

Aus der Augenklinik und Poliklinik
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. Dr. h.c. (unf.lassy) F. Grehn

**Tumoren der Lidregion ohne Berücksichtigung von
Basaliomen**

*Klinik und Behandlungsergebnisse an der Klinik und Poliklinik
für Augenkranke der
Universität Würzburg der Jahre 1993 – 2003*

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg

vorgelegt von
Sebastian Riedel
aus Knetzgau

Würzburg, Oktober 2006

Referentenblatt

Referent: Prof. Dr. med. W. Lieb

Koreferent: Prof. Dr. Dr. h.c. F. Grehn

Dekan: Prof. Dr. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 30.05.2007

Der Promovend ist Zahnarzt.

Meiner lieben Großmutter Johanna

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung: Allgemeines und Zielsetzung der Arbeit	1
2	Allgemeiner Teil.....	3
2.1	Begriffsbestimmung, Klinik und Histologie von Tumoren ausgenommen der Basaliome	3
2.1.1	Entzündliche Tumoren	3
2.1.2	Neoplastische Tumoren.....	5
2.1.2.1	Zystische Tumoren	6
2.1.2.2	Epitheliale Tumoren	10
2.1.2.2.1	Benigne epitheliale Tumoren.....	10
2.1.2.2.2	Maligne epitheliale Tumoren.....	17
2.1.2.3	Nichtepitheliale Tumoren.....	20
2.1.2.3.1	Benigne nichtepitheliale Tumoren.....	21
2.1.2.3.2	Maligne nichtepitheliale Tumoren.....	31
2.2	Pathogenese der Lidtumoren	38
2.3	Differentialdiagnose der Lidtumoren	40
3	Patientengut und Methode.....	41
3.1	Patientengut	41
3.2	Methode und Statistik.....	42
3.2.1	Diagnostik.....	44
3.2.2	Therapiemethoden	45
3.2.2.1	Chirurgische Therapie	45
3.2.2.1.1	Primärer Wundverschluss (Direktverschluss).....	47
3.2.2.1.2	Freie Transplantate und Tarsomarginaltransplantat.....	48
3.2.2.1.3	Regionale Verschiebeplastiken.....	49
3.2.2.2	Kryotherapie	53

3.2.2.3	Lasertherapie	55
3.2.2.4	Sonstige Therapiemethoden	57
3.2.2.4.1	Strahlentherapie	57
3.2.2.4.2	Photodynamische Therapie	58
3.2.2.4.3	Lokale Chemotherapie	58
3.2.2.4.4	Immuntherapie	59
4	Ergebnisse.....	60
4.1	Epidemiologische Daten und allgemeine Ergebnisse.....	61
4.2	Patientenbezogene Ergebnisse.....	63
4.2.1	Geschlechtsverteilung.....	63
4.2.2	Altersverteilung	65
4.2.3	Dauer der Beschwerden.....	67
4.3	Tumorbezogene Ergebnisse.....	68
4.3.1	Dignität	68
4.3.2	Lokalisation	69
4.3.2.1	Lokalisation nach allgemeinen Gesichtspunkten	69
4.3.2.2	Lokalisation nach Dignität	72
4.3.3	Größe	76
4.3.4	Präoperative Symptomatik	77
4.3.5	Orbitabefall.....	78
4.4	Therapiebezogene Ergebnisse	79
4.4.1	Vergleich zwischen Verdachts- und endgültiger Diagnose.....	79
4.4.2	Behandlungsumfang	81
4.4.3	Therapeutische Maßnahmen.....	81
4.4.4	Chirurgische Operations-Techniken.....	85
4.4.5	Histologische Bewertung der Exzidate	86
4.4.6	Therapieergebnisse	90
4.4.6.1	Ergebnisse hinsichtlich der Tumorfreiheit	90

4.4.6.2	Ergebnisse hinsichtlich kosmetischer und funktioneller Gesichtspunkte	92
5	Diskussion	93
6	Zusammenfassung	104
7	Bildanhang.....	IV
	Literaturverzeichnis.....	XII

1 Einleitung: Allgemeines und Zielsetzung der Arbeit

Tumoren der Haut gehören zu den häufigsten Tumoren und stellen heute aufgrund veränderter Lebens- und Freizeitgewohnheiten einen Großteil der überhaupt diagnostizierten tumorösen Krankheitsbilder dar. Neben den Basaliomen gibt es eine große Zahl benigner und maligner Tumoren der Haut, welche bei Menschen heller Hautfarbe weiter an Bedeutung gewinnen. Bei den benignen Formen sind Naevi, seborrhoische Warzen, Fibrome, Zysten und Lipome sehr häufig (Jung 2003).

Bei den malignen und semimalignen Formen dominiert das Basaliom (Hintschich, Stefani 2003). Das Plattenepithelkarzinom, auch Spinaliom genannt, ist erheblich seltener als das vorgenannte Basaliom (Schultz 1987). Zusätzlich zu erwähnen sind das maligne Melanom, welches aufgrund steigender Morbiditätsraten an Bedeutung in der Krebsvorsorge und Therapie gewinnt, sowie das ebenfalls im Gesichtsbereich vorkommende Talgdrüsenkarzinom (Orfanus, Döring 1983).

Der orbitalen Region kommt neben dem Wangen- und Stirnbereich eine zentrale Rolle zu, denn diese Region gehört aufgrund der verstärkten Lichtexposition zu den häufigsten Lokalisationsorten von Hauttumoren (Steigleder 1992). Das Spektrum der unterschiedlichen Tumoren im Lidbereich ist sehr breit, allerdings ist der Großteil den benignen Veränderungen zuzuordnen (Hintschich, Stefani 2003).

Neben der chirurgischen Exzision dieser Tumoren, die zur Standardtherapie gehört, finden auch weitere Verfahren in der Therapie ihre Anwendung. Ältere Methoden wie Strahlentherapie und Kryotherapie werden durch Lasertherapie oder beispielsweise durch lokale Applikation von Chemotherapeutika ergänzt (Szeimies et al. 2005; Reisner et al. 2005).

Die vorliegende Studie befasst sich mit Lidtumoren, ausgenommen den Basaliomen, die in den Jahren 1993 bis 2003 in der Augenklinik und Poliklinik der Universität Würzburg (UAK Würzburg) befundet und auf verschiedene Art behandelt wurden.

Neben einer ausführlichen Datenbank (1508 Patienten, davon 971 mit der Diagnose einer Neoplasie ausgenommen eines Basalioms) werden auch Sachverhalte und Tendenzen, wie zum Beispiel das Alter der Patienten, die Häufigkeit der Tumorarten,

die Lokalisation, die präoperative Symptomatik und die Ergebnisse nach der jeweiligen Operation näher untersucht und diskutiert.

Aufgrund des Umfangs der erfassten Patientendaten wurde auf eine Nachuntersuchung verzichtet.

2 Allgemeiner Teil

2.1 Begriffsbestimmung, Klinik und Histologie von Tumoren ausgenommen der Basaliome

Die benignen und malignen Hauttumoren im Lidbereich zeigen in ihrem Auftreten eine große Breite von klinischen und histopathologischen Erscheinungsbildern. Sie können von unterschiedlichster Genese sein und die verschiedensten Ursprünge haben. So können sie zum Beispiel von Bindegewebe, von den Basalzellschichten der Haut, vom Epithel und dessen Anhangsgebilden (Haarfollikeln) oder auch von den Nerven ausgehen.

Alle im Folgenden abgehandelten Neoplasie-Typen ergaben sich aufgrund der histologischen Diagnosen des pathologischen Institutes der Universitätsklinik Würzburg und des histologischen Labors der Universitätsklinik und Poliklinik für Augenkranke der Universität Würzburg.

Die quantitative Verteilung auf die einzelnen Tumorarten ist aus Abbildung 1 ersichtlich.

2.1.1 Entzündliche Tumoren

Bei entzündlichen „Tumoren“ handelt es sich grundsätzlich um „Tumoren“ benignen Charakters. Die wichtigsten entzündlichen „Tumoren“, die hier zu nennen sind, sind das *Chalazion* und das *Granulom*. Weitaus weniger häufig diagnostiziert wurden entzündliche Schwellungen wie das das *Hordeolum* sowie die *Polypen*. Sie sollen hier nur kurz Erwähnung finden.

Ein *Chalazion*, im Volksmund auch Hagelkorn genannt, ist eine feste Schwellung im Augenlid. Sie entsteht nach Obstruktion einer Meibomschen- oder Zeisschen Drüse infolge einer Sekretstauung durch eine granulomatösen Entzündungsreaktion. Klinisch lässt sich an der Lidkante eine Vorwölbung erkennen und ein traubenkerngroßer,

schmerzloser Knoten tasten (Hintschich, Stefani 2003). Da dieser Knoten zumeist in geschwulstartiger Form im Tarsus liegt, ist er nicht verschiebbar. Gelegentlich ist eine Perforation des Tarsus zu beobachten.



