zu erlangen, können der Einfallswinkel wie auch die Lichtstrahlbreite verstellt werden, um die zu untersuchenden Strukturen bestmöglich darstellen zu können. Anwendungsgebiete sind die Untersuchung der Konjunktiva, Kornea, Sklera, Linse, Iris und des Glaskörpers. Zusätzlich besteht die Möglichkeit bei vorhandener Indikation die Spaltlampenuntersuchung mit optischen Hilfsmitteln zu kombinieren, um die hinteren Augenabschnitte untersuchen zu können (Volk Lupe oder Kontaktgläser).

Um die Netzhaut/Aderhaut untersuchen zu können, ist das sogenannte Kontaktglas von Nöten, das als Vergrößerungsglas dient und die Untersuchung des Augenhintergrundes (Fundus) und des hinteren Glaskörpers ermöglicht. Hierbei ist die Weitstellung der Pupillen erforderlich, das durch die Gabe eines Mydriatikums (pupillenweitstellende Augentropfen) zustande kommt.

Der Augeninnendruck kann ebenfalls mithilfe der Spaltlampe und eines Tonometers gemessen werden.

Im Falle eines/r Nävus Ota Patient/In sind diese Untersuchungen von Bedeutung, da sie eine genaue Beschreibung des Nävus (Größe, Lage, Pigmentierungsgrad) gewährleistet, malignomverdächtige Läsionen ausgemacht werden können und ein Glaukomscreening durchgeführt werden kann. (48–50)

## 8.2 Optische Kohärenztomographie (OCT)

Bei der optischen Kohärenztomographie wird die Netzhaut mit einem Laserstrahl abgetastet. Dabei lassen sich oberflächliche Membranen, Makuladegenerationen (typische Verdickungen und Flüssigkeitsansammlungen), diabetische Netzhauterkrankungen, intraretinale Veränderungen (Ödem, Zysten), sowie auch subretinale Neovaskulationen bis hin zu Abhebungen der sensorischen Netzhaut oder des Pigmentepithels darstellen. Das Gerät bietet die Möglichkeit, aus den gewonnenen Informationen ein Bild der verschiedenen Netzhautschichten zu konstruieren und darzustellen. Da die Untersuchung mittels OCT für den/die Patient/In nicht-invasiv ist, ersetzt es durch technische Neuerungen bei bestimmten Erkrankungen die Fluoreszenzangiographie. (49,51)

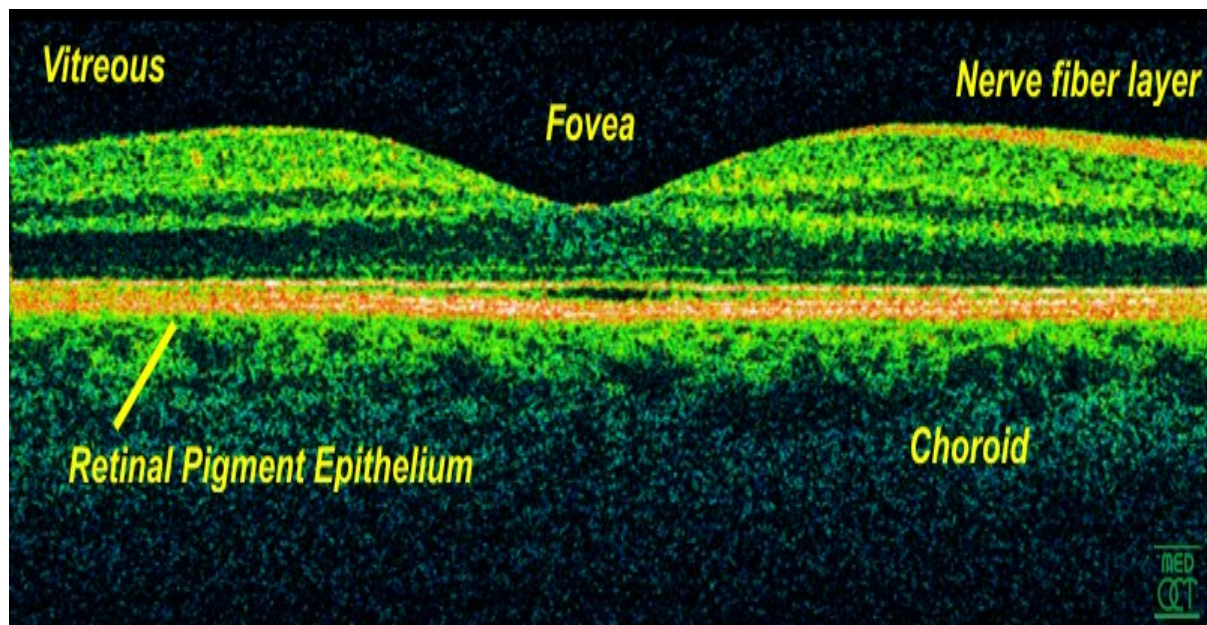


Abbildung 7: Normales Bild der Netzhaut in der optischen Kohärenztomographie

### 8.3 Fundusfotographie

Die Fundusfotographie dient der fotografischen Dokumentation von Veränderungen der Netzhaut. Hauptaufgabe ist es durch Aufnahmen unterschiedlicher Zeitpunkte eine genaue Beobachtung bei Krankheitsverläufen zu gewährleisten und gegebenenfalls bei Veränderungen eine Therapieanpassung vorzunehmen.

Dabei kommt eine speziell für die Netzhautfotographie entwickelte Kamera zum Einsatz, die durch verschiedene Aufnahmewinkel und Auflösungen genaue Aufnahmen des Augenhintergrundes (Netzhaut, Sehnerv und Aderhaut) ermöglicht. (49,52)

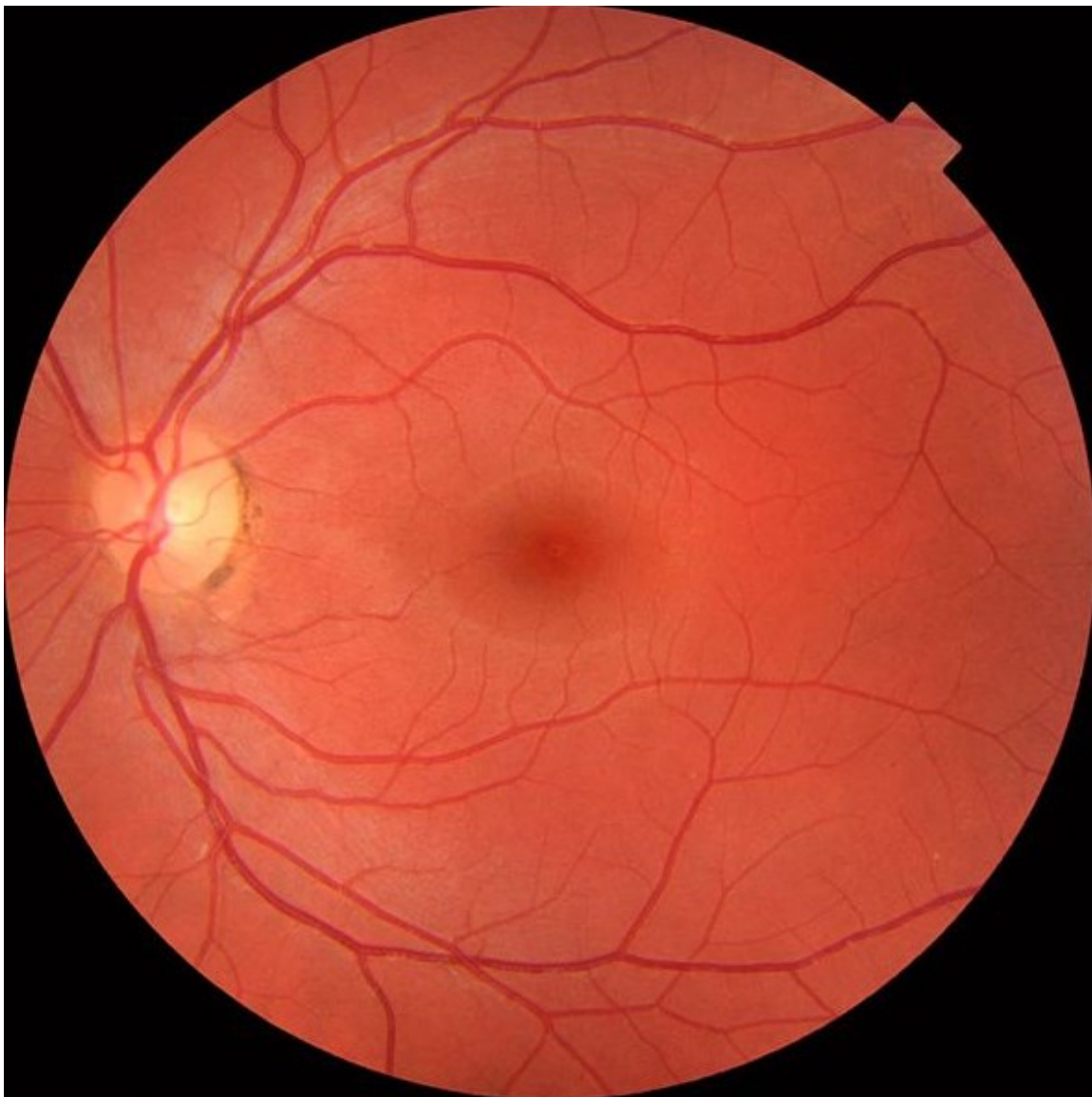


Abbildung 8: Fundusfotographie eines gesunden linken Auges

## **8.4 Konfokale Laserscanmikroskopie**

Sie dient der hochauflösenden Diagnostik von verschiedenen Geweben und gehört zur Gruppe der nicht-invasiven Untersuchungen. Im Gegensatz zu herkömmlichen Mikroskopen die mit Durchlichttechnik arbeiten bei dem das Gewebe von unten beleuchtet wird, arbeitet die konfokale Laserscanmikroskopie mit Auflichttechnik. Hierbei dringt der Laser ein, indem die Haut von oben fokussiert wird und das reflektierte Licht über eine Lochblende auf den Detektor gelangt.

Schlussendlich werden daraus Signale aus einer bestimmten horizontalen Ebene verarbeitet und hochauflösend als Bild wiedergegeben. Die Eindringtiefe dieser Untersuchungstechnik ist in Abhängigkeit der Hautbeschaffenheit auf etwa 1mm limitiert. Durch dieses Verfahren der mikroskopischen Darstellung der oberflächlichen Schichten der Haut, eröffnen sich neue Möglichkeiten im Bereich der Diagnostik und Verlaufsbeobachtung, da es sich um eine schnell durchführbare, nicht-invasive Untersuchungsmethode handelt.

Bis es zu einer Bildgebung kommt ist es ein weiter Weg. Wie bereits erwähnt werden zuerst reflektierte Lichtsignale aus einer horizontalen Ebene detektiert. Je nachdem an welchen Grenzflächen es reflektiert, wird auch dementsprechend der Brechungsindex verändert. Strukturen wie Keratin, Melanin und Kollagen der Haut sind stark reflektierende Strukturen. (53,54)

### **8.4.1 Indikationen**

Sein Hauptanwendungsgebiet findet das konfokale Laserscanmikroskop in der Dermatologie bei der nicht-invasiven Untersuchung von oberflächlichen Hautveränderungen. Vor allem wenn es darum geht, melanozytäre Läsionen bezüglich ihrer Dignität zu untersuchen, wie es bei der Melanomfrüherkennung der Fall ist, ist es eine erfolgreiche Alternative zu den herkömmlichen Untersuchungstechniken und kann helfen unnötige Exzisionen zu vermeiden.

