

Ophthalmopathologie im Wandel der Zeit

Martina C. Herwig-Carl, Frank G. Holz, Karin U. Loeffler

Die Ophthalmopathologie hat in Deutschland eine lange Tradition und die Augenheilkunde profitiert in vielen Bereichen von dieser Spezialdisziplin. Während früher die ophthalmopathologische Ausbildung und Lehre – neben der Notwendigkeit eines ophthalmopathologischen Labors – an die Verfügbarkeit von Mikroskopen gebunden war, bieten die neuen digitalen Möglichkeiten die Chance, die Ophthalmopathologie allen Weiterbildungsassistenten und Ophthalmologen zugänglich zu machen.

Einleitung

Bereits früh entwickelte sich die Ophthalmopathologie aus der allgemeinen Pathologie heraus und wurde von zahlreichen namhaften Vertretern der Augenheilkunde wie Albrecht von Graefe, Theodor Leber und Julius Hirschberg als wesentlicher Bestandteil für die Weiterentwicklung des Faches betrachtet [1].

In Deutschland erlebte die Ophthalmopathologie einen erheblichen Aufschwung unter G.O.H. Naumann (1935–2021, langjähriger Ordinarius für Augenheilkunde zuletzt in Erlangen), dessen zahlreiche Schüler nach Berufung auf ein eigenes Ordinariat in ihrer jeweiligen Klinik ebenfalls entsprechende Labore aufbauten [2]. In Europa waren insbesondere N. Ashton (London) und in den USA L. E. Zimmerman am Armed Forces Institute of Pathology in Washington herausragende und die Ophthalmopathologie prägende Wissenschaftler.

1972 initiierten Naumann und Prof. M. Vogel die Vereinigung Deutschsprachiger Ophthalmopathologen (DOP). Die Gründung der Sektion Ophthalmopathologie der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG), die u.a. die Jahrestagung der DOP organisiert, erfolgte im Jahr 2003 durch Prof. Karin U. Loeffler. Im November 2022 fand die 50. Tagung als Jubiläumstagung in Erlangen statt. Neben

der ophthalmopathologischen Ausbildung und multizentrischen Forschungsprojekten wurden verschiedene Online-Fortbildungen ins Leben gerufen (►Kasten 1). Auf der DOG und der AAD finden regelmäßig praxisnahe Kurse mit dem Schwerpunkt auf klinisch-pathologischen Korrelationen statt (►Kasten 2).

Schwerpunkte der Ophthalmopathologie

Die Ophthalmopathologie gliedert sich in fünf Schwerpunktbereiche:

- Diagnostik
- Klinisch-pathologische Korrelation
- Pathophysiologie der Wund-

heilung nach ophthalmochirurgischen Eingriffen

- Lehre
- Forschung

Diagnostik

Operativ exzidiertes Material inklusive entnommener Augen – im Rahmen einer Evisceratio (Ausschälung des intraokularen Gewebes unter Erhalt von Sklera, Augenmuskeln und Sehnerv), Enukleation (Entfernung des gesamten Auges mit Durchtrennen des Sehnerven), oder Exenteratio (Entfernung des Auges mit Orbitainhalt und Lidern) – sollte histopathologisch untersucht werden [3, 4]. Während die Tumordiagnostik mit Beurteilung der Rand-

Digitale Formate

Die Sektion Ophthalmopathologie bietet allen Interessierten die Teilnahme an digitalen Formaten der Ophthalmopathologie an:

- **„Ophthalmopathologie live“** (Leitung: M. Herwig-Carl): Die wöchentlich per Zoom stattfindende Veranstaltung richtet sich vor allem an Ärztinnen und Ärzte in Weiterbildung und interessierte Fachärzte. Jeden Mittwoch von 7:45 bis 8 Uhr wird Grundlagenwissen zu klinisch-histologischen Korrelationen verschiedenster Krankheitsbilder live vermittelt. Fragen können im Chat gestellt werden und werden dann live beantwortet.
Anmeldung: martina.herwig-carl@ukbonn.de
- **„Überregionale Witschel-Runde“** (Leitung: C. Auw-Hädrich): In dieser interdisziplinären Konferenz werden histologische Schnittpreparate live mikroskopiert und diskutiert. Die Veranstaltung findet vierteljährlich statt, die Vorstellung interner aktueller Fälle wöchentlich online per Zoom.
Anmeldung: claudia.auw-haedrich@uniklinik-freiburg.de

Kasten 1

schnitte auch durch den Allgemeinpathologen erfolgen kann, bietet die Beurteilung durch einen Ophthalmopathologen über die Diagnostik hinaus etliche Vorteile.