Abbildung 1: Gezeigt ist hier ein Chalazion in der Mitte des Unterlids mit großen Ausmaßen, das knotige Aussehen ist gut erkennbar

Histologisch findet sich eine chronische, entzündliche, histiozytäre Fremdkörperreaktion gegen das lipidreiche Material der verstopften bzw. zerstörten Drüsen. Chalazien sollten aufgrund ihrer Verwechslungsgefahr mit andersartigen benignen und malignen Neoplasien stets histopathologisch untersucht werden (Ozdamal et al. 2004; Diegel 1986), um die klinische Diagnose zu bestätigen und z.B. ein Talgdrüsenkarzinom ausschließen zu können (Holbach 1998).

Beim pyogenen Granulom (Granuloma pyogenicum, Granuloma teleangiectaticum) handelt es sich um eine chronisch-entzündliche Gewebereaktion. Klinisch erscheint sie als knötchenförmige Neubildung aus Granulationsgewebe und es kann oft zentral eine Nekrose oder Nekrobiose beobachtet werden. Histopathologisch charakteristisch ist sowohl für oberflächliche als auch für tiefe Granulome eine Anhäufung von Makrophagen, Epitheloidzellen sowie Riesenzellen. Ein Randsaum anderer Entzündungszellen um nekrotisches Kollagen und eine bindegewebige Stromareaktion

können fakultativ und entsprechend der Ätiologie hinzu treten (Mauriello et al. 1996). Deshalb ist auch die Bezeichnung pyogenes Granulom irreführend, da weder Anzeichen eines eitrigen Prozesses zu finden sind noch ein Granulom vorliegt. Beobachtet werden kann das Granulom vornehmlich bei jungen Menschen, wenngleich auch vereinzelte Fälle von Patienten höheren Lebensalters bekannt sind (Buchi et al. 1995)

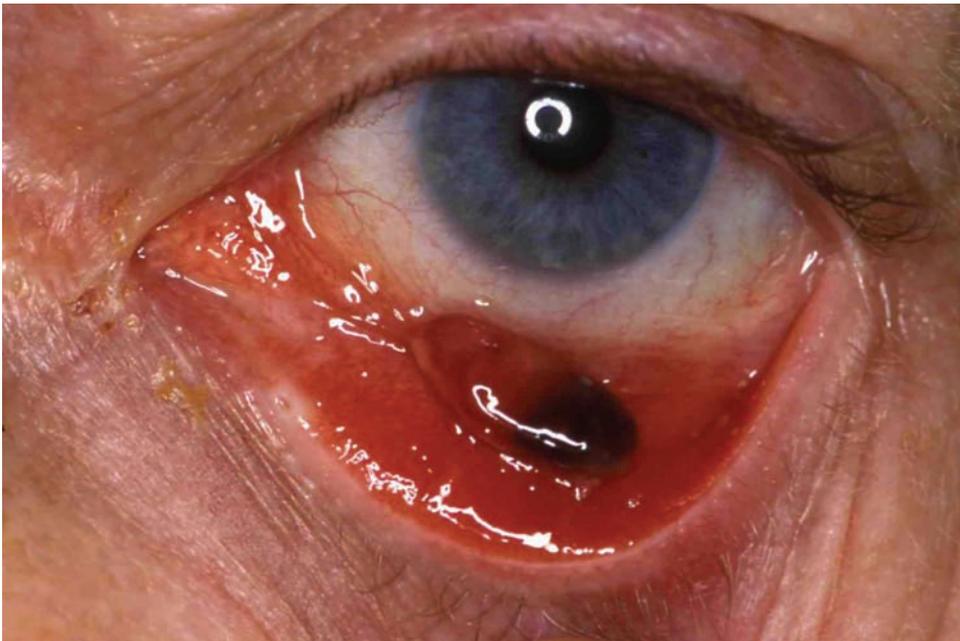


Abbildung 2: Dieses Granulom an der Lidinnenseite wird durch Herunterziehen des Unterlides erst sichtbar; starke Gewebereaktionen auf die entzündliche Ursache sind erkennbar

Das Hordeolum (Gerstenkorn) ist eine akut-eitrige, bakterielle Entzündung der Moll-, Zeiss- oder Meibom-Drüsen. Ausgelöst wird diese Entzündungsreaktion durch eine Infektion mit Staphylokokken, seltener durch Streptokokken.

Als weiterer aus Granulationsgewebe gebildeter, chronisch entzündlicher Tumor mit ausgeprägten Lymphozyten- und Plasmazellinfiltraten ist der *Polyp* zu nennen (Busse, Hollwich 1992; Goder 1999; Eder 1990; Steigleder 1990). Da Polypen lediglich an den Schleimhäuten auftreten, ist ihr Vorkommen im Lidbereich nicht auf die Entstehung in einer der Lid bildenden Hautschichten zurückzuführen.

2.1.2 Neoplastische Tumoren

Entsprechend den vielen Bestandteilen, aus denen sich das Augenlid und die Lidhaut zusammensetzen, sind eine große Zahl von Tumoren unterschiedlicher Genese bekannt.

So lassen sich neben den zystischen Tumoren sowohl solche epithelialen als auch nichtepithelialen Ursprunges finden.

2.1.2.1 Zystische Tumoren

Zystische Tumoren entstehen infolge von Epithelproliferationen, aufgrund mechanischer oder anderer, bisher teilweise nicht bekannter Reize oder stellen Drüenschwellungen durch Sekretstauung dar.

Die Hauptvertreter der zystischen Tumoren bzw. der Zysten sind das *Atherom*, das *Hidrocystom*, sowie die *epidermalen*, *Dermoid-* und *Retentionszysten*.

Atherome (*Grützbeutel*, *Tricholemmalzyste*) sind kugelige, meist an der Kopfhaut sitzende Zysten der tiefen Haarfollikelanteile mit Hornmasse und Talg als Inhalt. Bei großer Spannung ist die Zystenwand dünn und die Haare darauf können verdrängt sein. Bei Druck fließen Talg und Hornlamellen als übelriechende Masse aus. Klinisch imponieren sie als nuss- bis faustgroße, prall-elastische, vorgewölbte Erhebungen.

Histologisch gleichen sie den *Epidermalzysten* und *Tricholemmalzysten* und haben somit ihren Ursprung in Epithelresten, welche versprengt im Gewebe liegen.



Abbildung 3: Dieses multiple Atherom des medialen Lidwinkels lässt den Talg- und Horninhalt erahnen, die Oberfläche ist prall-elastisch

Hidrocystome (Hydrozystem, Mollsche Zysten) gehören zu den seltenen gutartigen Lidtumoren, die von den unterschiedlichen Drüsen der Lider ausgehen können. Das *Hidrocystom* besitzt zystischen Charakter, ist kaum pigmentiert und erscheint dadurch transluzent, und wird auch als Schweißdrüsenretentionszyste bezeichnet; es geht aus einer gestauten Moll-Drüse hervor und kann erbsengroß werden. Histologisch charakteristisch ist eine Wandung aus kubischen Zellen im Inneren und Myoepithelien außen. Unterschieden werden eine apokrine und ekkrine Form, wobei das apokrine Hidrocystom typischerweise bläulich livide erscheint; das ekkrine Hidrocystom (*Hydrocystoma noire*) besticht durch seine schwarze Färbung (D'Hermies et al. 1999; D'Hermies et al. 2003).



Abbildung 4: Dieses Hidrocystom hat erhebliche Ausmaße und erstreckt sich nahezu über die gesamte Unterlidbreite

Die Zystenart der *epidermalen Zyste* bildet sich aus Anteilen der Haarfollikel, indem Anteile des Oberflächenepithels in die Tiefe verlagert werden. Die intradermale Lokalisation unter intakter Epidermis und das weißlich – graue Erscheinungsbild der Keratinmassen im Zystenlumen ergeben das typische Aussehen. Die dabei entstehende,

rundliche, gut verschiebliche Resistenz gewinnt langsam an Größe, wobei ein Druckschmerz untypisch ist, solange keine entzündliche Komponente vorliegt.

Der vom mehrschichtigen, verhornenden Plattenepithel eingeschlossene Inhalt besteht vorwiegend aus abgeschilferten Hornmassen, die in zwiebelschalenartiger Anordnung vorliegen. Im Gegensatz zu den Dermoidzysten fehlen aber Hautanhangsgebilde in der Zystenwand (Kronish, Dortzbach 1988; Doxanas et al.1976; Hsu, Lin 2004).