Das gleiche gilt für epitheliale Hauttumore, bei denen eine nicht-invasive Früherkennung ebenso von enormer Bedeutung ist. Hinzukommt die Verlaufsbeobachtung und Therapiekontrolle, vor allem wenn es sich um nichtchirurgische Therapien handelt.

Schlecht beurteilen lassen sich aufgrund der begrenzten Eindringtiefe des Gerätes tiefer liegende Läsionen wie Tumore oder Entzündungen.

Was aufgrund der limitierten Eindringtiefe des konfokalen in vivo Laserscanmikroskops nicht möglich ist, ist die Stadieneinteilung der Tumordicke nach Clark bzw. Breslow. Jedoch eignet sich das konfokale in vivo Laserscanmikroskop bei der Diagnosestellung eines Melanoms, da die Diagnosestellung bereits anhand oberflächlicher Veränderungen erfolgt. Außerdem handelt es sich um ein schnelles, nicht-invasives Verfahren. (53,54)

#### **8.4.2 Untersuchungstechniken**

Die Funktionsweise des konfokalen Laserscanmikroskops ähnelt dem Ultraschall, wobei im Gegensatz zum Ultraschall eine Punktquelle verwendet wird, um verschiedene Strukturen der Haut darzustellen. Dazu wird ein 830nm Diodenlaser verwendet, um schlussendlich horizontale Schichtaufnahmen zu bekommen. Da das Stratum corneum der Haut einen hohen Refraktionsindex besitzt, wird bei der Untersuchung eine Ölimmersionslinse bzw. Wasserimmersionslinse verwendet, um die Lichtbrechung an der Hautoberfläche zu reduzieren.

Die verschiedenen Graustufen werden aufgrund der unterschiedlichen Zellstrukturen und Hautschichten erklärt, die wiederum unterschiedliche Reflektionsmuster aufweisen. Aufgrund der hohen Kontrastgebung von Melanin, Hämoglobin, Kollagen, sowie zelluläre Mikrostrukturen, lassen sich besonders melanozytäre Läsionen sehr gut darstellen. (53)

#### **8.4.3 Befundbeschreibung**

Aufgrund der Einfachheit beginnt man in der Regel mit der Darstellung der verschiedenen Hautschichten von oben nach unten. Als erstes wird das Stratum corneum dargestellt, anschließend werden die restlichen Schichten der Epidermis (Stratum granulosum, Stratum spinosum, Suprapapillarregion, Junktionszone, Dermis) dargestellt.

Zusätzlich besteht die Möglichkeit das Gewebe innerhalb einer Schicht in unterschiedlicher Vergrößerung mit Hilfe von individuellen Übersichtsdarstellungen (zwischen 1mm x 1mm bis 8mm x 8mm) zu untersuchen. Dies geschieht in der horizontalen XY-Achse, wobei die entstandenen Bildmaterialien als Übersicht bzw. Einzelbilder gesichert werden. (53)

#### **8.4.4 Darstellung gesunder Haut**

Wie bereits erwähnt wird als oberste Hautschicht das Stratum corneum beim konfokalen Laserscanmikroskop sichtbar. Hierbei erscheinen die kernlosen Keratinozyten weiß, großflächig und schlecht abgrenzbar. Als schwarze Linien werden die Hautfelder sichtbar.

Als nächste Hautschicht wird das Stratum granulosum mit den dazugehörigen polygonalen Keratinozyten sichtbar. Charakteristisch dafür ist das körnig wirkende Zytoplasma samt schwarzem Zellkern.

Darunter kommt das Stratum spinosum zum Vorschein. Typisch sind die Honigwabenmuster ähnlich angeordneten Keratinozyten.

Stratum basale: Hier erscheinen die Papillenspitzen (Basalzellschicht) als helle Zellen. Verantwortlich für dieses Erscheinungsbild sind Keratinozyten mit Melaninkappen. Aufgrund des unterschiedlichen Melaningehaltes erscheinen gewisse Zellen heller, da der Melaningehalt direkt mit der Reflektivität und der Bildhelligkeit korreliert.

In der dermoepidermalen Junctionszone der Epidermis werden dunkle Papillen sichtbar. Umrundet werden sie von hell wirkenden Basalzellen, die einen Ring um die zentral stehenden Papillen legen. Vor allem bei pigmentierter Haut wird das durch Melanozyten und melaninhaltigen Keratinozyten eindrucksvoll sichtbar. Außerdem kann durch die Papillenspitzen der Blutfluss von Kapillargefäßen, die oberflächlich gelegen sind, dargestellt werden.

Schlussendlich kommt die Dermis mit ihren hell wirkenden Kollagenfasern und dunkler Matrix zum Vorschein. (54)

#### **8.4.5 Darstellung gewöhnlicher melanozytären Nävi**

Die charakteristischen Mustertypen (retikuläre, strukturlos, globulär) der gewöhnlichen melanozytären Nävi, lassen sich mit der konfokalen Laserscanmikroskopie in den meisten Fällen gut darstellen und imponieren im Bereich des Nävus mit einer gut darstellbaren Zellgrenze der Keratinozyten.

Außerdem findet man im Stratum Basale die ähnlich einem Kopfsteinpflaster angeordneten monomorphen Melanozyten.

Oberflächlich betrachtet wird das Honigwabenmuster bestehend aus vielen regelmäßig angeordneten Keratinozyten mit den dazugehörigen Melanozytennestern sichtbar.

Geht man etwas tiefer, so imponieren großflächige homogene Melanozytenester. Die darin befindlichen Melanozyten sind schwer voneinander abgrenzbar. Außerdem werden Melanophagen, die in den dermalen Papillen liegen, sichtbar. (54–56)

#### **8.4.6 Vorteile**

Durch die vielen Vorteile gegenüber der konventionellen Mikroskopie hat die in vivo konfokale Laserscanmikroskopie in den letzten Jahren bei der Untersuchung von verschiedenen Hautläsionen an Bedeutung zugenommen. Sie ermöglicht als nicht-invasive, schmerzfreie Untersuchung Einblick in die Haut in Echtzeit und in zellulärer Auflösung. Diese Untersuchungstechnik wird daher auch als „virtuelle Biopsie“ bezeichnet und erlaubt es, die Hautstrukturen der Epidermis bis zum oberen retikulären Teil der Dermis von Beginn an in mikroskopischer Genauigkeit, abzubilden.

Außerdem kann im Gegensatz zur konventionellen Mikroskopie, die zu betrachtende Tiefe selbst gewählt werden und hinderliche Strukturen die nicht innerhalb des Fokus liegen, können entfernt werden. Zusätzlich kann die in vivo konfokale Laserscanmikroskopie bei der Frage nach Dignität und Art einer unklaren Hautveränderung zusätzliche Informationen geben und somit unnötige Operationen und Biopsien vermeiden.

Hinzu kommt, dass durch die Möglichkeit die Untersuchung beliebig oft zu wiederholen, die vereinfachte Verlaufsbeurteilung unklarer Hautläsionen und somit die Möglichkeit dynamische Prozesse leicht zu objektivieren ist.

Durch diese Vorteile wurde die konfokale in vivo Laserscanmikroskopie in den letzten zehn Jahren zu einem wichtigen diagnostischen Bestandteil der Dermatologie. Das Hauptanwendungsgebiet dieser nicht-invasiven Methode ist die Untersuchung von oberflächlichen Hautveränderungen, um beispielsweise melanozytäre Läsionen bezüglich ihrer Dignität zu untersuchen, wie es bei der Melanomfrüherkennung der Fall ist. (54)

Im Bezug auf das maligne Melanom kann die konfokale in vivo Laserscanmikroskopie zwischen benignen und malignen Zellen unterscheiden. Durch die gute Darstellbarkeit melanozytäre Läsionen aufgrund der starken

Reflektivität von Melanin, konnte die klinische Anwendbarkeit des konfokalen in vivo Laserscanmikroskops bei der Melanomdiagnostik der Haut durch zahlreiche Studien in den letzten Jahre gezeigt werden. Es wurden bildmorphologische Charakteristika von benignen melanozytären Läsionen sowie von Melanomen definiert. So gelten fehlende Abgrenzbarkeit der Papillen, Aufhebung der normalen Epidermisarchitektur, das Vorhandesein von großen, hochrefraktilen Zellen mit prominenten Nukleus in höheren Epidermislagen sowie irreguläre Nester atypischer Melanozyten als charakteristische Melanomkriterien. Ebenso gibt es charakteristische Merkmale für das Basalzellkarzinom, die ebenfalls für die das konfokale in vivo Laserscanmikroskop definiert wurden. (53)

## **9. Material und Methoden**

### **9.1 Experimentelles Design**

In der prospektiven Studie, die auf der Univ. Klinik für Augenheilkunde Graz durchgeführt wurde, wurden im Zeitraum von April 2016 bis Oktober 2016 sechs PatientInnen mit Nävus Ota untersucht. Erfasst wurden sämtliche registrierte PatientInnen, welche die Einschlusskriterien erfüllten. Es wurden alle PatientInnen mit Nävus Ota untersucht. Neben der augenärztlichen Routineuntersuchung wurden die PatientInnen zusätzlich mit einem konfokalen Laserscanmikroskop untersucht, um Aufschlüsse über die Morphologie, Verteilung und Dignität der Melanozyten zu erlangen.

### **9.2 Auswahl der PatientInnen**

Das PatientInnenkollektiv setzte sich aus PatientInnen mit einem Nävus Ota zusammen, welche im Zeitraum April 2016 bis Oktober 2016 an der Tumorambulanz der Univ. Klinik für Augenheilkunde im Rahmen der Routineuntersuchung vorstellig wurden. Eine aktive Rekrutierung war von Nöten, da einige PatientInnen ihre jährliche Routineuntersuchung bei einem niedergelassenen Facharzt geplant hatten. Es wurde mit den PatientInnen telefonisch Kontakt aufgenommen, um sie bezüglich einer Teilnahme an der Studie zu fragen.

Über die Art der Studie und deren wissenschaftlichen Forschungsnutzen wurden die PatientInnen vorab aufgeklärt. Eine etwaige positive Zustimmung zur Teilnahme an der Studie wurde schriftlich auf der Patienteneinwilligung mittels Unterschrift dokumentiert. Eine Kopie der unterschriebenen schriftlichen Einwilligungserklärung wurde den PatientInnen mitgegeben.

Außerdem wurde ein Votum der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz erreicht, die das Studienprotokoll gemäß der Declaration of Helsinki genehmigte.

#### **9.2.1 Einschlusskriterien**

Einschlusskriterium war das Vorhandensein eines Nävus Ota, welcher während der augenärztlichen Routineuntersuchung klinisch diagnostiziert wurde.

### **9.2.2 Ausschlusskriterien**

Minderjährige, nicht Einwilligungsfähige und PatientInnen, welche die Teilnahme an der klinischen Studie aus diversen Gründen ablehnten (zeitliche, örtliche Gründe, Alter), wurden ausgeschlossen.

### **9.2.3 Ausscheiden aus der Studie**

Die Teilnahme an dieser Studie erfolgte freiwillig und die PatientInnen konnten jederzeit ohne Angabe von Gründen aus der Studie ausscheiden. Die Ablehnung der Teilnahme oder ein vorzeitiges Ausscheiden aus der Studie hatte keine nachteiligen Folgen für die medizinische Betreuung der PatientInnen.