Der Zuschnitt und die Korrelation mit den klinischen Befunden erfordert insbesondere bei Augenpräparaten viel Erfahrung, weshalb die ophthalmopathologischen Labore auch Zusendungen zur Zweitmeinung von extern erhalten. Die klinische Relevanz und das histologische Erscheinungsbild der sympathischen Ophthalmie, das bei jedem enukleierten Auge ausgeschlossen werden muss, ist den Ophthalmopathologen bestens bekannt. Dies gilt auch für seltener, ebenfalls relativ augenspezifische Diagnosen wie das Talgdrüsenkarzinom [5]. Da dieses sich diffus auf der Augenoberfläche (insbesondere in der bulbären und tarsalen Bindehaut) ausbreiten kann, ist die Abgrenzung zum Plattenepithelkarzinom wichtig. Das Talgdrüsenkarzinom erfordert ein anderes chirurgisches Herangehen (inklusive einer Landkartenbiopsie und ggf. Mitresektion der Karunkel, die ebenfalls Talgdrüsen enthält) und in sehr fortgeschrittenen Fällen muss sogar heutzutage noch eine Exenteratio orbitae durchgeführt werden.

Insbesondere bei den melanozytären Läsionen der Bindehaut stellt die Abgrenzung zwischen benignen und malignen Läsionen oft eine Herausforderung dar. Die Läsionen der Bindehaut weisen andere Malignitätskriterien als die melanozytären Läsionen der Haut auf, die eine Domäne der Dermatopathologen und Allgemeinpathologen sind. Daher ist die konsiliarische Mitbeurteilung von melanozytären Läsionen der Bindehaut durch Ophthalmopathologen durchaus sinnvoll. Bei den konjunktivalen melanozytären intraepithelialen Läsionen (CMIL, früher primär erworbene Melanose) ist der Ophthalmopathologe nicht nur für die Diagnose zuständig, sondern kann auf Grund der histopathologischen Begutachtung direkte Therapieempfehlungen geben [6]. Nicht nur bei den CMIL trägt die Kommunikation zwischen Ophthalmopathologe und behandelndem Augenarzt wesentlich zu einer optimalen Patientenversorgung bei.

Als weiteres diagnostisch sehr hilfreiches, kostengünstiges und einfaches Mittel sind Abstrich-Präparate bei Keratitis zu nennen, die es mitunter – im Gegensatz zu mikrobiologischen Techniken – ermöglichen, zeitnah (gleichentags) eine

therapiebestimmende Diagnose zu stellen (►Abbildung 1).

Klinisch-ophthalmopathologische Korrelation

Das Auge ist ein komplexes Organ mit vielen sehr unterschiedlichen Gewebestrukturen. Insbesondere im Bereich der Bindehaut und okulären Adnexe helfen ophthalmopathologische Kenntnisse häufig bereits vor der histologischen Untersuchung bei der Diagnosestellung, was wiederum eine bessere operative Planung begünstigt (z.B. Notwendigkeit eines Eingriffs, Wahl des Sicherheitsabstands etc.). Auch bei Veränderungen/Erkrankungen anderer Strukturen zum Beispiel der Hornhaut und der Netzhaut ist die Kenntnis der korrespondierenden histopathologischen Veränderungen wichtig und hilfreich, um Krankheitsbilder korrekt zuzuordnen zu können und entsprechend zu behandeln.

Auf Grund der klinisch-ophthalmopathologischen Korrelation spielt die Ophthalmopathologie eine essenzielle Rolle in der Weiterbildung, was auch in der Weiterbildungsordnung für Augenheilkunde festgehalten ist. Detaillierte anatomische und embryologische Kenntnisse des Organs Auge sowie das Verständnis der pathophysiologischen Grundlagen helfen bei Diagnostik und Therapie nahezu aller Augenerkrankungen. Dies verbessert die Qualität der Facharztausbildung erheblich.