Abbildung 5: Das typische bläuliche Erscheinungsbild kennzeichnet diese Schwellung des Oberlides als epidermale Zyste

Dermoidzysten entstehen durch die Versprengung von epidermalen Gewebsanteilen, entlang den frontalen Suturen des Schädels in die Tiefe, und sind gutartige Neoplasien ohne maligne Transformationstendenz. Der Tumor ist von prallelastischer Konsistenz und in der Regel verschieblich. Durch die Öffnung der Zyste kann der freigesetzte Inhalt zu einer starken Fremdkörperreaktion bzw. einem entzündlichen Geschehen führen. Die operative Entfernung, aufgrund der Gefahr einer Entzündungsreaktion in den ersten Lebensjahren empfohlen, birgt das Risiko der Rezidivierung, wenn Zystenmaterial und Zysteninhalt nicht vollständig entfernt werden. Die Wahl des operativen Zugangs wird von der Forderung geleitet, den Tumor gut darstellen zu können (Holbach 1998; Kersten 1988).

Der Hohlraum ist von einem mehrschichtigen, verhornten Plattenepithel gesäumt und vollständig mit Keratin, Talg, sowie Haaranteilen ausgefüllt.



Abbildung 6: Die deutliche Schwellung des linken lateralen Oberlides im Bereich der Schläfe wird hervorgerufen durch eine Dermoidzyste

Typisch für *Dermoidzysten* sind auch in das Zystenlumen hinein ragende und in der Zystenwand befindliche Hautanhangsgebilde, wie Schweiß- und Talgdrüsen und Haare (Dithmar et al. 1993). Dieses Merkmal macht sie unterscheidbar von den epidermalen Zysten.

Retentionszysten sind unechte Zysten und entstehen durch Sekretverhaltung von Drüsen. Darunter fallen auch Mukozele, Ranula, Schleimzysten und andere (Paredes 2004; Busse, Hollwich 1992; Lund, Stefani 1992; Härle 1993).

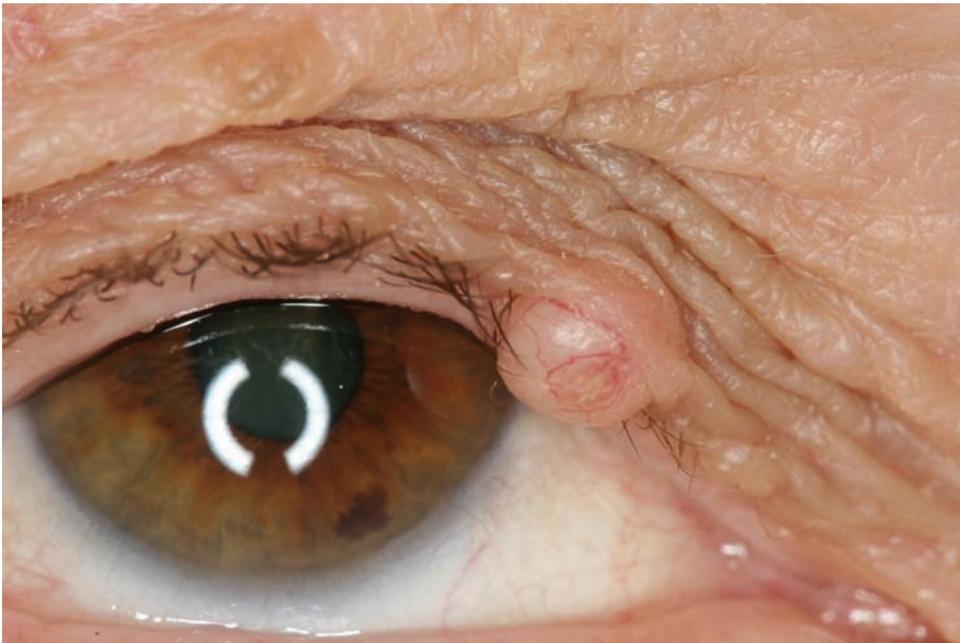


Abbildung 7: Retentionszyste des oberen medialen Lidrandes, die Wimpern sind in diesem Bereich verdrängt bzw. fehlen komplett

2.1.2.2 Epitheliale Tumoren

Die epithelialen Tumoren rühren aus der Neubildung von Oberflächenepithelien, z.B. der Haut oder Drüsenausführungsgängen her (Stevens, Lowe 1997). Sie sind durch eine Hypertrophie der Epidermis oder deren Anhangsgebilde gekennzeichnet. Der häufigste epitheliale Tumor ist das Basaliom (Miller 1991), welches jedoch in dieser Arbeit keine Erwähnung finden soll. Bei den Tumoren epithelialen Ursprunges lassen sich benigne und maligne Formen unterscheiden. Zu den häufigsten benignen Tumoren im Bereich des Augenlides gehören das Papillom, das Keratoakanthom, das Syringom und jegliche Formen der Keratose. Den malignen Formen sind das Plattenepithelkarzinom, sowie das Carcinoma in situ (Morbus Bowen) als Präkanzerose zuzurechnen.

2.1.2.2.1 Benigne epitheliale Tumoren

Bei der *Verruca vulgaris* handelt es sich um eine Hyperkeratose bzw. Hyperplasie der Epidermis mit vergrößerten dermalen Papillen. Sie zeigt sich als derbe, über das Hautniveau erhabene Effloreszenz mit rauer, unregelmäßiger Oberfläche und tritt oftmals als hartes, hautfarbendes, vorgewölbtes Knötchen auf. Erreger sind die humanen Papillomaviren (HPV) des Typs 1, 2, 4 und 7.

Das auch als Dellwarze bezeichnete *Molluscum contagiosum* (*Epithelioma contagiosum*) geht auf eine Infektion mit Viren der Pockengruppe zurück. Die Erkrankung findet sich weltweit unter der Menschen und anderen Primaten.



Abbildung 8: Dieses Molluscum contagiosum in der Lidfalte des medialen Oberlids ist deutlich von der Umgebung abgegrenzt und erhaben

Es handelt sich hierbei um eine meist multipel auftretende Hautveränderung auf Lidhaut und Lidkante. Klinisch lassen sich isolierte oder multiple, gewölbte, 1 - 3 mm große, graugelblich bis rosafarbene Effloreszenzen mit zentraler Eindellung (=> Dellwarze) nachweisen, aus denen auf Druck gelbes, käsiges Material exprimierbar ist (Hintschich, Stefani 2003). Die Übertragung des Virus erfolgt mittels direktem Hautkontakt oder sexuell; vor allem junge Menschen im Kindesalter und jungen Erwachsenenalter stecken sich an (Gonnering, Kronish 1988). Das verbreitete Auftreten von Mollusca contagiosa bei Patienten mit diagnostizierter Infektion mit dem HIV-Virus wird in der Literatur beschrieben. Dabei erscheinen Mollusca erst bei einem Wert von weniger als 80 CD4⁺-Lymphozyten pro µl Blut, wenn man schon vom Stadium C3, also manifestem AIDS, spricht (Perez-Blazquez et al. 1999).

Das histologische Bild zeigt eine hypertrophe und hyperplastische Epidermis; zahlreiche basophile Zellen enthalten massenhaft DNA-haltige Einschlusskörperchen (Viren).

Das *Papillom* gehört zu den häufigen gutartigen Neoplasien des Augenlides. Es imponiert als breitbasiger, hautfarbener, oftmals multipler Tumor, welcher sich manchmal mehrlappig gestalten kann. Induziert wird ein solcher Tumor durch humane Papillomviren (HPV), ein karyotropes doppelsträngiges DNA-Virus aus der Familie der Papovaviren. Histologisch sind fingerartige Ausläufer von vaskularisiertem Bindegewebe, bedeckt von hyperplastischem Epithel, (Papillen, vgl. Name), erkennbar (Eder 1990). Der Einsatz des CO₂ – Lasers ist ein probates Mittel zu sein, Papillome der Lidregion und der Konjunktiva ohne hohe Rezidivraten zu behandeln (Jean et al. 1989).



Abbildung 9: Multiple Papillome in der oberen Lidfalte und am lateralen Lidwinkel des Unterlids eines Patienten; der mehrlappige, multiple Charakter ist erkennbar

Das *Keratoakanthom* ist eine gutartige, schnell wachsende Neoplasie, in deren Zentrum sich häufig ein keratingefüllter Hornkrater mit eingerollten Rändern befindet. Dieser lässt sich gelegentlich ausdrücken. Zur Klinik ist zu erwähnen, dass der Tumor halbkugelig, breitbasig aufliegend mit dem bereits beschriebenen Horngefüllten Krater imponiert (Hintschich, Stefani 1997). Ein zentraler Keratinpropf mit umgebendem

hyperplastischem Epithel und mittelgradiger Entzündung bestimmen das histologische Bild.