Im Rahmen der Studie wurden nur Daten (in Form von Bildern durch das konfokale Mikroskop) aufgezeichnet und ausgewertet. Neben den Daten welche im Rahmen der normalen PatientInnenversorgung anfielen, wurden zusätzliche nicht belastenden Untersuchungen (Untersuchung durch das Konfokale Mikroskop) vorgenommen. In keinem Fall wurde für die PatientInnen die vorgesehene Behandlung durch die Studienteilnahme verändert.

## **9.3 Untersuchungen**

Bis auf das konfokale Laserscanmikroskop wurden alle anderen Untersuchungen im Rahmen der klinischen Routineuntersuchung durchgeführt.

Hierzu gehörte die Beurteilung des Nävus Ota durch eine vollständige klinische ophthalmologische Untersuchung. Hierzu wurden die PatientInnen mit der Spaltlampe untersucht, es wurde der Augeninnendruck gemessen und eine optische Kohärenztomographie (OCT) der Netzhaut, sowie eine Fotografie des Augenhintergrundes (Fundusphoto) wurden durchgeführt. Ergänzend dazu wurden die PatientInnen mit einem konfokalen Laserscanmikroskop untersucht.

## **10. Ergebnisse**

Die Ergebnisse wurden mit Hilfe einer deskriptiven Darstellung ausgewertet. Hierzu wurde das Bildmaterial der PatientInnen mit Nävus Ota, das während der Untersuchung mit dem konfokalen Laserscanmikroskop aufgezeichnet wurde, gespeichert und anschließend bezüglich der Verteilung und Morphologie der Melanozyten ausgewertet und beschrieben. Beschrieben wurden nur die Aufnahmen der PatientInnen, auf denen Melanozyten zu erkennen waren.

### **10.1 Beschreibung der Morphologie und Verteilung der Melanozyten**

Wie bereits erwähnt, unterscheiden sich die Melanozyten des Nävus Ota im Gegensatz zu „normalen“ Melanozyten bzw. Melanozyten von Nävus Zell Nävi grundsätzlich in ihrer Morphologie und Verteilung. So erscheinen Melanozyten von Nävus Zell Nävi im konfokalen Laserscanmikroskop in Zellverbänden die kaum abgrenzbar sind, was es somit nahe zu unmöglich macht, einzelne Melanozyten zu erkennen. Hinzu kommen die nicht vorhandenen dendritischen Zellen, die bei Melanozyten des Nävus Ota eine bedeutende Rolle spielen.

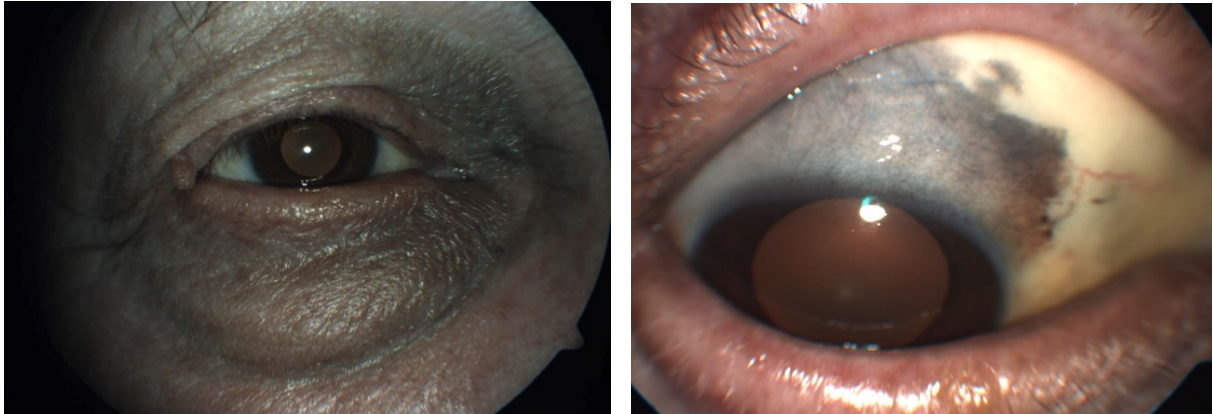
Bei den Melanozyten des Nävus Ota handelt es sich um linienförmig angeordnete dendritische Zellverbände, die im konfokalen Laserscanmikroskop stark reflektorisch wirksam sind.

Im Gegensatz zu den Melanozyten der Nävus Zell Nävi imponieren beim Nävus Ota die Melanozyten mit einem gut sichtbaren Nuclei und dem dazugehörigem Zytoplasma.

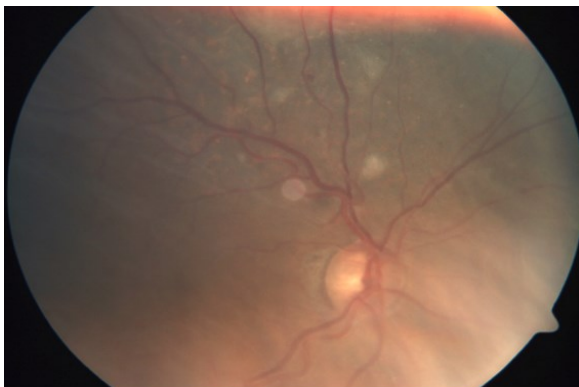
Anhand der PatientInnen und den erhobenen Bildern durch das konfokale Laserscanmikroskop, möchte ich nun die erworbenen Erkenntnisse bezüglich Morphologie und Verteilung der Melanozyten beim Nävus Ota visuell untermauern.

## 10.2 Patient 1

Bei diesem Patienten handelt es sich um einen Nävus Ota Typ IIa1 (PUMCH Klassifikation) im Bereich des rechten Auges. Zusätzlich imponierte beim Patienten eine Hyperpigmentierung im Bereich der Sklera. (Abb. 9) Bei der Fundusuntersuchung konnte ebenfalls eine Hyperpigmentierung festgestellt werden. (Abb. 10)

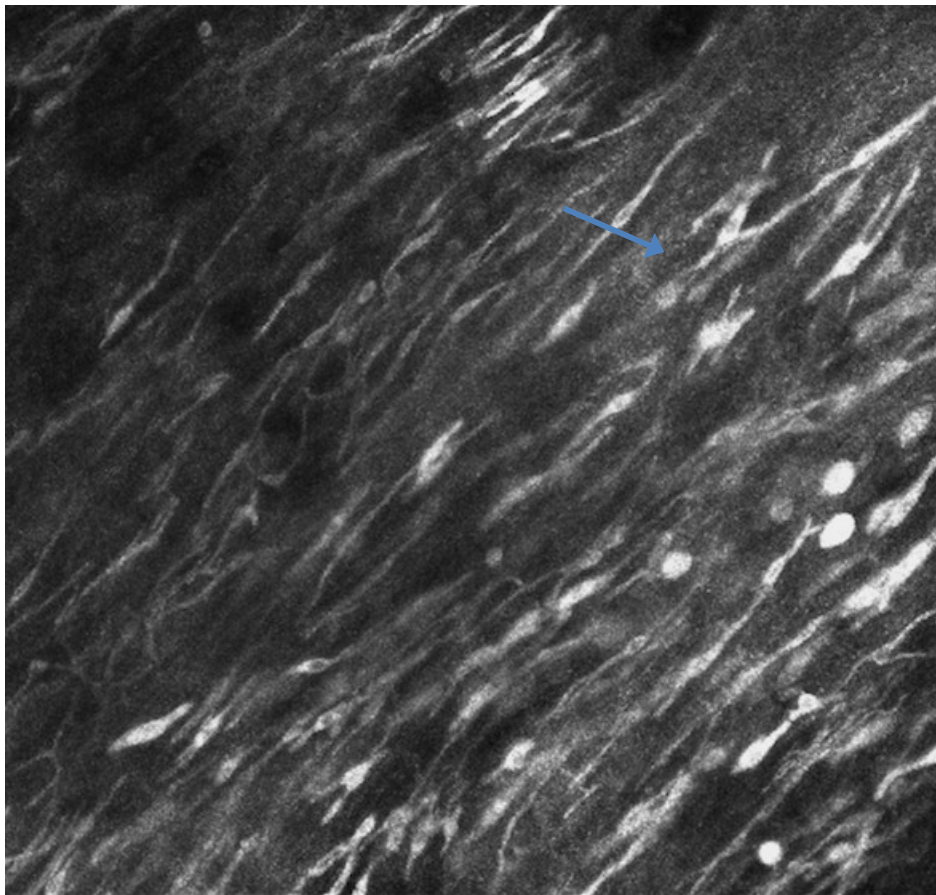
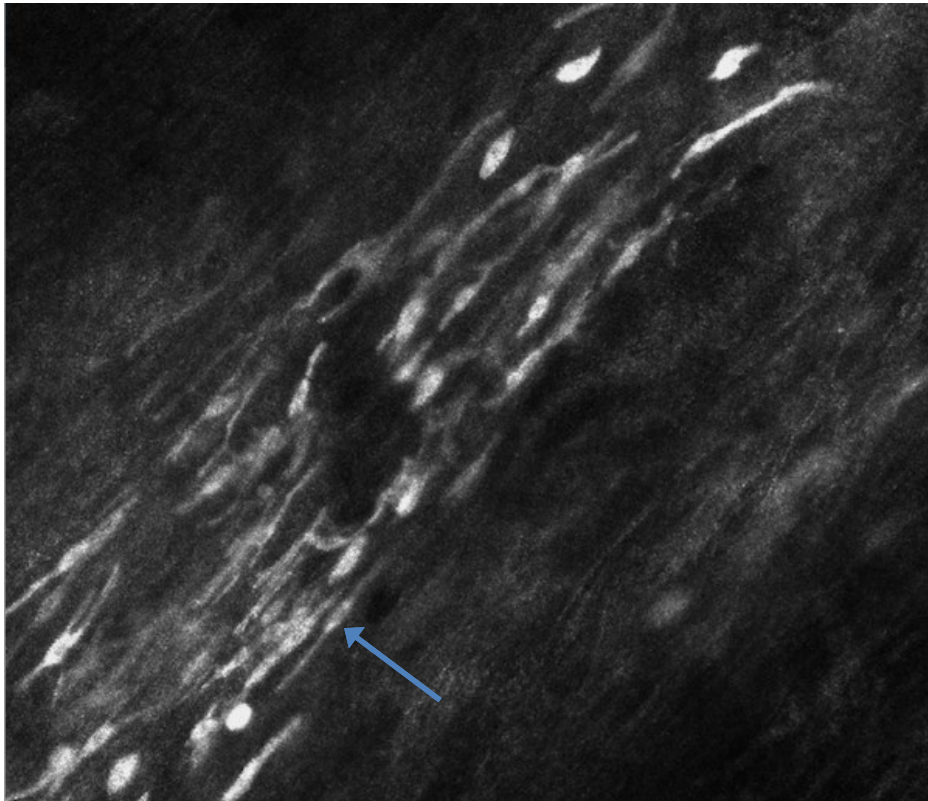


**Abbildung 9: Links, Nävus Ota, rechtes Auge, Typ IIa1; Rechts, okuläre Melanose der Sklera, rechtes Auge**



**Abbildung 10: Hyperpigmentierung Fundusfotographie (bei den weißen Flecken handelt es sich um Bildartefakte)**

Auf den Bildern des konfokalen Laserscanmikroskopes zeigten sich in der Bindehaut des Patienten die Melanozyten in den typisch linienförmig angeordneten dendritischen Zellverbänden (Pfeile). (Abb. 11)



**Abbildung 11: Linienförmige melanozytäre Zellverbände im Bereich der Bindehaut (Pfeile)**

### 10.3 Patient 2

Bei dieser Patientin handelt es sich ebenfalls um einen Nävus Ota Typ IIa1 (PUMCH Klassifikation) im Bereich des rechten Auges. (Abb. 12)