Banal erscheinende Krankheitsbilder, die in der alltäglichen Praxis häufig vorkommen, wie zum Beispiel das Chalazion, können differenzialdiagnostisch durchaus eine Herausforderung darstellen. Da – wenn auch erfreulicherweise nur selten – auch Metastasen oder andere Malignome als Chalazion

Kurse auf DOG und AAD

Auf der Jahrestagung der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG) bietet die Sektion Ophthalmopathologie jährlich ein Symposium, im Jahr 2023 zum Thema „Das Alltägliche unterm Mikroskop“, an und ist seit über zehn Jahren durch das beliebte „Consilium ophthalmopathologicum“ vertreten, bei dem der Schwerpunkt auf praktischen Fällen mit klinisch-pathologischer Korrelation liegt.

Neue ophthalmopathologische Formate auf der Augenärztlichen Akademie Deutschland (AAD) umfassen „Ophthalmopathologie für den Hornhautchirurgen“ und „Ophthalmopathologie für den Lidchirurgen“.

Kasten 2

imponieren können, sollten therapieresistente Läsionen biopsiert und das entnommene Material histopathologisch untersucht werden (►Abbildung 2). Die Metastase im Lidbereich kann auch Erstmanifestation einer bis dato unbekanntes Tumorerkrankung sein, und bekanntermaßen können insbesondere Talgdrüsenkarzinome, aber auch andere maligne Lidtumoren als chronische unilaterale, therapieresistente Blepharitis in Erscheinung treten [4, 7].

Die häufigsten malignen intraokularen Neoplasien stellen Metastasen dar, die der Ophthalmopathologe allerdings nur selten unter dem Mikroskop sieht, da diese Läsionen zumeist klinisch diagnostiziert werden und dann ein entsprechendes Staging und eine bulbuserhaltende Therapie veranlasst werden (siehe Artikel von C. Brockmann in dieser Ausgabe, S. 32 ff). Aderhautmetastasen können wie primäre Aderhauttumore – wenn auch seltener – mit einer serösen Netzhautablösung einhergehen. Ophthalmologen sollten daher im Hinterkopf behalten, dass eine therapieresistente Amotio retinae auch durch eine diffuse Aderhautmetastase induziert werden kann [8] (►Abbildung 3). Ebenso kann sich ein intraokuläres Lymphom als chronische Uveitis posterior maskieren [9, 10].

Klinisch-pathologische Korrelation sind auch am Beispiel der Diagnostik und dort vor allem der optischen Kohärenztomografie (OCT) aus dem klinischen Alltag nicht mehr wegzudenken. Die Darstellung des von der OCT generierten Bildes ist selbst von Laien schnell erfassbar und ein etablierter Bestandteil bei der Diagnostik und dem Therapiemonitoring retinaler Erkrankungen geworden. Das OCT-Bild basiert – auch wenn es noch gewisse Un-

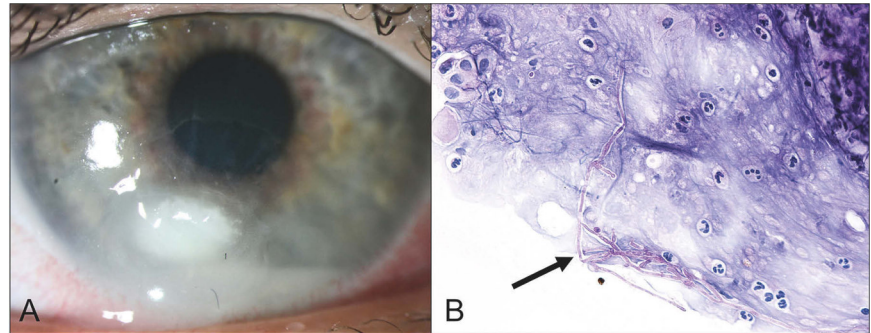


Abb. 1: Pilzkeratitis.
Klinisches Bild eines Hornhautinfiltrats mit Descemetfalten und Hypopyon (A). Ein scharfer Abstrich mittels Hockeymesser erbrachte innerhalb von wenigen Stunden den Nachweis von PAS-positiven Pilzhyphen (Pfeil) sowie neutrophilen Granulozyten (B, PAS-Reaktion, 200x)