Eine sehr schnell, innerhalb von Wochen entstehende Variante des Keratoakanthoms verhält sich sehr aggressiv gegenüber umgebendem Gewebe: diese invasive Form infiltriert tiefer liegende Gewebeschichten, wächst entlang der Perineuralscheiden von Nerven und dringt in skelettale Muskelschichten ein. Als nicht metastasierende Form des Spinalioma bezeichnet, stellt es wahrscheinlich eine Variante des Plattenepithelkarzinoms dar und wird histologisch leicht mit diesem verwechselt (Donaldson 2003; Grossniklaus et al. 1996). Die frühzeitige chirurgische Exzision ist das geeignete Mittel, extensive Gewebeerstörung und möglichen Rezidiven zu entgehen (Boynton et al. 1986; Donaldson et al. 2003).



Abbildung 10: Darstellung eines Keratoakanthoms im medialen Lidwinkel, der horngefüllte Krater ist am linken Rand des Tumors zu erkennen.

Bei den *Keratosen* unterscheidet man grundsätzlich zwei verschiedene Arten:

1. Die *seborrhoische Keratose*:

Bei dieser Form der Keratose, auch *Verruca seborrhoica*, *Verruca senilis*, Basalzellpapillom oder Alterswarze genannt, ist die Ätiologie nur dahin gehend

bekannt, dass es sich um eine typische, fast regelmäßig auftretende, gutartige Altersveränderung der normalen Haut handelt. Eine Abhängigkeit von exogenen Einflüssen wie z.B. Licht oder Chemikalien besteht nicht.



Abbildung 11: Diese große, erhabene Struktur am lateralen Oberlid ist eine seborrhische Warze; gut erkennbar ist die mehrlappige, fettig glänzende Oberfläche des Tumors

Die *seborrhische Warze* sitzt auf normaler Haut, macht in der Regel keine Beschwerden und tritt in großer morphologischer Variationsbreite auf. Sie ist gekennzeichnet durch das Auftreten bräunlicher, mehrlagiger Plaques. Diese zeigen sich klinisch durch eine wenige Millimeter bis einige Zentimeter große, gelb- bis dunkelbraune, gut abgegrenzte, mehrlappige Oberfläche mit knotigem oder warzenähnlichem Erscheinungsbild. Diese Akanthopapillome können aber auch dunkelbraun bis schwarz hyperpigmentiert sein; die Haut fühlt sich fettig an (deshalb der Name).

Die histopathologische Untersuchung solcher Tumoren offenbart eine papillomatöse Epithelproliferation mit meist exophytischer, gelegentlich auch endophytischer Ausprägung. Größere Gebilde zeigen hyperkeratotische Hornperlen und eine deutliche

melanozytäre Hyperpigmentierung. Das als Sonderform geltende Melanoakanthom ist die Akanthose mit einer warzig ausgeformten Oberfläche und braun-schwarzer Pigmentierung besonders stark ausgeprägt. Im Gegensatz zur *aktinischen Keratose* besteht keine Tendenz zur malignen Entartung (Pinkus 1958; Paredes 2004).

2. Die *aktinische Keratose*:

Die *aktinische Keratose* zeigt sich als schuppige, keratotische, wenig erhabene Lidläsion. Das Auftreten am Lid als eine der Sonnterrassen ist typisch für Tumoren, bei deren Genese die UV-Exposition des betreffenden Hautareals eine erhebliche Rolle spielt (Kiyokane et al. 1992). Histologisch lässt sich eine epidermale Veränderung mit dysplastischen Keratozyten entlang der Basalzellschicht nachweisen. Die Epidermis insgesamt ist nicht verbreitert, jedoch findet sich eine Verbreiterung des Stratum corneum mit wechselnden ortho- und parakeratotischen Hyperkeratosen. Zusätzlich erkennt man oft basophile Kollagendegenerationen sowie eingeschlossene lymphoplasmatische Infiltrate (Rohrbach 1998). Diese Veränderungen geschehen über einen Zeitraum von 10 bis 20 Jahren verteilt, weshalb irreparable Schäden an der DNS der Basalzellen, die in der Folge nur noch Zellklonen atypischer Zellen hervorbringen, schleichend zur Entwicklung der aktinischen Präkanzerose führen (Pinkus 1958; Paredes 2004).

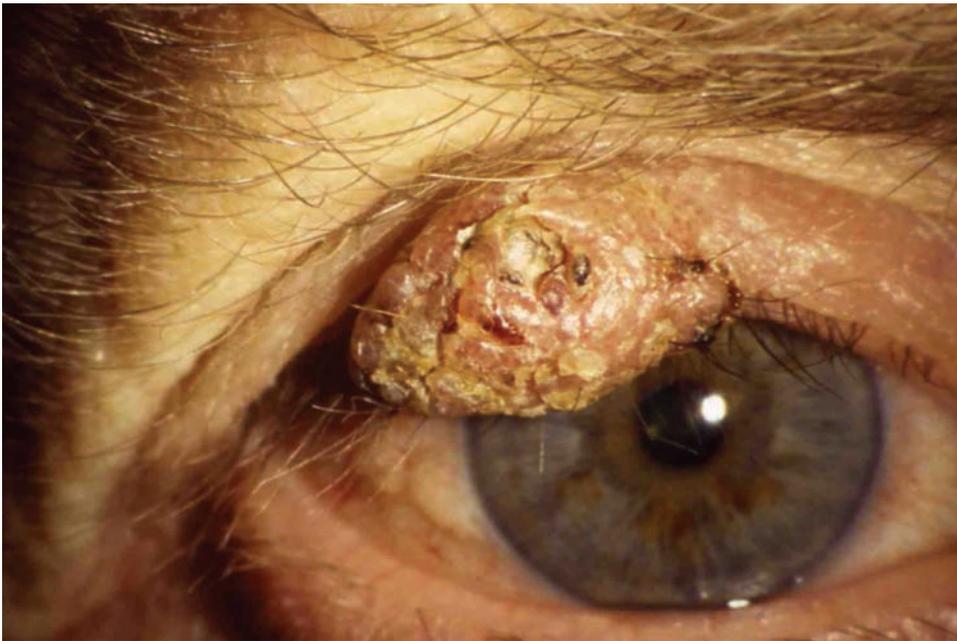


Abbildung 12: Bei dieser aktinischen Keratose am Oberlidrand ist die schuppige, warzenähnliche Oberfläche gut zu erkennen

Keratosen können grundsätzlich als gutartig angesehen werden, die *aktinische* Form ist jedoch aufgrund der Gefahr ihrer Transformation in ein *Plattenepithelkarzinom* als Präkanzerose (vgl. *Morbus Bowen*) einzustufen. Die deshalb auch aktinische Präkanzerose bezeichnete Form der Keratose manifestiert sich vor allem bei hellhäutigen Menschen jenseits des 50. Lebensjahres, insbesondere in typischen Männerberufen mit größerer beruflicher Sonnenexposition (Straßen-, Bau-, Garten-, Landarbeiter). Epidemiologisch steigt die Inzidenz mit zunehmendem Lebensalter (D'Hermies et al. 2002).

Das *Carcinoma in situ* (ältere Bezeichnung: *Morbus Bowen*), eine auch als bowenoide Präkanzerose bezeichnete Erkrankung, ist ein intraepidermales Karzinom der Haut. Neben der aktinischen Keratose, jedoch weniger häufig vorkommend, ist sie die zweithäufigste Präkanzerose der Haut, und tritt vor allem bei Männern ab dem 40. Lebensjahr auf.

Die Hauteffloreszenzen ähneln makroskopisch einer Psoriasis oder einem Ekzem, treten jedoch solitär und persistierend auf und zeigen sich als flache, begrenzte, squamöse, zum Teil keratotische Veränderungen.

Charakteristisch in der Histologie ist eine verbreiterte Epidermis mit atypisch veränderten Zellen, die zu Einzelverhornungen neigen. Sobald dieser bowenoide Zellverband die Basalmembran durchbrochen hat, spricht man vom Bowen-Karzinom (Breuninger et al. 1996).

Bei der *Elastose* handelt es sich um eine Hautveränderung, die vorwiegend bei älteren Menschen auftritt. Dabei kommt es zu einer Ausdünnung von Epidermis, Corium und Kutis. Klinisch äußert sie sich durch eine vermehrte Faltenbildung. Außerdem lassen sich verminderte Talg- und Schweißdrüsensekretion sowie eine vermehrte Schuppung beobachten. Histologisch erkennt man eine zunehmende Degeneration elastischer und kollagener Fasern sowie Einlagerungen elastoiden Materials. Diese Prozesse können altersbedingt auftreten (senile Elastose), können aber auch aufgrund langzeitiger Sonnenexposition in Erscheinung treten (solare Elastose). Sie bilden oft die Grundlage für die Entstehung von Neoplasien, wie zum Beispiel der *Verruca vulgaris*, der *Lentigo* oder einem Basaliom. *Lentigo solaris* stellt unregelmäßige Flecken auf seniler Altershaut dar (Jung 2003).