Abbildung 12: Nävus Ota, rechtes Auge, Typ IIa1

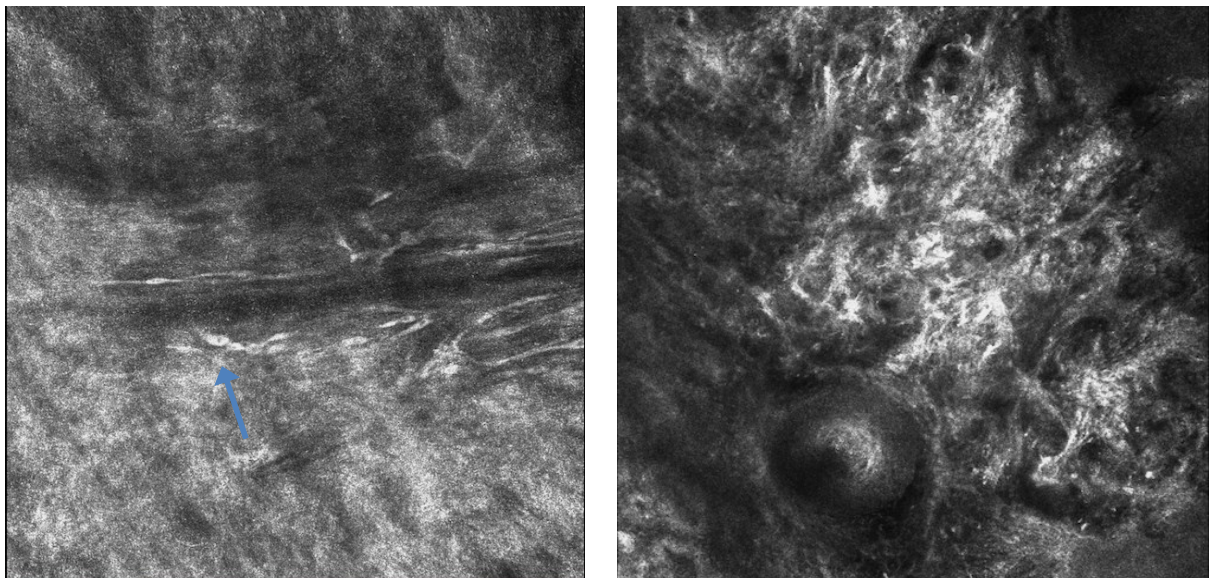


Abbildung 13: Links, Melanozyten mit dazugehörigem Nucleus (Pfeil) im Bereich der Sklera; Rechts, netzförmig (möglicherweise durch die Orientierung der Melanozyten an den Gefäßen) angeordnete Melanozyten im Bereich der Haut

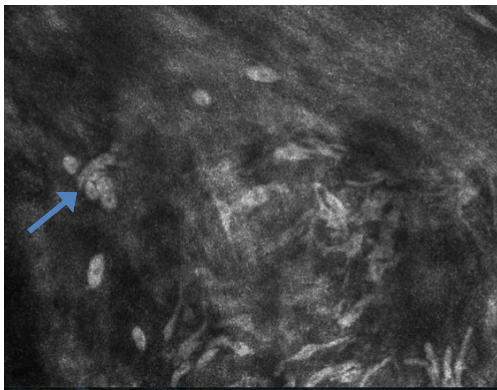
## 10.4 Patient 3

Bei diesem Patienten handelt es sich um einen Nävus Ota im Bereich des rechten Auges mit Beteiligung der Sklera und Iris. (Abb. 14)

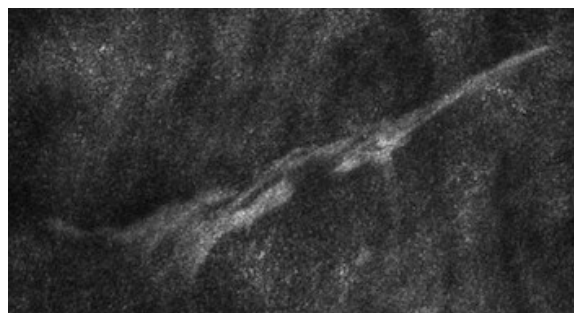
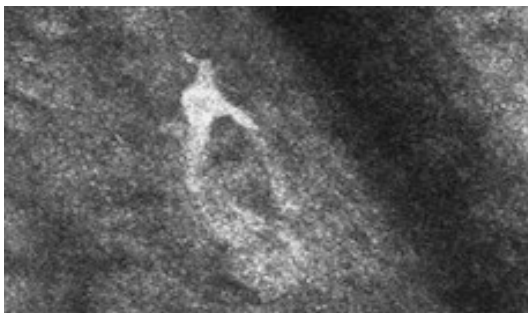


**Abbildung 14:** Links, rechtes Auge, Nävus Ota (nur bei genauerer Betrachtung); Rechts, okuläre Melanose im Bereich der Sklera und Iris

Charakteristisch für die Melanozyten des Nävus Ota sind die gut erkennbaren großen Nuclei und das dazugehörige hyperreflektive Zytoplasma (Pfeil). (Abb. 15)



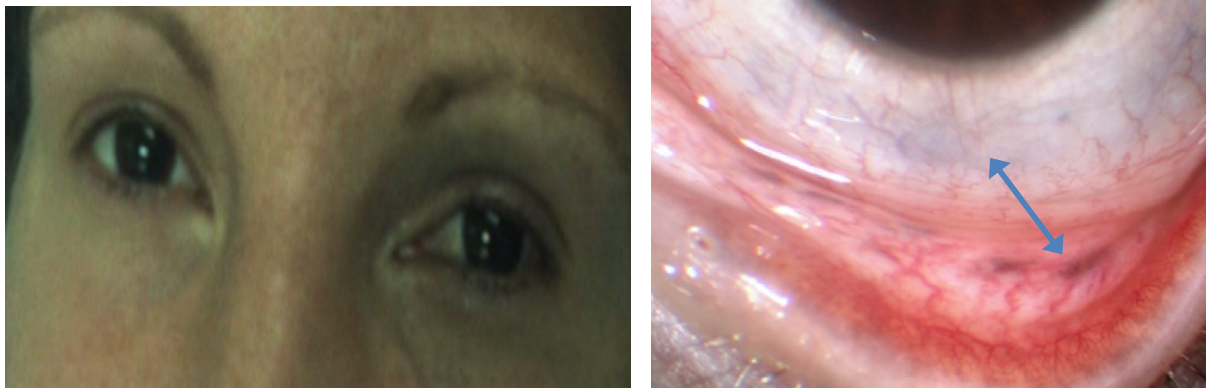
**Abbildung 15:** Vereinzelte Melanozyten in der Sklera mit den charakteristischen großen Nuclei



**Abbildung 16:** Links bzw. rechts, Großaufnahme eines Melanozyten in der Sklera

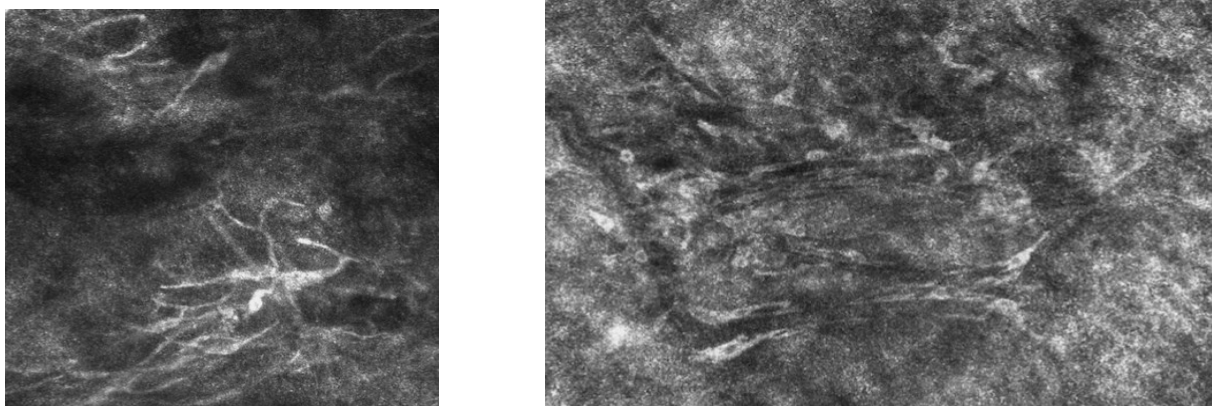
## 10.5 Patient 4

Patientin mit Nävus Ota Typ II1a (PUMCH Klassifikation) am linken Auge mit bläulich-bräunlicher Hyperpigmentierung im Bereich der Sklera bzw. Bindehaut (Pfeil). (Abb. 17)

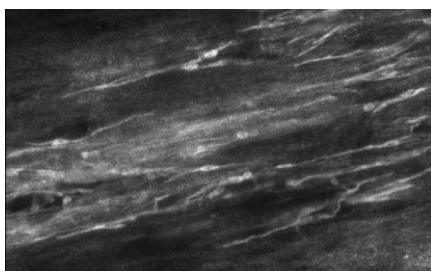


**Abbildung 17:** Links, Nävus Ota des linken Auges ; Rechts, Beteiligung der Sklera bzw. Bindehaut

Außerdem ist zu erwähnen, dass die Melanozyten im Bereich der Haut und Sklera viel tiefer gelegen sind als die der Bindehaut. Diese erscheinen eher oberflächlich und sind deshalb leichter zu erfassen. (Abb. 18 bzw. 19)



**Abbildung 18:** Tiefliegende Zellverbände im Bereich der Haut (links) und der Sklera (rechts)



**Abbildung 19:** Oberflächliche Zellverbände im Bereich der Bindehaut

## 10.6 Patient 5

Bei dieser Patientin handelt es um einen Nävus Ota des linken Auges mit Beteiligung der Sklera. Die Hyperpigmentierung überstreckt sich nahezu über die komplette Sklera des linken Auges. (Abb. 20)