Alle Abbildungen: Autoren

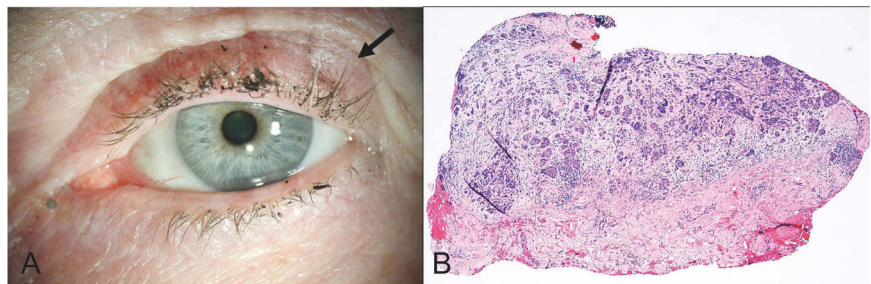


Abb. 2: Metastase eines neuroendokrinen Tumors.
Klinisches Bild mit einer Chalazion-ähnlichen Läsion am temporalen Oberlid (Pfeil, A). Intraoperativ entleerte sich nicht das für ein Chalazion typische weiche Material, sondern die Gewinnung von Gewebe erfolgte mittels einer spitzen Schere. Die gewonnenen Proben waren ausreichend, um die Diagnose eines neuroendokrinen Tumors zu stellen (B, Hämatoxylin-Eosin-Färbung, 40x). Ein anschließendes Staging ergab weitere Herde in der Lunge (Primarius) und der Haut, so dass die Augenlidläsion als Metastase gewertet wurde

klarheiten in der Interpretation der äußeren Netzhautbanden und pathomorphologischen Veränderungen gibt – auf der unterschiedlichen Reflektivität der Netzhautschichten und pathologischer Veränderungen. Eine In-vivo-Histologie stellt das OCT allerdings nicht dar, wie an transienten Veränderungen wie dem „Prominent Middle Limiting Membrane Sign“ als Ischämiezeichen bei arteriellen Gefäßverschlüssen deutlich wird, die im OCT als weitere „Schicht“ imponiert [11]. Histologisch zeigen sich hingegen im akuten Stadium ein Ödem mit Verlust von Nervengewebe, was offensichtlich zu Veränderungen der Reflektivität und somit zum Erscheinen einer weiteren, transienten Schicht im

OCT führt. Mittlerweile kann auch an enukleierten Augen ex vivo ein OCT durchgeführt werden [12].

Lehre

Für die Ausbildung der Studierenden ist die Ophthalmopathologie ein immenser Vorteil. Hier kann im Rahmen von klinisch-histopathologischer Korrelation das klinisch sichtbare Bild direkt auf den gefärbten Paraffinschnitt unter dem Mikroskop übertragen und damit das Verständnis für strukturelle Veränderungen und pathogenetische Vorgänge geschult werden (siehe auch klinisch-pathologische Korrelation). Auch die komplexe Anatomie des Auges ist Studierenden besser vermittelbar, wenn zusätzlich zur Spaltlampenuntersuchung Lehrmaterial von enukleier-