Das *Adenom* ist eine vom Epithelgewebe einer endo- oder exokrinen Drüse ausgehende benigne Neoplasie, die aber auch maligne entarten kann (Adenokarzinom).

2.1.2.2.2 Maligne epitheliale Tumoren

Das Plattenepithelkarzinom (Spinaliom, Epithelioma spinocellulare) ist ein maligner Tumor epidermalen Ursprunges, der in seiner intradermalen Form einem Carcinoma in situ entspricht. Der Tumor entwickelt sich in der Regel über Monate, beginnend mit einer meist flachen, erythematösen Läsion, zum Teil mit Krusten oder Fissuren.

Das Spinaliom wächst destruierend, metastasierend (lymphogen und hämatogen) und kann während des Wachstums knotig oder ulzerierend erscheinen. Es ist damit als echter maligner Tumor einzustufen (Fitzpatrick et al. 1972, Fitzpatrick et al. 1984).

Neben einer Manifestation im hohen Alter spielen UV-Belastung, sowie Röntgenbestrahlung eine entscheidende Rolle bei der Ätiologie. Mit einer Inzidenz von 25 - 30 pro 100.000 Einwohner und Jahr ist das Spinaliom nach dem Basaliom der zweithäufigste maligne Hauttumor in Mitteleuropa (Talan-Hranilovic et al. 1996). Auch andere, weltweit durchgeführte Studien zur Tumorzinzidenz von bösartigen Lidtumoren

kommen zu dieser Ansicht (Swanson, Cloud 1991). Im Gegensatz allerdings zur weißen, kaukasischen Rasse liegen die statistischen Verteilungen zum Beispiel Japan oder Asien anders: eine japanische Studie aus den Jahren 1960 bis 1981 präsentiert ein Überwiegen der Plattenepitheldiagnosen gegenüber dem Vorliegen von Basaliomen und Talgdrüsentumoren; eine in Indien zwischen 1982 und 1992 durchgeführte Studie zeigte, dass die drei häufigsten bösartigen Lidtumoren Basaliom, Talgdrüsenkarzinom und Plattenepithelkarzinom mit annähernd 30 Prozent statistisch ähnlich oft auftraten (Abe et al. 1983; Sihota et al. 1996; Lee et al. 1999). Einer kalifornischen Studie aus dem Jahr 1998 zufolge beträgt die Inzidenz für diesen Tumortyp lediglich 0,5 pro 1.000.000 Einwohner und Jahr (Margo, Mulla 1998). Die errechnete Inzidenz für Plattenepithelkarzinome aus einer Studie, welche in den USA im Bundesstaat Minnesota durchgeführt wurde, beträgt 1,37 pro 100.000 Einwohner (Cook, Bartley 1999). Werte aus Australien liefert die Untersuchung von Green und Battistutta (Green, Battistutta 1990), wo nicht-Melanozyten-assoziierte Kanzerosen der Haut untersucht wurden. Die jährliche Inzidenz lag hier für Frauen und Männern bei 2,389 respektive 1,908 pro 100.000 Einwohnern.



Abbildung 13: Deutlich sichtbar ist der ulzerierende Charakter dieses Plattenepithelkarzinoms am unteren medialen Lidrand; Die Wimpern fehlen völlig im Bereich des Tumors



Abbildung 14: Plattenepithelkarzinom im Bereich medialen Unterlides, auch hier fehlen die Hautanhangsgebilde im Tumorbereich

Histologisch ist das Spinaliom als solider, epithelialer Tumor mit Verhornungstendenz zu erkennen. Der Differenzierungsgrad der großen und plasmareichen Spinaliomzellen ist, in Verbindung mit der Eindringtiefe, von prognostischer Bedeutung: je undifferenzierter das histologische Bild erscheint, umso schlechter ist die Prognose (Donaldson et al. 2002; Breuninger et al. 1996).



Abbildung 15: An diesem Plattenepithelkarzinom erkennt man das ulzerierende Erscheinungsbild

2.1.2.3 Nichtepitheliale Tumoren

Zu den nichtepithelialen Tumoren gehören die Gefäßgeschwülste und Gefäßneubildungen, die Tumoren der Pigmentbildner, und die Tumoren sonstiger mesenchymaler Gewebe; hierzu zählen das Binde- und Stützgewebe sowie die Muskulatur. Auch bei den nichtepithelialen lässt sich wiederum zwischen benignen und malignen Formen differenzieren.

Zu den wichtigsten gutartigen nichtepithelialen Neoplasien zählen unter anderem der *Naevus*, das *Hämangiom*, und das *Lipom* sowie Tumoren wie das *Histiozytom*, das *Fibrom* und *Neurofibrom*, die im Lidbereich nur selten anzutreffen sind.

Unter den bösartigen Formen müssen das maligne Melanom, das Talgdrüsenkarzinom und das Merkelzellkarzinom genannt werden. Tumoren wie das baso-squamöse Karzinom und das Karposi Sarkom sind sehr selten.

2.1.2.3.1 Benigne nichtepitheliale Tumoren

Der *Naevus* ist wohl die am häufigsten überhaupt verbreitete Neoplasie. Im klinischen Alltag wird unter *Naevus* meist der am häufigsten vorkommende *Naevuszellnaevus* (Leberfleck) verstanden, der aus Naevuszellen gebildet wird. Außerdem können Naevi aus epidermalen Melanozyten (Sommersprossen (Epheliden), Lentigo simplex, Naevus pigmentosus) oder dermalen Melanozyten (Mongolenfleck, blauer Naevus, Naevus Ota) entstehen. Naevi sind Tumoren des adoleszenten bzw. mittleren Lebensalters, können jedoch auch bei Kindern auftreten. Das Erscheinungsbild ist variabel und abhängig von der Lokalisation der Naevuszellen; hiernach erfolgt auch ihre Einteilung, wobei im Laufe der Adoleszenz ein gewisser Wandel zu beobachten ist.



Abbildung 16: Dieser Nävuszellnaevus am Unterlid in der Lidmitte ist von typischer schwarz-blauer Färbung. Die pigmentierten Nävuszellen liegen dicht zusammen und bilden einen nicht-prominenten Tumor mit klarer Abgrenzung zum umgebenden Gewebe.

Junktionale Naevi sind meist flach und pigmentiert; sie treten in jungen Jahren auf und stellen sich als scharf begrenzte punkt- bis fleckförmige, mit homogener brauner bis braun-schwarzer Pigmentierung versehene papulöse Neoplasien dar. Beim

Junktionsnaevus finden sich Naevuszellen in der Grenzzone zwischen Dermis und Epidermis.

Intradermale Naevi sind in der Regel prominent. Sie stellen den Endzustand der Nävusentwicklung dar mit papulöser, wulstiger Gestalt, brauner Farbe und Haarbesatz. Vom intradermalen oder subepithelialen Naevus spricht man histologisch dann, wenn alle Naevuszellen aus dem Junktionsbereich in die Dermis proliferiert sind: die Nävuszellnester sind ausschließlich in der Dermis zu finden. Sie enthalten wenig Pigment, sind im Erwachsenenalter anzutreffen und zeigen oft typische Rückbildungs- und Umwandlungszeichen der bindegewebigen oder lipomatösen Degeneration.

Eine Zwischenstellung nimmt der *Compound-Naevus* ein. Dies sind knotige, braune bis braun-schwarze, scharf begrenzte Nävi, die oftmals eine zerklüftete Oberfläche und eine Hypertrichose aufweisen. Histologisch finden sich Nävuszellnester in der Junktionszone und vermehrt im dermalen Bindegewebe. Compound-Nävi bilden sich in der Regel durch Reifung und Tiefenausdehnung während der Pubertät aus Junktionsnävi, also durch Proliferation in die darunterliegende Dermis (Jung 2003). Die Entstehung von geteilten oder sogenannten „Kissing-Nävi“ lässt sich zurückverfolgen in die Phase der palpebralen Embryonalentwicklung: Während der neunten bis zwanzigsten Schwangerschaftswoche sind Ober- und Unterlid fusioniert, erst später erfolgt die Trennung. In dieser Zeit müssen eingewanderte Melanozyten aus der Neuralleiste ihre Proliferation beginnen, damit ein solcher kongenitaler, melanozytärer Nävus entstehen kann. Da lediglich das Epithel fusioniert ist, liegt ein epithelialer Ursprung dieses Nävustyps nahe, später ist dann ein Wandel in ein Compound- oder Junktionsnävus durch das Phänomen des Abtropfens in tiefere Schichten denkbar (Hamming 1983; John et al. 1990; Rohrbach 1998).