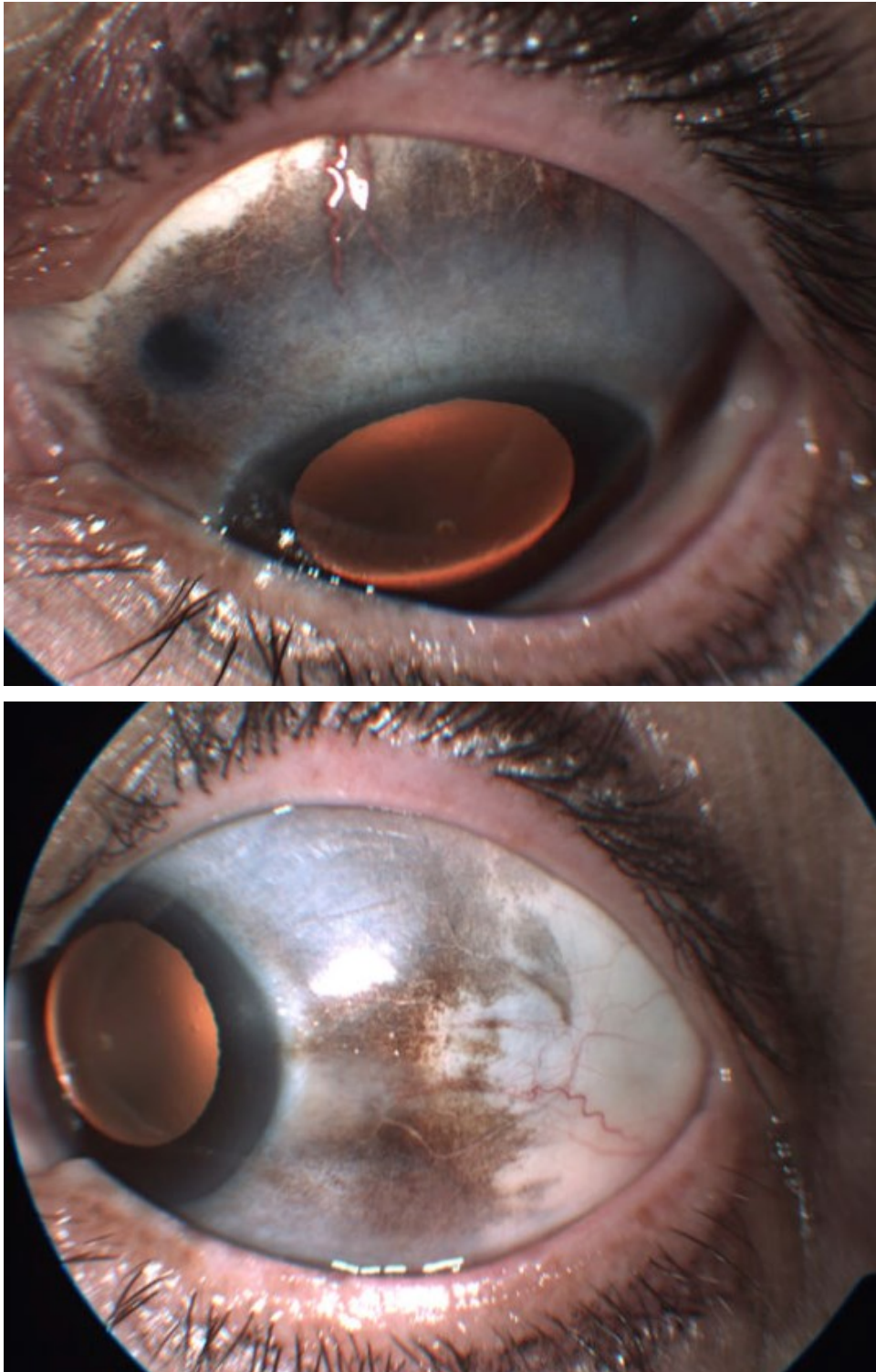
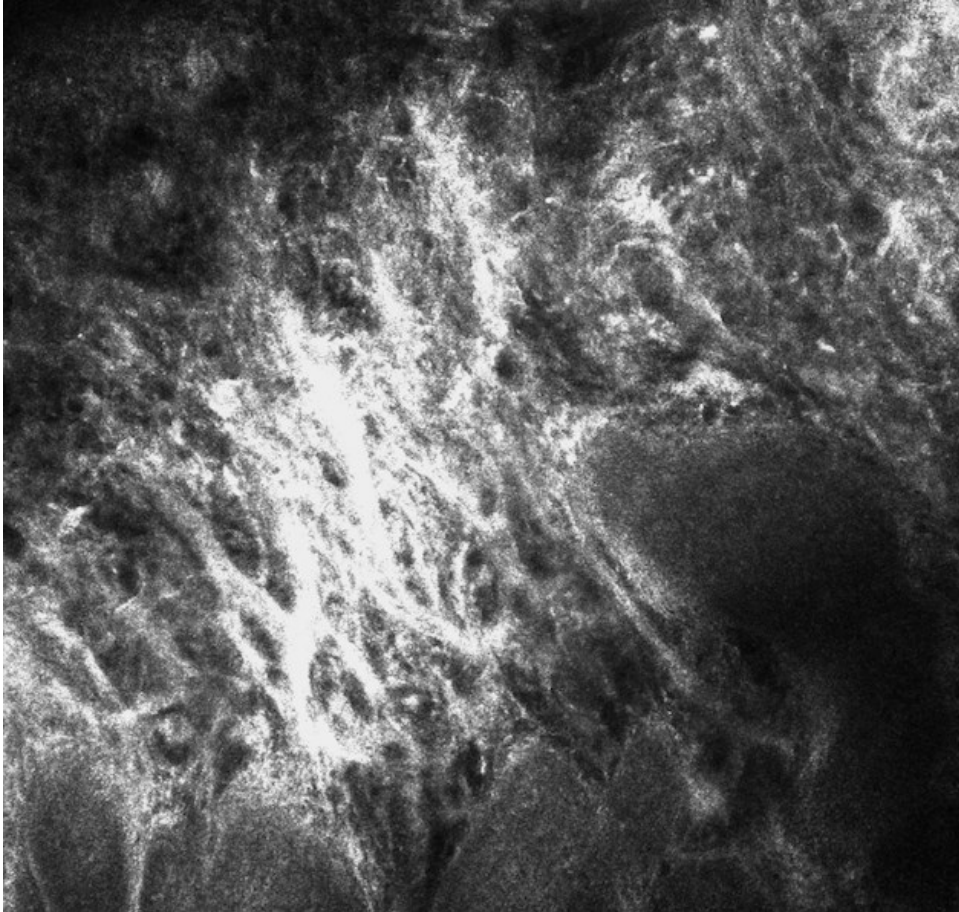
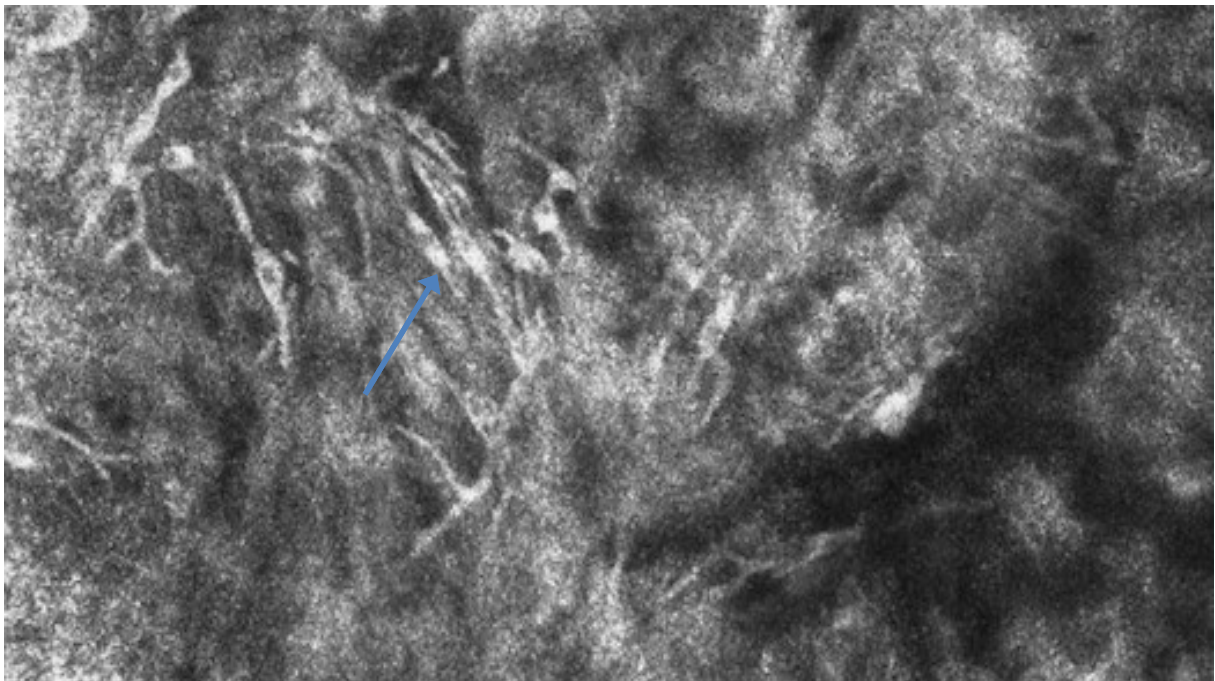


Abbildung 20: Hyperpigmentierung im Bereich der Sklera



**Abbildung 21: netzförmige melanozytäre Zellverbände in der Haut**



**Abbildung 22: Melanozytäre Zellverbände im Bereich der Bindehaut (Pfeil)**

## 10.7 Patient 6

Patientin mit Nävus Ota des rechten Auges mit Beteiligung der Sklera und Iris. (Abb. 23 bzw. 24)