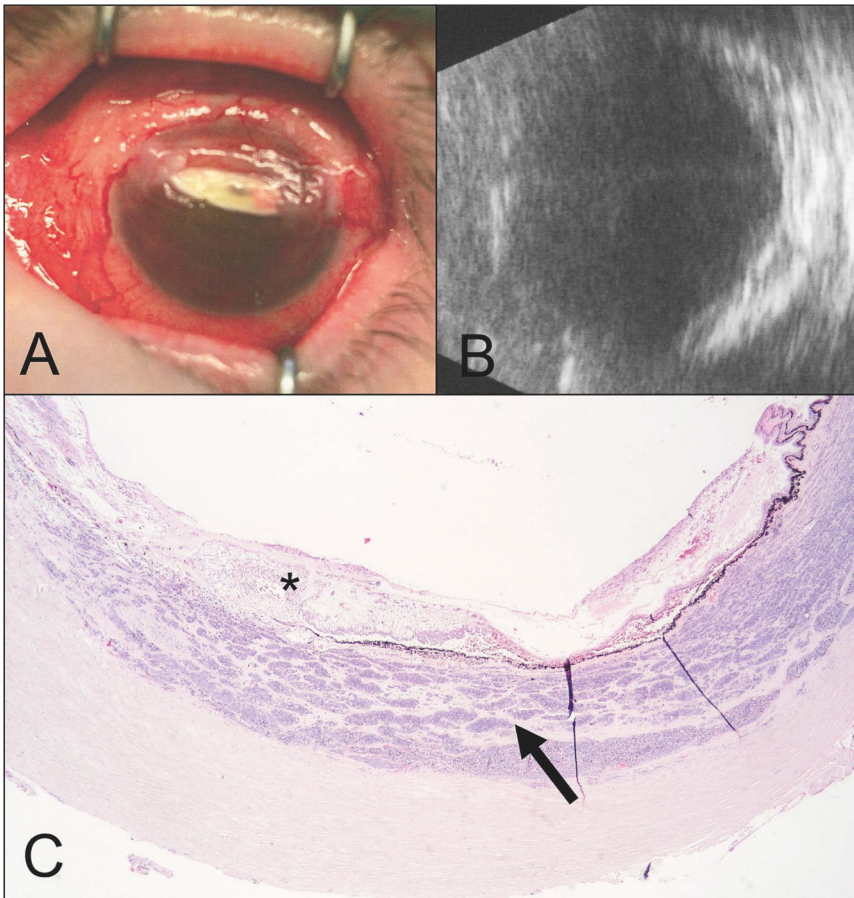


Abb. 3: Metastase eines Mammakarzinoms. Klinisches Bild nach multiplen vitreoretinalen Eingriffen bei rezidivierender Amotio retinae (A). Im Ultraschall zeigt sich eine diffuse Verdickung von Netzhaut und Aderhaut (B). Das enukleierte Auge zeigte unerwartet eine diffuse Aderhautmetastase des bereits bekannten Mamma-Karzinoms (Pfeil, C, Hämatoxylin-Eosin-Färbung, 40x) sowie Tumorzellen in weiteren okulären Strukturen. Die degenerierte Netzhaut ist mit einem Stern markiert

ten Bulbi und korrespondierende histologische Bilder präsentiert werden.

Zu den direkten Verbesserungen der studentischen Lehre gehört in der Universitäts-Augenklinik Bonn seit dem Wintersemester 2023/24 auch ein Quiz, bei dem in Fragenform über eCampus klinisch relevantes Wissen von den Studierenden aktiv erarbeitet werden kann. Anhand der Histologie werden die Studierenden u. a. mit der Anatomie des Auges und ophthalmochirurgischen Verfahren vertraut gemacht. Klinisch-pathologische Fallbeispiele dienen der Aneignung ophthalmologischen Basiswissens und vermitteln diagnos-

tisch und therapeutisch relevante Vorgehensweisen (auch anhand von begleitenden Erläuterungen zu jeder Frage).

Pathophysiologie der Wundheilung nach ophthalmochirurgischen Eingriffen

Pathophysiologische Veränderungen im Rahmen der Wundheilung sind wichtig für das Verständnis von Krankheiten und auch von chirurgischen Verfahren. Daher sind nicht nur experimentelle Ansätze wichtig, um im Vorhinein den Verlauf und potenzielle Komplikationen nach operativen Eingriffen oder anderen Therapieansätzen abschätzen zu können. Erst die nachfolgende

ophthalmopathologische Untersuchung von voroperierten Augen oder Hornhäuten (sowohl Spendergewebe, aber auch Gewebe im Rahmen von Folgeeingriffen bei Komplikationen) ermöglicht die nähere Betrachtung der Wundheilung und die Analyse im Hinblick auf sich durch die Operation ergebende Probleme. Die direkte morphologische Korrelation erlaubt oft auch, bei zukünftigen Fällen einen entsprechenden Lösungsansatz zu finden. Die Rückmeldung an den Operateur über die Befunde des entnommenen und untersuchten Gewebes ermöglicht eine entsprechende Nachbereitung der Fälle und führt zur Verbesserung der Versorgung zukünftiger Patienten.

Ein sehr gutes Beispiel ist die klinisch-pathologische Korrelation von enukleierten Augen. Diese stellen zumeist ein Endstadium von Erkrankungen dar, eignen sich aber dennoch zur Evaluation der Wundheilungsprozesse und erzählen quasi die „Geschichte“ eines Auges [3]. Dies ist auch aufschlussreich bei Augen nach Endophthalmitis, da sich hier ebenfalls spezifische Veränderungen zeigen, die den klinischen Verlauf rückblickend erklären können [13]. Auch die histopathologische Aufarbeitung neuartiger Therapiemethoden wie die Implantation von Retinachips zur Wiederherstellung eines orientierenden Sehvermögens bei fortgeschrittener altersabhängiger Makuladegeneration an Spenderbulbi von Verstorbenen bietet eine außergewöhnliche Möglichkeit, die retinalen Veränderungen durch die Chip-Implantation tiefer gehend zu betrachten, als es am Tiermodell möglich wäre. Ebenso ist die Untersuchung von Hornhautgewebe nach operativen Eingriffen wichtig – beispiels-