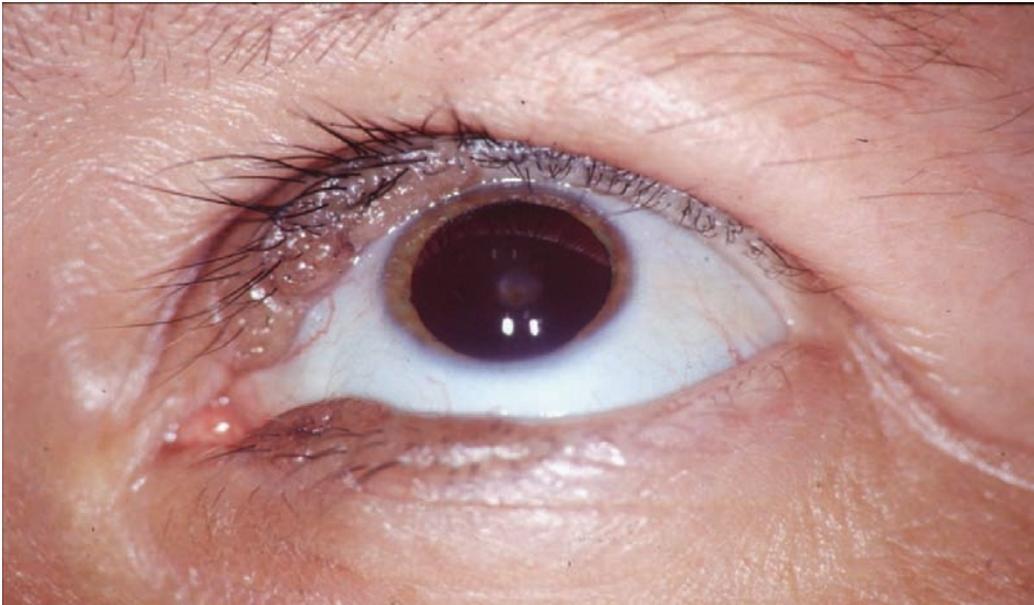


Abbildung 17: Kissing Nävus, beim Schließen des Auges "küssen" sich beide Anteile des Tumors

Ein weiterer, häufig vorkommender Typ ist der *Spitznaevus* (Spindelzellnävus, benignes juveniles Melanom), bestehend aus solitären, knotigen Naevi. Diese bei Kindern und Jugendlichen verbreitete Form zeichnet sich histopathologisch durch bizarre und polymorphe, spindelförmige Naevuszellen aus, die dadurch an ein malignes Melanom erinnern können, jedoch gutartigen Charakter besitzen (Elder, Murphy 1991; Ceballos et al. 1995; Hiscott et al. 1998).

Hämangiome sind umschriebene, gutartige, kapilläre Gefäßneubildungen der Haut. Hämangiome weisen eine Wachstums- und Involutionsphase auf, diese Eigenschaft fehlt den davon zu unterscheidenden vaskulären Malformationen. Sie sind meist angeboren oder frühkindlich auftretend und nicht hereditär (Iwamoto, Jakobiec 1979). Im Allgemeinen treten Hämangiome in den ersten Lebensmonaten auf, wobei $\frac{1}{3}$ bereits bei Geburt zu sehen sind. Sie können sich aber auch später manifestieren und zeigen dann in bis zu 50% eine Vorläuferläsion. Im Kindesalter sind sie die häufigsten Weichteiltumoren mit einer Inzidenz von 12 Prozent bei unter einjährigen Kindern, Frühgeborene weisen sogar in bis zu 23 Prozent der Fälle eine solche Veränderung auf (Amir et al. 1986). In der ophthalmologischen Literatur tritt dabei vorwiegend der

Begriff des kapillären Hämangiom auf (Synonyme: infantiles Hämangiom, juveniles Hämangiom, hypertrophisches Hämangiom, Hämangioblastom, Naevus vasculosus, Erdbeernaevus, Blutschwamm). Von der Altersverteilung her tritt dagegen das kavernöse Hämangiom vorwiegend bei Erwachsenen auf und weist kaum eine Rückbildungstendenz auf. Hämangiome gelten als echte proliferierende, vaskuläre Tumoren mit Wachstums- und Rückbildungsphase (von Scheven 2002). Als blass- bis schwarzblaue, deutlich begrenzte, kugelig weiche, teilweise ausdrückbare Gefäßgeschwülste in oder unter der Haut treten sie in Erscheinung und können erbsen- bis faustgroß sein. (Lieb, von Scheven 2001).

a)



b)



Abbildung 18: Dieses kapillären (a,b) Hämangiome bei zwei jungen Patienten verdeutlichen die typischen Färbungen und Erscheinungsbilder dieses Tumors

Innerhalb der ersten Lebenswochen wachsen 80% der Hämangiome und bilden sogenannte Hämangiompapeln, die eine rötliche Farbe aufweisen (Hidano, Nakajima 1972). Je nach Ausmaß der Gefäßsprossung unterscheidet man klinisch plane, tuberöse oder kavernöse Hämangiome. Histopathologisch handelt es sich um echte kapilläre Gefäßneubildungen, wobei endotheliale Zellen embryonalen Charakters im Bereich des Papillarkörpers oder der Kutis und Subkutis herdförmig proliferieren. Im Gegensatz zu vaskulären Missbildungen ist diese Endothelzellhyperplasie charakteristisch für Hämangiome. (von Scheven 2002). Untersuchungen zufolge treten die meisten Hämangiome in der Kopf-Hals-Region auf (65 Prozent), gefolgt von 18 Prozent am Körperstamm und jeweils 11 Prozent an den oberen und unteren Extremitäten (Wananukul 2002).

Hämangiome können in seltenen Fällen mit Syndromen und systemischen Erkrankungen assoziiert sein. Bei PHACE Syndrom und bei Syndromen nach Rubinstein-Taybi und Coffin-Siris finden sich häufig kapilläre Hämangiome, kavernöse Hämangiome werden bei familiärer kavernöser Angiomatose, POEMS Syndrom und blue-rubber-bleb-nevus-Syndrom beobachtet. Sie finden sich auch in Assoziation mit Syndromen nach Maffucci, Proteus und Bannayan-Zonana-Riley-Smith (de Felipe, Quintanilla 1997, von Scheven 2002).

Lipome gehen vom subkutanen Fettgewebe aus und sind oft solitäre, gut begrenzte, indolente oder schmerzhaft benigne Tumoren. Selten nehmen sie gigantische Ausmaße an und sind meist prall-elastisch. Lediglich die tiefen intramuskulären *Lipome* haben unscharf begrenzte Ränder und transformieren gelegentlich in ein malignes Liposarkom. Histologisch zeigt sich entweder eine erhöhte Anzahl an Blutgefäßen (Angiolipom) oder eine größere Menge fibrösen Gewebes (Fibrolipom) (Stevens, Lowe 1997). Diese Art von Tumor gilt aber ebenso wie das Fibrom im Lidbereich als Raritäten (Guthoff 1999).



Abbildung 19: Diese solitäre, gutbegrenzte Geschwulst des medialen Oberlides stellt ein Lipom dar, seine Ausdehnung erfasst ebenso den lateralen Nasenrücken

Entwicklungsstörungen mit geschwulstähnlicher Gewebersprengung werden als *Choristom* bezeichnet. Dabei finden sich normale Gewebeanteile in dystoper Lokalisation (Mansour et al. 1989). Das phakomatöse Choristom (Zimmermann – Tumor) enthält dabei epitheliale Bestandteile, die denen des Linsenepithels ähneln. Die Tumorzellen zeigen auch dementsprechend eine starke Immunreaktivität auf Antikörper gegen Linsen – spezifische Proteine wie S100 oder Vimentin (Ellis et al. 1993; Rohrbach 1998; Mencia-Gutierrez 2003). Histologisch findet sich faserreiches, zellarmes Bindegewebe mit eingelagerten Haarfollikeln und Talgdrüsen unter einem meist verhornenden Plattenepithel (Lund, Stefani 1992).

Über dies hinaus sind aus der Gruppe der benignen mesenchymalen Tumoren noch folgende Typen, die sich aber im Lidbereich sehr selten darstellen, zu nennen:

Das Fibrom, eine benigne Neoplasie aus gefäßreichem Bindegewebe zählt, wie das Lipom, zu den im Lidbereich sehr selten vorkommenden Neoplasien (Guthoff 1999), palpebrale Manifestationen sind äußerst selten in der Literatur beschrieben.

Histologisch ähnelt das Gewebe des Fibroms häufig dem normaler Haut, jedoch sind Ansammlungen von lockeren Kollagenfibrillen und dilatierten Kapillaren typisch (Flegel, Tessmann 1967; Frenk 1961).