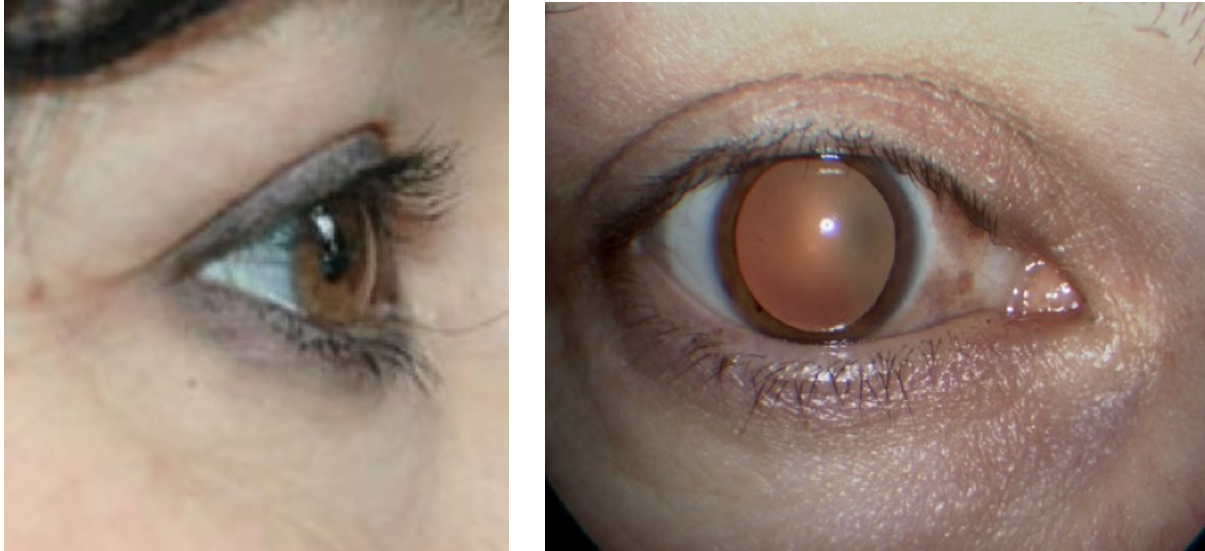


Abbildung 23: Nävus Ota des rechten Auges

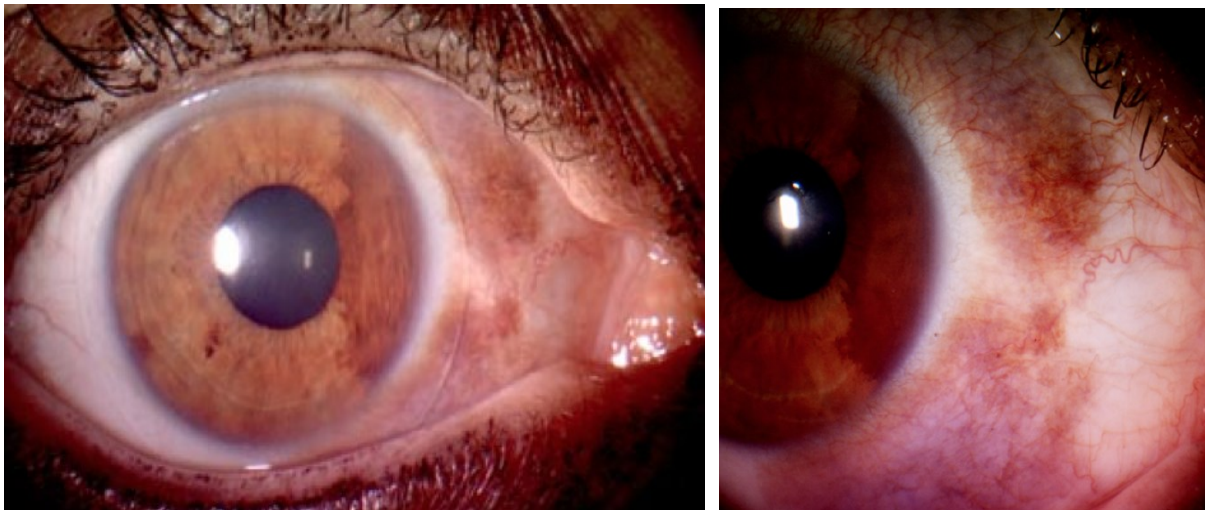
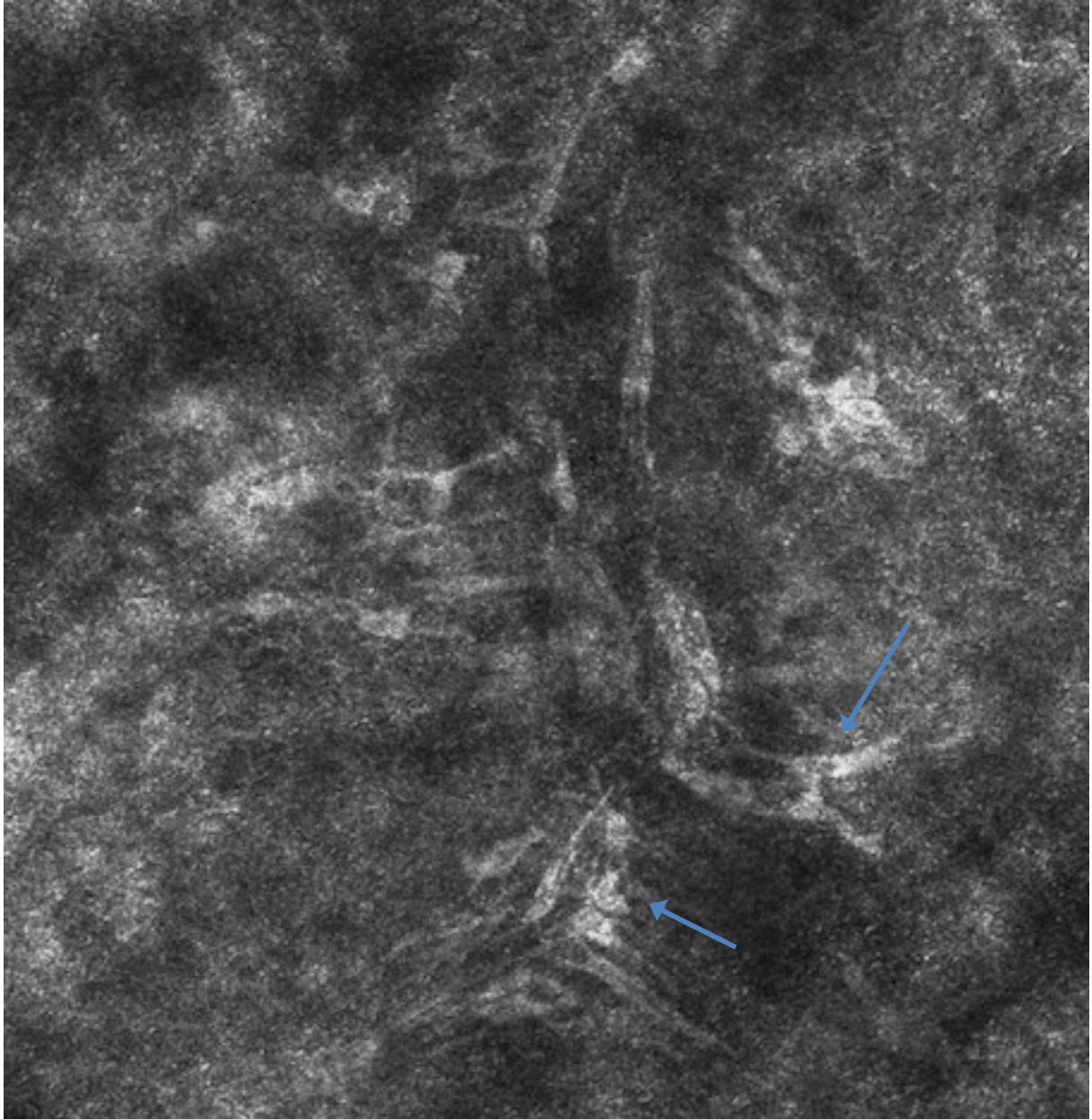


Abbildung 24: Hyperpigmentierung der Sklera bzw. Iris



**Abbildung 25: Zellverbände im Bereich der Sklera mit den charakteristischen hyperrefletiven Zytoplasmen (Pfeile)**

## 11. Diskussion

Anhand dieser Fallserie konnte gezeigt werden, dass die Melanozyten des Nävus Ota sich grundlegend in Morphologie und Verteilung von „normalen“ Melanozyten der Haut, oder der Nävus Zell Nävi unterscheiden. So zeigten sich bei allen teilnehmenden PatientInnen der Studie, die mit dem konfokalen in vivo Laserscanmikroskop untersucht wurden, die typischen linienförmigen melanozytären Zellverbände. Außerdem waren die Zellen dendritisch konfiguriert und hatten einen prominenten Zellkern.

Bei einer Studie an der Abteilung für Pathologie und Dermatologie, am Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, wurden 15 PatientInnen mit pigmentierten Läsionen (5 Seborrhoische Keratosen, 10 melanozytäre Compound Nävi) mit Hilfe des konfokalen in vivo Laserscanmikroskops untersucht, um die mikroanatomischen Strukturen der gesunden Haut bzw. Läsionen der Haut morphologisch zu analysieren.

Vergleicht man die morphologischen Beschreibungen dieser Studie mit unseren, so wird deutlich, dass Melanozyten des Nävus Ota eine einzigartige Architektur besitzen.

In der normalen Haut erschienen im konfokalen in vivo Laserscanmikroskop die Keratinozyten des Stratum Basilare bzw. Spinosum als polygonalen Zellen, die ein zusammenhängendes wabenförmiges Muster darstellten. Die dunklen Zellkerne wurden als runde bis ovale Strukturen sichtbar, die von einem hellkörnigen Zytoplasma umgeben sind.

Die Melanozyten der 15 PatientInnen waren meist rund oder oval. In weit aus geringere Anzahl wurden fusiforme bzw. dendritische Melanozyten gefunden, wobei sie in den meisten Fällen aufgrund der dicht gepackten Zellverbände nur schwer abgrenzbar waren. Unter den 10 untersuchten Nävi fanden sich 8 dysplastische Nävi, die sich durch ein prominenteres melanozytäres Einzelwachstum entlang der Reteleisten im Bereich des dermoepidermalen Übergangs gegenüber den restlichen Nävi unterschieden. (57)

Neben den Unterschieden in der histologischen Morphologie bzw. Verteilung der Melanozyten gibt es außerdem noch weitere Differenzen, die den Nävus Ota von

anderen Nävi (im Bereich der Haut oder der Lidkante) unterscheiden. Das Auftreten des Nävus Ota ist auf die Innervierungsgebiete der drei Äste des Nervus Trigemini beschränkt, was bei herkömmlichen Nävi nicht der Fall ist, da sie sich -durch ihre Lokalisation- nicht so leicht klassifizieren lassen.

Ebenfalls ergeben sich Unterschiede in der Entstehung. So lassen sich die „normalen“ Nävi auf eine lokale Proliferation zurückführen, was zur Folge hat, dass die Melanozyten so dicht aneinander gepackt sind, dass sie sich mittels konfokalen in vivo Laserscanmikroskops als nicht abgrenzbare melanozytäre Zellverbände darstellen lassen.

Anders verhalten sich die Melanozyten des Nävus Ota, die im konfokalen in vivo Laserscanmikroskop als dendritische, linienförmige Zellverbände vorkommen, wie die Fallserie eindrucksvoll gezeigt hat.

Das würde die These unterstützen, dass beim Nävus Ota die Akzeleration der Melanoblastenmigration und Proliferation während der Wanderung entlang der Nervenbahnen geschieht und die Zellen sich entlang der Nervenästelungen aufteilen. (2)

Im Fall des Nävus Ota geschieht dies am Nervus Trigemini mit seinen drei Hauptästen N. ophthalmicus (V1), N. maxillaris (V2) und N. mandibularis (V3). In Abhängigkeit von der Zeit und dem Ort des Beginns der melanozytären Proliferation entstehen dann Läsionen unterschiedlicher Größe, im Bereich des Auges und/oder in der periokulären Hautregion.

Vereinfacht könnte man also sagen, dass sich beim Nävus Ota die Pigmentzellen während der Wanderung verteilen und somit „ausdünnen“. Dies ist in weiterer Folge verantwortlich für das typische Erscheinungsbild.

Bei einer prospektiven Studie bei der 46 PatientInnen mit Läsionen im Bereich der Konjunktiva (im Zeitraum von 2011 bis 2013 am Centre Hospitalier Universitaire de Saint-Etienne, France) ebenfalls mit dem konfokalen in vivo Laserscanmikroskop untersucht wurden, konnten bei zwei PatientInnen, bei denen ein Nävus Ota diagnostiziert wurde, ebenfalls große homogene dendritische helle Zellen zwischen den Kollagenfasern gefunden werden, die isoliert oder in Clustern gruppiert, zu sehen waren.

Ebenso ist zu erwähnen, dass diese Zellen zusätzlich im scheinbar unbeteiligten Anteil der Bindehaut zu finden waren. Das Fehlen einer malignen Transformation

wurde durch die Abwesenheit der für die malignen Melanozyten typischen polymorphen, hyperreflektiven Zellen beurteilt, die in ihrer Größe und Form uneben erscheinen.

Ziel dieser Studie (4) war es zu beurteilen, in wie weit die konfokale in vivo Laserscanmikroskopie, die bis dato im Bereich der Hauttumordiagnostik eingesetzt wurde, für die Diagnose von Bindehauttumoren geeignet sei.

Resultierend aus den erhobenen Untersuchungen, bei denen bei allen Fällen die Diagnose mit Hilfe des konfokalen in vivo Laserscanmikroskops mit der herkömmlichen histologischen Diagnose übereinstimmte, wurde festgehalten, dass die konfokale in vivo Laserscanmikroskopie eine wichtige Rolle bei der nicht-invasiven Diagnose von Bindehautläsionen einnehmen kann. (4)

Das Ergebnis dieser Studie ist deshalb von Bedeutung, da in vielen Fällen die Bindehaut bei PatientInnen mit Nävus Ota mitbetroffen ist und das konfokale nicht-invasive in vivo Laserscanmikroskop bei der Diagnosefindung als unterstützendes Hilfsmittel zum Einsatz kommen kann.

Eine Studie aus dem Jahr 1991, bei der von 450 PatientInnen (im Zeitraum von 1974 bis 1989 am Medical College, Tokio) mit Nävus Ota Biopsien entnommen wurden und dessen Hauptaugenmerk auf der Analyse histologischen Verteilungen der Melanozyten in der Dermis gelegt wurde, kam zu dem Schluss, dass die oberflächliche bzw. tiefe Verteilung der Melanozyten stark mit der Farbe und mit der Lokalisation des Nävus Ota korreliert.