weise nach kornealem Crosslinking [14,15] oder Xenia®-Implantaten bei Keratokonus –, um bei ausbleibendem Therapieerfolg und somit notwendig werdender Keratoplastik die Ursachen zu studieren und aus ihnen im besten Fall für die Behandlung kommender Patienten zu lernen. Weitere Beispiele sind die Epithelinvasion nach Trauma und/oder chirurgischen Eingriffen und die Aufarbeitung von nicht-funktionellen Stents zur Senkung des Augeninnendrucks.

Wichtig ist hier, nicht nur den speziellen, gerade relevanten Teilbereich, sondern auch das Auge als Ganzes zu beurteilen, was nur möglich ist, wenn man eine entsprechende Ausbildung hat.

Forschung

Fundierte ophthalmopathologische Kenntnisse sind aus der ophthalmologischen Forschung nicht wegzudenken. Dies zeigt sich beispielhaft an unzähligen Publikationen zu okulären Tumoren, insbesondere dem Aderhautmelanom, die aus ophthalmopathologischen Laboren hervorgegangen sind [2]. Neben Untersuchungen zu prognostisch relevanten histologischen Faktoren wie Zelltyp, Makrophageninfiltration und gefäßähnlichen Netzwerken („vasculogenic mimicry“) wurden auch genetische Veränderungen beim häufigsten primären intraokularen Tumor erwachsener Kaukasier untersucht [16,17]. Alle diese Faktoren sind nicht nur von prognostischer Relevanz, sondern helfen auch, die Pathophysiologie des Aderhautmelanoms besser zu verstehen. Dies hat auch zur Entwicklung von Tier- und Zellkulturmodellen geführt, die aber jeweils nur sehr eingeschränkt die Komplexität der Interaktion zwischen Tumor und Mikromilieu im menschl-

chen Auge widerspiegeln und daher nur sehr speziellen Fragestellungen vorbehalten sind [18]. Ziel derzeitiger Untersuchungen ist die Charakterisierung epigenetischer Veränderungen beim Aderhautmelanom [19,20].

Auch die künstliche Intelligenz (KI) hält Einzug in die Ophthalmopathologie und insbesondere für das Aderhautmelanom gibt es bereits Ansätze, bei denen am Hämatoxylin-Eosin-Schnitt, einer Routinefärbung, das genetische Profil des Tumors mittels KI vorhergesagt werden kann [21,22].

Perspektive

Da die ophthalmopathologische Weiterbildung bislang auf Grund der notwendigen Ausstattung nahezu ausschließlich an Universitätskliniken praktiziert wurde, gibt es seit einigen Jahren Bestrebungen, die Ophthalmopathologie unabhängig vom Vorhandensein eines Mikroskops der gesamten Breite der ophthalmologischen „Community“ zugänglich zu machen.

Leistungsstarke Scanner ermöglichen das Einscannen und die anschließende Digitalisierung histologischer Schnittpräparate. Mit entsprechender kostenlos verfügbarer Software (Viewer) können die Präparate ortsunabhängig in verschiedenen Vergrößerungen (in Abhängigkeit der Auflösung, die beim Scanvorgang definiert wird) „mikroskopiert“ werden. Im Gegensatz zu reinen Abbildungen kann das gesamte Schnittpräparat betrachtet werden. Annotationen erleichtern dem Einsteiger das Erkennen der wichtigsten histologischen Charakteristika. Die Korrelation mit dem klinischen Bild schult den gedanklichen Transfer zwischen Spaltlampenbild und Histologie und ist hilfreich bei differenzialdiagnosti-

schen Überlegungen bei unklaren klinischen Befunden.

Während in den pathologischen Instituten auf diese Weise bereits eine Befundung aus dem Home Office möglich ist und auch praktiziert wird, steht bei den klinisch tätigen Ophthalmopathologen (die in aller Regel auch klinisch tätige Augenärzte sind) eher der Aspekt der Lehre/Weiterbildung oder interdisziplinären/interinstitutionellen Befundbesprechung im Vordergrund.