Das Neurofibrom ist ein weicher, erhabener, fleischiger, dermaler Tumor, der oft gestielt ist und, solitär auftretend, nicht maligne entartet. Besondere Bedeutung kommt der Neurofibromatosis generalisata (Morbus von Recklinghausen), einer erblichen, neuroektodermalen Systemerkrankung zu. Bei Neurofibromatose Typ 1 (NF 1) finden sich Genveränderungen auf Chromosom 17. NF 1 ist mit einer Prävalenz von 1: 3000 eine der häufigsten genetisch bedingten Erkrankungen des Menschen. Sie ist nach den gutartigen Nervengeschwülsten benannt, die kennzeichnend für diese Erkrankung sind (Lammert et al. 2005). Diese Neurofibrome können an allen peripheren Nerven und damit fast überall im Körper entstehen, jedoch findet man sie am häufigsten im Bereich der Haut. Neben multiplen Neurofibromen komplettieren Café-au-lait-Flecken und kleinfleckige, sommersprossenartige Hyperpigmentierungen der Axillen die auftretende Trias von Hautsymptomen (Jung 2003; Boulanger, Larbrisseau 2005). Die Pigmentflecken sind oftmals das erste Anzeichen der Erkrankung und können schon kurz nach der Geburt erkennbar sein. Obwohl Cafe-au-lait-Flecken vereinzelt auch beim gesunden Menschen vorkommen, sind sie in einer Anzahl von sechs oder mehr eine deutlicher Hinweis auf eine NF 1, auch wenn weitere Befunde fehlen. Die Tumore der Haut entstehen meist erst später im Leben, sie werden zur Pubertät manifest, und die Anzahl nimmt mit der Adoleszenz zu (Mortada 1977; Gouider et al. 1994). Eine Komplikation, mit der ausschließlich im Kindesalter zu rechnen ist, sind Tumore des Sehnerven (Optikusgliome), weshalb jährliche kontrollierende ophthalmologische Untersuchungen der jungen Patienten durchgeführt werden müssen. Häufig sind Knochenveränderungen, insbesondere Wirbelsäulenschäden, seltener Verbiegungen oder Falschgelenkbildungen an den Unterschenkelknochen. Konzentrationsschwächen und Lernprobleme finden sich bei NF 1 häufiger als bei gesunden Menschen (Descheemaeker et al. 2005). Beim Typ 1 (es besteht eine Heterogenie mit fünf erblichen und 2 sporadischen Typen) werden häufig plexiforme Neurofibrome am Augenlid beschrieben, deren ungekapselte Gestalt und Neigung zu lokalen Rezidiven ein chirurgisches Vorgehen unter kosmetischen Gesichtspunkten unbefriedigend erscheinen lassen (Polito et al. 1993). Das Vorhandensein okkulter Neurofibrome im

Gebiet der Haut bei Patienten mit NF 1 ist wahrscheinlich, die Therapie ist daher auch eher symptomatisch durch die Exzision der störenden Neurofibrome, die Krankheit ist chronisch progredient und determiniert durch die Möglichkeit der malignen Entartung, also durch die Entstehung von Neurofibrosarkome, Lymphome und Hämoblastosen, und die epileptischen Anfälle (Karvonen et al. 2000; Tucker et al. 2005). Der Einsatz des CO₂-Lasers für bessere Operationsergebnisse wird in der Literatur diskutiert (Lapid-Gortzak 2000).



Abbildung 20: Im Bereich der Lider, Wangen und Stirn zeigt dieser dunkelhäutige Patient auf der gesamten Gesichtshaut unzählige multiple Neurofibrome (aus Atlas of Ophthalmology, by International Council of Ophthalmology)



Abbildung 21: Patientin mit diagnostiziertem plexiformen Neurofibrom am lateralen Oberlid des linken Auges, tastbar ist eine strangförmige Geschwulst

Neurofibromatose 2 (NF 2) tritt mit einer Häufigkeit von 1: 40000 sporadisch und familiär auf. Es wird angenommen, dass etwa 50 Prozent der Fälle auf Neumutationen (Chromosom 22) beruhen. NF 2 gilt damit als wesentlich seltener als NF 1. Bei einem Patienten ist die Diagnose NF 2 zu stellen, wenn bilaterale Akustikusneurinome nachgewiesen werden können (in 95% der Fälle) oder wenn ein Angehöriger ersten Grades ein beidseitiges Akustikusneurinom aufweist (d.h. NF 2) und der Patient ein einseitiges Akustikusneurinom hat. Der zusätzliche Nachweis eines Neurofibroms, eines Meningeoms, eines Glioms oder eines Schwannoms, des weiteren eine jugendliche hintere Linsentrübung oder spinale Raumforderungen sichert ebenfalls die Diagnose. Symptomatisch werden die Tumoren in der Regel erst in der zweiten Lebensdekade. Typische Frühsymptome entsprechen mit Ohrgeräuschen, Hörminderung, Schwindel oder Gleichgewichtsstörungen der klinischen Symptomatik bei Akustikusneurinomen (Kordic et al. 2005; Harris 2005).

Das Histiozytom, ein derber, hautfarbener bis tiefbrauner zumeist benigner Hauttumor mit fibrohistiozytären Zellen, die Hämosiderin und Lipide speichern. Fälle von maligner Entartung sind in der Literatur nur vereinzelt beschrieben (Rossi et al. 2002).

Das Leiomyom ist ein benigner Tumor aus Wandzellen dermalen Gefäße oder aus glatten Muskelfasern.

Das Syringom, eine gutartige Fehlbildung der Schweißdrüsenausführungsgänge, findet sich besonders am Unterlid.

Das Trichoepitheliom, ein von Haut bedeckter Knoten von weniger als 1cm Durchmesser, der bei Menschen jüngeren und mittleren Lebensalters erscheint und klinisch wie histologisch an ein Basaliom erinnert.

Als *Varix-Knoten* (Krampfader) werden durch Venenwandschwäche oder intravasale Druckerhöhung hervorgerufene unregelmäßig erweiterte Venen bezeichnet.

2.1.2.3.2 Maligne nichtepitheliale Tumoren

Das von den Melanozyten ausgehende *maligne Melanom* ist ein hochgradig maligner Tumor. Er metastasiert frühzeitig lymphogen und hämatogen. Als pathogenetischer Faktor spielt die UV-Exposition wahrscheinlich eine große Rolle, sie konnte jedoch bisher nur für den Typ des Lentigo-maligna-Melanoms nachgewiesen werden. Rothaarige sowie hellhäutige Menschen (Hauttyp I+II nach Fitzpatrick) sind einem erhöhten Risiko der Erkrankung unterworfen.

Im Lidbereich lassen sich 3 Formen differenzieren:

1. lentigo-maligna-Melanom (LMM)
2. superfiziell spreitendes Melanom (SSM)
3. noduläres (knotiges) Melanom (NM).

LMM und SSM sind durch ein horizontales, oberflächliches Wachstum charakterisiert. Die Läsionen sind daher nicht oder nur wenig prominent. Dem gegenüber verläuft das Wachstum beim NM frühzeitig in vertikaler Richtung, womit sich auch die größere Tiefenausdehnung bzw. Prominenz über das Hautniveau hinaus erklären lässt (Rohrbach 1998).



Abbildung 22: Diese deutliche Hautveränderung am zentralen und lateralen Unterlid zeigt ein sehr großes und erhabenes Melanom des nodulären Typs

Es finden sich intra- und subepitheliale Proliferate atypischer Melanozyten mit pleomorphem, epitheloidem oder spindeligen Erscheinungsbild.

Bei LMM und SSM zeigt sich eine mehr flächige Ausdehnung, im Gegensatz zum NM, wo eine tiefere Stromainvasion bei geringer intraepithelialer Komponente auftritt.

Obwohl *Lymphome* Neoplasien des Immunsystems sind, im engeren Sinne bezeichnen sie Entartungen von Lymphozyten, kann auch die Haut neben den lymphatischen Geweben Manifestationsort sein. Wegen des gleichen klinischen Erscheinungsbildes werden oft auch noch Neoplasien der monozytär- histiozytären und der myelotischen Zellreihe hinzugezählt. Es finden sich klinisch solitäre oder multiple, braunrote Plaques oder Knoten, die auch von Juckreiz begleitet werden können.