So lagen die Melanozyten bei PatientInnen mit bräunlichem Nävus Ota eher in der oberflächlichen Schicht der Dermis, ganz im Gegensatz zu PatientInnen mit bläulichem Nävus, bei dem die Melanozyten in den tieferen Schichten der Dermis zu finden waren.

Außerdem wurde erwähnt, dass die oberflächlich gelegenen Melanozyten auf therapeutische Maßnahmen wie Kryotherapie, Rubinlaser und Dermabrasion besser ansprachen, als PatientInnen mit tiefliegenden Melanozyten.

Es gab keine Auskünfte über das Aussehen der Melanozyten in der Histopathologie, bezogen auf deren Dignität. (58)

Bei unseren Untersuchungen mit dem konfokalen Laserscanmikroskop kam es ebenso zu Unterschieden bezüglich der Lage (oberflächlich versus tief) der

Melanozyten. So fanden wir tieferliegende Zellverbände im Bereich der Haut (Stratum reticulare) und Sklera und eher oberflächlich liegende Zellverbände im Bereich der Bindehaut (subepithelial).

Aufgrund der unterschiedlichen Ausprägungen des Nävus Ota, stellt sich die Diagnosefindung oftmals als problematisch dar, da es teilweise nur zu kleinen Läsionen kommt und nicht wie typisch für den Nävus Ota, ganze Innervierungsgebiete des Nervus Trigeminus von Hyperpigmentierungen betroffen sind.

Ein Case Report (Fallbericht) aus dem Jahre 1963 (Eagle RC. 1988. Iris pigmentation and pigmented lesions: An ultrastructural study), bei dem pathohistologisch ebenso die typischen dendritischen, melanozytären Zellverbände zu beobachten waren, soll zeigen, dass es für den Befund der Laserscanmikroskopie ein histopathologisches Korrelat gibt.

Es handelt sich um eine 41-Jährige Frau mit einer okulären Melanose des linken Auges mit Beteiligung der linken periokularen Haut. Die Pigmentierung blieb bei mehreren Nachuntersuchungen stabil und unauffällig. Im April 1982 wurde die Patientin ins Krankenhaus eingeliefert. Nach der Computertomographie, die ein linkseitiges parieto-occipitales Hämatom zeigte, wurde das Hämatom chirurgisch evakuiert und es zeigten sich in der histologischen Untersuchung maligne Melanomzellen. Die ophthalmologischen Untersuchungen zeigten keinen Hinweis auf ein primäres bösartiges Melanom, die okulodermale Melanose war unverändert. Einige Monate später kam die Patientin mit stark verschlechtertem Allgemeinzustand ins Krankenhaus. Die Verdachtsdiagnose war primäre diffuse meningeale Melanomatosis. Wenig später verstarb die Patientin. Die unmittelbare Todesursache war eine Sepsis, hervorgerufen durch eine nekrotisierenden Pneumonitis. Aus der Lunge und dem Blut wurden reichlich Staphylococcus aureus und Gruppe B beta-hämolytische Streptokokken isoliert.

Es wurde kein extrakranielles malignes Melanom, weder als primäres noch als metastasiertes Melanom, gefunden. In der Histopathologie der Leptomeningialen Strukturen und des inferioren Frontallappens, wurde eine diffuse leptomeningeale Pigmentierung gefunden, bei der zahlreiche dendritische, linienförmige melanozytäre Zellverbände zu sehen waren. Im linken Parietallappen wurde ein stark pigmentierter

Knoten vom Typ eines malignen Melanoms gefunden, der - so wurde vermutet - aus dem benignen Nävus der darüber liegenden Hirnhäute entstanden ist.

Wenn man beide Augen mit Hilfe des Elektronenmikroskops, insbesondere die Iris der Patientin näher betrachtete, so konnte festgestellt werden, dass die Melaningranula der Iris des linken Auges in ihrem Durchmesser signifikant größer als die der rechten Iris waren. Außerdem erschienen die dendritischen Prozesse der Melanozyten in der rechten Iris im Vergleich zur hyperpigmentierten linker Seite nicht so stark ausgeprägt. (59)

Aus heutiger Sicht gesehen, hätte bei diesem Fall die konfokale in vivo Laserscanmikroskopie eingesetzt werden können, um die Zellen der melanozytären Läsion bezüglich ihrer Dignität zu untersuchen. Durch ihre Möglichkeit als nicht-invasive, schmerzfreie Untersuchung wäre die konfokale in vivo Laserscanmikroskopie außerdem als unterstützendes Mittel bei den Verlaufskontrollen zum Einsatz gekommen.

Ein weiterer großer Vorteil der Untersuchung mittels konfokaler Laserscanmikroskopie ist die Tatsache, dass sie in vivo stattfindet. So könnten aufgrund der zusätzlich erworbenen Informationen über zelluläre, dynamische Veränderungen aufgrund der hohen Auflösung und der zur Dermatoskopie deutlich höheren Spezifität, mit Hilfe der in vivo konfokaler Laserscanmikroskopie, teilweise Biopsien und kleiner Operationen vermieden werden.

Das ist deshalb von enormer Bedeutung, da bis heute kontrovers darüber diskutiert wird, ob es durch die chirurgischen Intervention, in Form einer exzisionaler Biopsie (d.h. die oft inkomplette Entfernung des Tumors mit anschließender histopathologischer Diagnose), zu einer Streuung der Tumorzellen über die Blutbahn oder die Lymphe kommen kann.

Die zwei folgenden wissenschaftlichen Arbeiten befassen sich mit dieser Thematik und sollen zeigen, ob die konfokale in vivo Laserscanmikroskopie eine mögliche Alternative zur herkömmlichen Histologie darstellt.

Die Studie der Abteilung für Pathologie und Dermatologie, am Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, bei der bei 15 PatientInnen mit pigmentierten Läsionen mittels konfokalen in vivo Laserscanmikroskop die mikroanatomischen

Strukturen der gesunden Haut bzw. Läsionen der Haut morphologisch analysiert wurden, wurden zusätzlich die Vor/Nachteile der konfokalen in vivo Laserscanmikroskopie gegenüber der herkömmlichen Histologie erarbeitet.

Im Bezug auf den Vergleich zwischen der herkömmliche Histologie mittels Biopsie und der konfokale in vivo Laserscanmikroskopie gibt diese wissenschaftliche Arbeit zu Bedenken, dass es nach gegenwärtigem Stand der Technologie zwei Einschränkungen der konfokalen in vivo Laserscanmikroskopie gibt.

Zum einen ist die Zellauflösung gegenüber der herkömmlichen Histologie geringer. Dies macht sich zwar bei der Darstellung der Zellgröße und Zellform nicht bemerkbar, jedoch Chromatinmuster, Kernkonturen und Nukleolen sind aufgrund der schlechteren Auflösung schwer darstellbar bzw. auswertbar.

Außerdem zeigt sich aufgrund der limitierten Untersuchungstiefe des konfokalen in vivo Laserscanmikroskops, eine Einschränkung in der Beurteilung und Untersuchung der Haut. So ist zum Beispiel die Untersuchung möglicher Prozesse in der retikulären Dermis nicht möglich.

Nichtsdestotrotz kann die konfokale in vivo Laserscanmikroskopie bei der Bewertung des Umfangs eines klinisch schlecht definierbaren Melanoms sehr hilfreich sein, da sie den PatientInnen mehrere Stanzbiopsien, die vor der endgültigen chirurgischen Exzision zur Erhebung des Ausmaßes der Läsion notwendig wären, ersparen könnten. (57)

Eine weitere Studie, die am Department of Dermatology, Massachusetts General Hospital und der Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, im Jahre 1999 durchgeführt wurde und sich ebenfalls mit der Untersuchung gesunder Haut mittels konfokalen in vivo Laserscanmikroskops befasste, verglich im Zuge dessen die erhobenen Bilder mit jenen, der herkömmlichen Histologie.

Sie kamen zu dem Ergebnis, dass das Stratum Corneum im konfokalen in vivo Laserscanmikroskop anders als in der herkömmlichen Histologie erscheint. Typisch für das konfokale in vivo Laserscanmikroskop waren die Korneozyteninseln die als helle polygonalen Zellen mit dunklen Umrissen erschienen. Im Gegensatz dazu erschienen die Korneozyten in der Histologie aufgrund des Artefaktes der lateralen und vertikalen Streckung größer.

In der granularen, spinalen und basalen Zellschicht gab es eine gute visuelle (qualitative) Ähnlichkeit der konfokalen Bilder im Vergleich zur herkömmlichen

Histologie.

Eine Quantitative Analyse der zellulären und morphologischen Eigenschaften zeigte eine gute Korrelation der konfokalen Bildern zu deren der Histologie.

Analysiert wurden Zell- und Kerngröße, Kern/Zytoplasma-Verhältnis, zelluläre (oder nukleare) Dichte, Dichte und Größe der Hautpapillen, Dicke des Stratum corneum, der Blut-Zell-Typ (Thrombozyten, Erythrozyten, Leukozyten) und die Blutgefäßgröße. (60)

Da es sich um eine nicht-invasive Untersuchung handelt, sind die Bilder des konfokalen in vivo Laserscanmikroskops frei von Artefakten der Gewebsverarbeitung (Biopsie, Fixierung, Schnittbildung, Färbung) die bei der Histologie notwendig ist. Artefakte in der Histologie führen zu Disruptionen des Stratum corneum und der Korneozyten, was zu einer Degeneration der Zellen und der Morphologie einschließlich einer Schrumpfung der Nukleolen führt.

Ein weiterer Vorteil gegenüber der Histologie, ist der nicht-invasive Charakter des konfokalen Laserscanmikroskops. Dadurch können dynamische Veränderungen wie z.B. Blutfluss, Effekte der Ultraviolettbelichtung, Reaktion auf Allergene, Laserbehandlung und Entzündungen bildlich dargestellt werden bzw. auch im Verlauf beurteilt werden. (60)

Ein weiterer Unterschied zwischen der konfokalen nicht invasiven in vivo Laserscanmikroskopie und der herkömmlichen Histologie ist die farbliche Darstellung. Obwohl die Bilder der konfokalen in vivo Laserscanmikroskopie schwarz/weiß abgebildet werden, können die Melanozyten besonders gut dargestellt werden, da der Melaningehalt direkt mit der Reflektivität und der Bildhelligkeit korreliert. Dies kann sich vor allem bei der Melanomfrüherkennung als ein Vorteil gegenüber der herkömmlichen Histologie erweisen.

Diese Vorteile gegenüber der herkömmlichen Biopsie und die gute Vergleichbarkeit der Bildergebnisse können in naher Zukunft dazu führen, dass durch die konfokale in vivo Laserscanmikroskopie teilweise kleinere Operationen und Biopsien vermieden werden könnten.

Zusammenfassend kann man sagen, dass es sich beim Nävus Ota um einen seltenen und speziellen Nävus handelt, bei dem aufgrund des erhöhten Risikos des

Auftreten eines uvealen Melanoms und eines Glaukoms, die Diagnosefindung von großer medizinischer Bedeutung ist.

Dadurch stellt die konfokale in vivo Laserscanmikroskopie ein wichtiges Hilfsmittel zur Diagnosefindung kleinerer, seltener und ansonsten schwierig zu diagnostizierenden Läsionen/Tumore der Augenoberfläche bzw. der Lider dar, um regelmäßige augenärztliche Verlaufskontrollen zu planen.

So ermöglicht die konfokale in vivo Laserscanmikroskopie als nicht-invasive, schmerzfreie Untersuchung, Einblick in die Haut in Echtzeit und in zellulärer Auflösung. Außerdem kann die zu betrachtende Tiefe selbst gewählt werden, was bei dieser Fragestellung von Vorteil ist.