Zukünftig sollten in der Ophthalmopathologie die Möglichkeiten der digitalen Pathologie weiter ausgebaut werden, um interessierten Augenärzten und Weiterbildungsassistenten ohne Zugang zu einem eigenen Labor mittels Online-Plattformen das Studieren klinisch-pathologischer Korrelationen zu ermöglichen.

Fazit

- Die Schwerpunkte der Ophthalmopathologie liegen auf der Diagnostik, der klinisch-pathologischen Korrelation, der Aufarbeitung neuer ophthalmochirurgischer Verfahren und der Forschung.
- Die neuen Möglichkeiten der Digitalisierung erlauben ein Mikroskop-unabhängiges Studieren histologischer Präparate und eröffnen damit einen „barrierefreien“ Zugang zur Ophthalmopathologie.
- Das Spezialgebiet der Ophthalmopathologie wird auch zukünftig weiterhin den medizinischen Fortschritt in der Augenheilkunde mitgestalten.

Schlüsselwörter:

Ophthalmopathologie – Mikroskop – digitales Mikroskopieren – Metastasen – klinisch-pathologische Korrelation

Literatur:

1. Rohrbach JM, Albrecht von Graefe (1828–1870) und die Ophthalmopathologie. *Klin Monbl Augenheilkd* 2015; 232(9):1101–4. doi: 10.1055/s-0035–1545738.
2. Rohrbach JM, Auw-Hädrich C, Messmer EM, Süßkind D, Löffler KU. Zur Situation der Ophthalmopathologie in Deutschland: eine aktuelle Bestandsaufnahme. *Klin Monbl Augenheilkd* 2009; 226(9):740–6. doi: 10.1055/s-0028–1109695.
3. Herwig-Carl MC, Holz FG, Löffler KU. Die Geschichte eines Auges – Untersuchung enukleierter Bulbi. *Ophthalmologie* 2020; 117(12):1171–9. doi: 10.1007/s00347–020–01216–0.
4. Herwig MC, Löffler KU. Blepharitis – wann greifen wir zum Skalpell? *Klin Monbl Augenheilkd* 2016; 233(7):813–8. doi: 10.1055/s-0042–105567.
5. Schmitz EJ, Herwig-Carl MC, Holz FG, Loeffler KU. Sebaceous gland carcinoma of the ocular adnexa – variability in clinical and histological appearance with analysis of immunohistochemical staining patterns. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2017; 255(11):2277–85. doi: 10.1007/s00417–017–3738–2.
6. Milman T, Eiger-Moscovich M, Henry RK, Folberg R, Coupland SE, Grossniklaus HE et al. Validation of the Newly Proposed World Health Organization Classification System for Conjunctival Melanocytic Intraepithelial Lesions: A Comparison with the C-MIN and PAM Classification Schemes. *Am J Ophthalmol* 2021; 223:60–74. doi: 10.1016/j.ajo.2020.10.020.
7. Herwig-Carl MC, Toma M, Holz FG, Loeffler KU. Differenzialdiagnose Chalazion: Metastase eines neuroendokrinen Tumors. *Ophthalmologie* 2022; 119(3):220. doi: 10.1007/s00347–022–01590-x.
8. Herwig MC, Fischer H-P, Holz FG, Loeffler KU. Diffuse ocular metastasis of ductal breast carcinoma following vitreoretinal surgery. Diffuse choroidal metastasis of ductal breast carcinoma after repeat vitreoretinal surgery. *Br J Ophthalmol* 2011; 95(11):1609–10, 1619–20. doi: 10.1136/bjo.2009.170365.
9. Touhami S, Audo I, Terrada C, Gaudric A, LeHoang P, Touitou V et al. Neoplasia and intraocular inflammation: From masquerade syndromes to immunotherapy-induced uveitis. *Prog Retin Eye Res* 2019; 72:100761. doi: 10.1016/j.preteyeres.2019.05.002.
10. Kakkassery V, Jünemann AM, Bechrakis NE, Grisanti S, Ranjbar M, Zschoche M et al. Lymphom am Auge : Präzise Diagnostik und Klassifikation als Schlüssel einer erfolgreichen personalisierten Therapie. *Ophthalmologie* 2020; 117(6):499–507. doi: 10.1007/s00347–019–01020–5.