Aufgrund der neu erworbenen Erkenntnisse bezüglich der Verteilung und Morphologie der Melanozyten bei PatientInnen mit Nävus Ota, kann die konfokale in vivo Laserscanmikroskopie eine Stütze bei der Diagnosefindung kleinerer, seltener und ansonsten schwierig zu diagnostizierenden Läsionen des Auges werden und hilfreich sein, um die regelmäßigen erforderlichen Verlaufskontrollen zu planen.

## Literaturverzeichnis

1. Huang WH, Wang HW, Sun QN, Jin HZ, Liu YH, Ma DL, et al. A new classification of nevus of Ota. *Chin Med J (Engl)*. 2013;126(20):3910–4.
2. Schwab C, Zalaudek I, Mayer C, Riedl R, Wackernagel W, Juch H, et al. New insights into oculodermal nevogenesis and proposal for a new iris nevus classification. *Br J Ophthalmol [Internet]*. 2014;1–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25359901>
3. Singh AD, De Potter P, Fijal BA, Shields CL, Shields JA, Elston RC. Lifetime prevalence of uveal melanoma in white patients with oculo(dermal) melanocytosis. *Ophthalmology*. 1998;105(1):195–8.
4. Cinotti E, Perrot JL, Labeille B, Campolmi N, Espinasse M, Grivet D, et al. Handheld reflectance confocal microscopy for the diagnosis of conjunctival tumors. *Am J Ophthalmol*. 2015;159(2):324–333.e1.
5. Cinotti E, Perrot JL, Campolmi N, Labeille B, Espinasse M, Grivet D, et al. The role of in vivo confocal microscopy in the diagnosis of eyelid margin tumors: 47 Cases. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(5):912–918.e2.
6. Sachsenweger M. *Augenheilkunde*. 2. vollstä. Georg Thieme Verlag; 2003. 1-537 p.
7. Tamm ER, Ohlmann A. Entwicklung des menschlichen Auges. *Der Ophthalmol [Internet]*. 2012;109(9):911–28. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00347-012-2644-6>
8. Thomas W. Sadler. *Medizinische Embryologie*. 11. Auflag. Georg Thieme Verlag; 2003. 443-454 p.
9. Sadler TW. *Langman's Medical Embryology*. Wolters Kluwer; 2012. 345-400 p.
10. Fielmann - Aufbau des Auges [Internet]. Available from: <http://www.fielmann.de/wissen/anatomie-auge/>
11. Augenwissen - Heidelberg Engineering [Internet]. Available from: <https://www.augenwissen.de/das-auge/hintere-augenkammer/>
12. Moll I. *Duale Reihe: Dermatologie*. 6., komple. Georg Thieme Verlag; 2005. 6-294 p.
13. Professor Dr. med. P. Altmeyer. *Die Online Enzyklopädie der Dermatologie, Venerologie, Allergologie und Umweltmedizin [Internet]*. Available from: <http://www.enzyklopaedie-dermatologie.de/artikel?id=680>

14. Krengel S. Nevogenesis--new thoughts regarding a classical problem. *Am J Dermatopathol.* 2005;27(5):456–65.
15. Zalaudek I, Hofmann-Wellenhof R, Kittler H, Argenziano G, Ferrara G, Petrillo L, et al. A dual concept of nevogenesis: theoretical considerations based on dermoscopic features of melanocytic nevi. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2007;5(11):985–92.
16. Nävus Netzwerk, Deutschland [Internet]. Available from: [http://www.naevus-netzwerk.de/nevus/naevi-allgemein/#Was\\_bedeutet\\_Naevus](http://www.naevus-netzwerk.de/nevus/naevi-allgemein/#Was_bedeutet_Naevus)
17. Tymi A. Skin melanocytes : biology and development Melanocyte in the skin as the epidermal melanin unit element. :1–12.
18. Imesch PD, Wallow IH, Albert DM. The color of the human eye: a review of morphologic correlates and of some conditions that affect iridial pigmentation. *Surv Ophthalmol.* 1997;41 Suppl 2(February):S117–23.
19. Norman ME, Dyer JA. Ophthalmic manifestations o neurofibromatosis. *Am J Ophthalmol.* 1987;103(1):81–6.
20. Thomas AJ, Erickson CA. The making of a melanocyte: The specification of melanoblasts from the neural crest. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2008;21(6):598–610.
21. Ernfors P. Cellular origin and developmental mechanisms during the formation of skin melanocytes. *Exp Cell Res [Internet].* 2010;316(8):1397–407. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yexcr.2010.02.042>
22. Adameyko I, Lallemand F, Aquino JB, Pereira JA, Topilko P, Müller T, et al. Schwann Cell Precursors from Nerve Innervation Are a Cellular Origin of Melanocytes in Skin. *Cell.* 2009;139(2):366–79.
23. Kashef J, Kohler A, Wedlich D. Die Routenplaner der Neuralleistenzellen. *Biospektrum Heidelb [Internet].* 2007;3(D):242–5. Available from: [http://www.researchgate.net/publication/231028156\\_Die\\_Routenplaner\\_der\\_Neuralleistenzellen/file/d912f50631e5631cad.pdf](http://www.researchgate.net/publication/231028156_Die_Routenplaner_der_Neuralleistenzellen/file/d912f50631e5631cad.pdf)
24. Epidermiol AJ. Melanomas of eye: Stability of rates. *Am J Ophthalmol.* 1981;700–2.
25. Grin JM, Grant-Kels JM, Grin CM, Berke A, Kels BD. Ocular melanomas and melanocytic lesions of the eye. *J Am Acad Dermatol.* 1998;38(5 I):716–30.
26. Langmann, G. Ehall B. Kongenitale okuläre Melanose. *Spektrum der Augenheilkunde.* Springer-Verlag; 1994. 192-194 p.

27. Liesegang TJ. Pigmented conjunctival and scleral lesions. *Mayo Clin Proc.*
28. Frederick A. Conjunctival Melanoma-Unfinished Business. *Arch Ophthalmol.* 1980;
29. Buckmann G. Melanocytic nevi of the palpebral conjunctiva. An extremely rare location usually signifying melanoma. *Am Acad Ophthalmology.* 1988;1053–7.
30. Yanoff M. *Ocular pathology.* 3rd. Editi. 1989. 785-860 p.
31. Ganley J. Benign nevi and malignant melanomas of the choroid. *Am J Ophthalmol.* 1973;19–25.
32. Gass J. Problems in the differential diagnosis of choroidal nevi and malignant melanoma. *Am J Ophthalmol.* 1977;299–323.
33. Calixto N, Freitas HL. Nevus of Ota: clinical-ophthalmological findings. 2011;70(5):278–83.
34. Ota M. Nevus fusco-caeruleus ophthalmomaxillaris. *Jap J Dermat.* 1939;369.
35. Chan H, Kono T. Nevus of Ota: Clinical aspects and management. *Skinmed.* 2003;89–96.
36. Rohrbach JM, Lieb E. *Tumoren des Auges und seiner Adnexe.* Schattauer; 1998.
37. Ruiz-Villaverde R, S??nchez-Cano D, Villaverde-Guti??rrez C. Bilateral naevus of Ota in a pregnant white woman. *Clin Exp Dermatol.* 2009;34(3):422–4.
38. Saida T. Histogenesis of congenital and acquired melanocytic nevi: a unifying concept. *Am J Dermatopathol.* 2006;28(4):377–9.
39. Zalaudek I, Catrical?? C, Moscarella E, Argenziano G. What dermoscopy tells us about nevogenesis. *J Dermatol.* 2011;38(1):16–24.
40. Sch??nke M, Schulte E, Schuhmacher U. *Anonymous Prometheus, LernAtlas der Anatomie; Kopf und neuroanatomie.* Georg Thieme Verlag; 2006. 137 p.
41. Belfort R, Singh AD. *American academy of ophthalmology: basic and clinical science course: section 4: ophthalmic pathology and intraocular tumors.* *Acad Ophthalmology.* 2009;
42. Sharan S, Grigg J, Billson F. Bilateral naevus of Ota with choroidal melanoma and diffuse retinal pigmentation in a dark skinned person. *Br J Ophthalmol.* 2005;
43. Gonder J, Shields JA, Albert DM. Uveal malignant melanoma associated with ocular and oculodermal melanocytosis. *Ophthalmology.* 1982;89:953-60.
44. Tanino H. *Uber eine in Japan h??ufig vorkommende n??vusform: "naevus fusco-*

- caeruleus ophthalmo-maxillaris Ota”, I. Mitteilung: beobachtung über lokalisation, verfärbung, anordnung und histologische veränderung. Jap J Dermat. 1939;107–11, 435–51.
45. Brazis P, Masdeu J, Biller J. Localization in clinical neurology. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. 318-332 p.
  46. Nervus Maxillaris [Internet]. Available from: [https://de.wikipedia.org/wiki/Nervus\\_maxillaris](https://de.wikipedia.org/wiki/Nervus_maxillaris)
  47. Nervus Ophthalmicus [Internet]. Available from: [https://de.wikipedia.org/wiki/Nervus\\_ophthalmicus](https://de.wikipedia.org/wiki/Nervus_ophthalmicus)
  48. DocMedicus [Internet]. Available from: <http://www.gesundheitslexikon.com/Augen/Medizingeraetediagnostik/Spaltlampenuntersuchung.html>
  49. Grehn. Augenheilkunde. Springer-Verlag; 2006.
  50. Lang GK. Augenheilkunde. Thieme-Verlag; 2008.
  51. Ratgeber Makula [Internet]. Available from: <https://www.ratgeber-makula.de/amd/diagnostik/optische-kohaerenztomographie/>
  52. OcuNet [Internet]. Available from: <http://www.ocunet.de/de/auge/spezielle-augeuntersuchungen/auge/fundusfotografie.html>
  53. Nr A, Ger E, Melanom M, Keratosen A, Indikationen W. Konfokale Lasermikroskopie in der Dermatologie Einleitung Geräte. 2011;(13):1–23.
  54. Eichert S, Möhrle M, Breuninger H, Röcken M, Garbe C, Bauer J. Diagnosis of cutaneous tumors with in vivo confocal laser scanning microscopy. J Dtsch Dermatol Ges. 2010;8(6):400–10.
  55. Ahlgrimm-Siess V, Hofmann-Wellenhof R. In vivo confocal scanning laser microscopy of common naevi with globular, homogeneous and reticular pattern in dermoscopy. Br J Dermatol. 2008;
  56. Rita C, Pineiro-Maceira J. Reflectance confocal microscopy in the diagnosis of cutaneous melanoma [Internet]. 2009. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0365-05962009000600009&script=sci\\_arttext&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0365-05962009000600009&script=sci_arttext&tlng=en)
  57. Busam KJ, Charles C, Lee G, Halpern a C. Morphologic features of melanocytes, pigmented keratinocytes, and melanophages by in vivo confocal scanning laser microscopy. Mod Pathol. 2001;14(9):862–8.
  58. Hirayama T, Suzuki T. A New Classification of Ota’s Nevus Based on Histopathological Features. Dermatologica. 1991;169–72.

59. Eagle RC, Cha D, Krithika S, Johnson M, Parra EJ, Eagle R, et al. Iris pigmentation and pigmented lesions: an ultrastructural study. *Trans Am Ophthalmol Soc* [Internet]. 1988;86(1):581–687. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2979031> \n <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC1298824>
60. Rajadhyaksha M, González S, Zavislan JM, Anderson RR, Webb RH. In vivo confocal scanning laser microscopy of human skin II: Advances in instrumentation and comparison with histology. *J Invest Dermatol*. 1999;113(3):293–303.