11. Chu YK, Hong YT, Byeon SH, Kwon OW. In vivo detection of acute ischemic damages in retinal arterial occlusion with optical coherence tomography: a „prominent middle limiting membrane sign“. *Retina* 2013; 33(10):2110–7. doi: 10.1097/IAE.0b013e3182899205.
12. Stockinger P, Berlin A, Kampik D, Schmitt C, Hillenkamp J, Messinger JD et al. Vergleichende In-vivo-/Ex-vivo-Bildgebung des hinteren Augenabschnitts – englische Version. *Ophthalmologie* 2021; 118(Suppl 2):153–9. doi: 10.1007/s00347–021–01439–9.
13. Herwig-Carl MC, Holz F, Löffler KU. Endophthalmitis aus ophthalmopathologischer Sicht. *Klin Monbl Augenheilkd* 2022; 239(7):867–75. doi: 10.1055/a-1782–8061.
14. Müller PL, Loeffler KU, Messmer E, Holz FG, Perdikakis G, Kohlhaas M et al. Histological Corneal Alterations in Keratoconus After Crosslinking-Expansion of Findings. *Cornea* 2020; 39(3):333–41. doi: 10.1097/ICO.0000000000002144.
15. Bulirsch LM, Weber C, Saßmannshausen M, Kohlhaas M, Holz FG, Loeffler KU et al. Histologische Veränderungen beim Keratokonus und Wundheilung nach kornealem Crosslinking. *Ophthalmologie* 2022; 119(4):342–9. doi: 10.1007/s00347–021–01537–8.
16. Sabazade S, Gill V, Herrspiegel C, Stalhammar G. Vasculogenic mimicry correlates to presenting symptoms and mortality in uveal melanoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2022; 148(3):587–97. doi: 10.1007/s00432–021–03851–9.
17. Bronkhorst IHG, Vu THK, Jordano-va ES, Luyten GPM, van der Burg SH, Jager MJ. Different subsets of tumor-infiltrating lymphocytes correlate with macrophage influx and monosomy 3 in uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53(9):5370–8. doi: 10.1167/iovs.11–9280.
18. Stei MM, Loeffler KU, Kurts C, Hoeller T, Pfarrer C, Holz FG et al. Impact of macrophages on tumor growth characteristics in a murine ocular tumor model. *Exp Eye Res* 2016; 151:9–18. doi: 10.1016/j.exer.2016.07.008.
19. Pasalic D, Nikuseva-Martic T, Sekovanic A, Kastelan S. Genetic and Epigenetic Features of Uveal Melanoma-An Overview and Clinical Implications. *Int J Mol Sci* 2023; 24(16). doi: 10.3390/ijms241612807.
20. Herwig-Carl MC, Sharma A, Höller T, Holz FG, Schlitter AM, Loeffler KU. Spatial intratumor heterogeneity in uveal melanoma: Tumor cell subtypes with a presumed invasive potential exhibit a particular epigenetic staining reaction. *Exp Eye Res* 2019; 182:175–81. doi: 10.1016/j.exer.2019.04.001.
21. Sun M, Zhou W, Qi X, Zhang G, Girnita L, Seregard S et al. Prediction of BAP1 Expression in Uveal Melanoma Using Densely-Connected Deep Classification Networks. *Cancers (Basel)* 2019; 11(10). doi: 10.3390/cancers11101579.
22. Zhang H, Kalirai H, Acha-Sagredo A, Yang X, Zheng Y, Coupland SE. Piloting a Deep Learning Model for Predicting Nuclear BAP1 Immunohistochemical Expression of Uveal Melanoma from Hematoxylin-and-Eosin Sections. *Transl Vis Sci Technol* 2020; 9(2):50. doi: 10.1167/tvst.9.2.50.

Interessenkonflikt:

Die Autoren erklären, dass bei der Erstellung des Beitrags kein Interessenkonflikt im Sinne der Empfehlung des International Committee of Medical Journal Editors bestand.

Autoren:

Martina C. Herwig-Carl (1, 2), Frank G. Holz (1), Karin U. Loeffler (1, 2):
 1) Augenklinik, Universitätsklinikum Bonn
 2) Sektion Ophthalmopathologie, Augenklinik, Universitätsklinikum Bonn

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Martina C. Herwig-Carl, FEBO
 Augenklinik Universitätsklinikum Bonn
 Venusberg-Campus 1
 53127 Bonn
 martina.herwig-carl@ukbonn.de



Prof. Dr. med.
Martina C.
Herwig-Carl