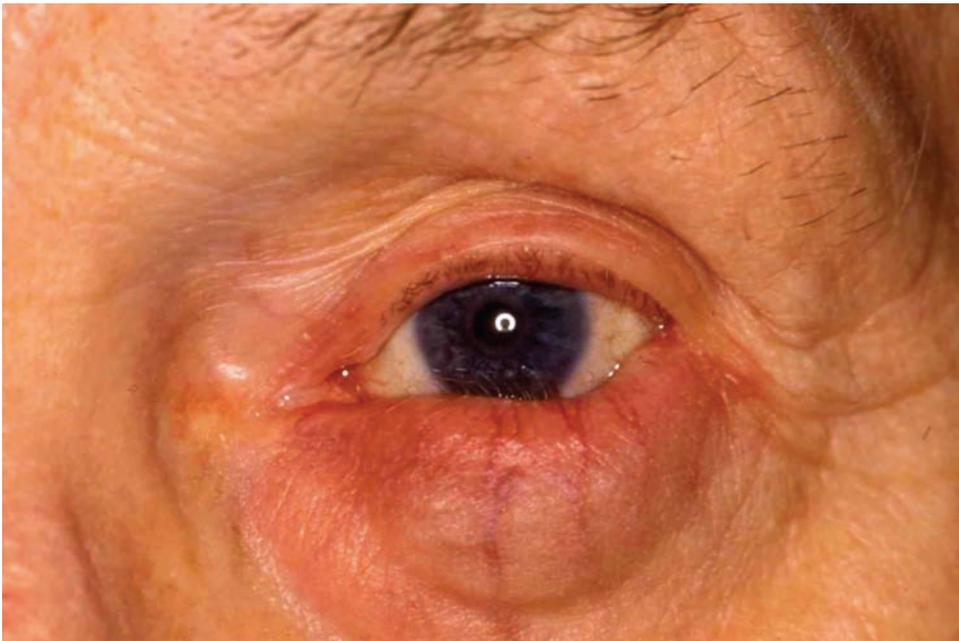


Abbildung 23: Diese Schwellung des gesamten Unterlides stellt ein Lymphom der Non-Hodgkin-Gruppe dar

Die Differenzierung in T-Zell- und B-Zell-Lymphome bzw. Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome ist heute ohne Anwendung immunhistochemischer Verfahren, unter Verwendung monoklonaler Antikörper, nicht mehr möglich. Histologisch lassen sich im Blutbild eine vermehrte Anzahl atypischer Lymphozyten erkennen. Zusätzlich können lymphozytäre Blasten hinzukommen (Weiß 2003). Das Spektrum kutaner Lymphome reicht von niedrig malignen Arten wie der Mycosis fungoides, dem Sézary-Syndrom, dem pleomorphen kleinzelligen T-Zell-Lymphom oder dem kutanen Keimzentrumslymphom bis zu Typen höherer Malignität. Hierzu zählen das pleomorphe großzellige T-Zell-Lymphom oder beispielsweise die akute lymphatische Leukämie (T-ALL und B-ALL). Klinische Studien zeigen allerdings, dass die überwiegende Anzahl der an Anhangsgebilden des Auges, zu denen auch das Augenlid gezählt wird, auftretenden Lymphome solche des B-Zell-Typs mit einem geringen Grad an Malignität sind (McKelvie et al. 2001; Nola et al. 2004). Dabei zeigt sich am Lid die höchste Inzidenz an nicht-okulären Lymphomen (Johnson et al. 1999).

Das *Merkel-Zell-Karzinom* ist ein seltener, hochmaligner Hauttumor, dessen Zelltyp trotz subepidermaler Lokalisation Zellen des Stratum basale der Epidermis gleicht. Die

klaren ovalen Zellen in der Epidermis sind wahrscheinlich epithelialen Ursprungs und tragen Merkmale neuroendokriner Zellen (Barile et al. 2004), ihren Namen erhielten sie durch den Entdecker Friedrich Merkel (1875). Zu finden sind sie in der Nachbarschaft von Tastrezeptoren (Kivela, Tarkkanen 1990).



Abbildung 24: Die klinische Ähnlichkeit zu einem Hämangiom oder pyogenen Granulom ist bei diesem Merkel-Zell-Karzinom, auftretend bei einer älteren Patientin, erkennbar

Das Merkel-Zell-Karzinom tritt überwiegend im höheren Lebensalter, mit einem Durchschnittsalter von 75 Jahren, auf (Rohrbach 1998; Fawcett, Lee 1986). Die Verwechslungsgefahr mit benignen Tumoren (Chalazion, pyogenes Granulom, kavernoöses Hämangiom) und Verzögerungen in der Therapie sind durch die Rarität des Merkel-Zell-Karzinoms bedingt, die großzügige Resektion des Tumors mit anschließender Bestrahlung ist das Mittel der Wahl für die Therapie (Holak et al. 2003; Nicoletti et al. 2004; Peters et al. 2001). Die genaue Untersuchung der regionalen Lymphknoten ist obligat (Searl et al. 1984). Eine histologische und immunhistologische Aufarbeitung der Resektate ermöglicht oft erst die genaue Diagnose, Cytokeratin 20 und neurospezifische Enolase erweisen sich als sehr genaue histochemische Marker (Metz et al. 1998).



Abbildung 25: Am medialen und zentralen Unterlid erkennbares, deutlich prominentes Merkel-Zell-Karzinom

10 Prozent aller Merkel-Zell-Karzinome erscheinen am Augenlid, wobei das Oberlid etwas häufiger betroffen ist (Gäckle et al. 2000; Searl et al. 1984)

Ein weiterer als maligne einzustufender Tumor ist das *Talgdrüsenkarzinom*, ein meist fester, nicht schmerzhafter, langsam wachsender Knoten, der klinisch dem Chalazion ähnlich ist. Es fehlen oft typische Merkmale eines malignen Wachstums wie Ulzerationen oder in vielen Fällen auch Zilienverlust. Seinen Ursprung nimmt das okuläre *Talgdrüsenkarzinom* für gewöhnlich in den Meibom-Drüsen oder anderen Talgdrüsen (Zeis-Drüsen und Talgdrüsen von Karunkel, Zilien und Augenbrauen) des Augenlides (Spencer et al. 2001).

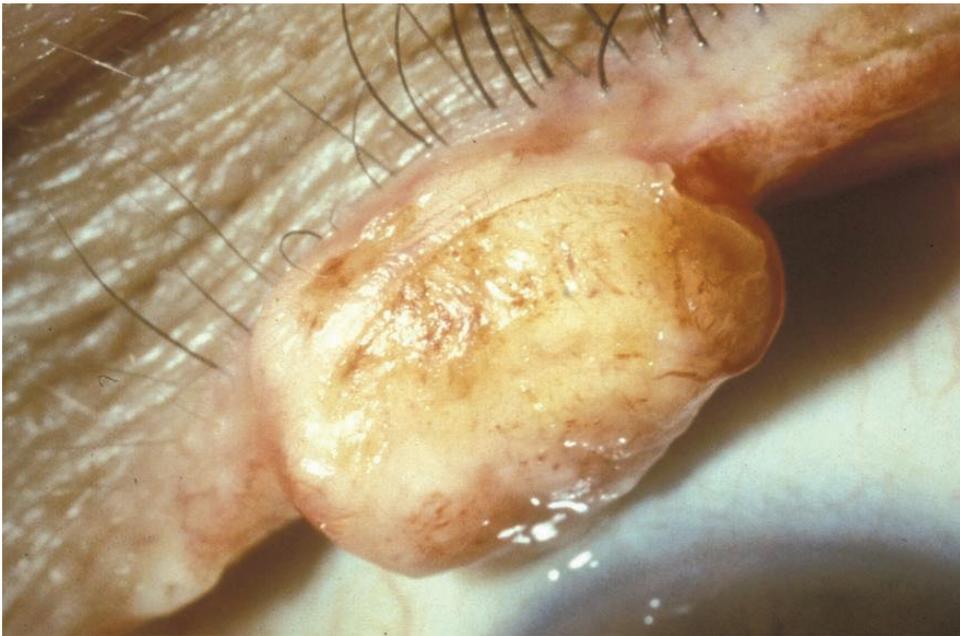


Abbildung 26: Dieses Talgdrüsenkarzinom am Oberlidrand ist prominent und scharf begrenzt; die Zilien sind zwar vorhanden, jedoch durch die Lokalisation des Tumors direkt an der Lidkante verdrängt

Histologisch sind Areale mit Talgdrüsendifferenzierung und Zellen mit Vakuolen, und hyperchromatischen Kernen charakteristisch. Die Talg- und Fettansammlungen in histologischen Schnitten dieses Tumors lassen sich mit Hilfe von Fettfärbungen nicht immer sichtbar machen, da diese Anteile des Gewebes in den Paraffinschnitten herausgelöst werden. Daher sind bei klinischem Verdacht Gefrierschnitte sinnvoll. Selbst PAS-, Alzianblau- und Muzikarminfärbungen verlaufen negativ, in HE-Färbungen erkennt man jedoch pleomorphe Tumorzellen, die aufgrund des herausgelösten Fettes teilweise ein helleres Zytoplasma zeigen. Zahlreiche Mitosefiguren deuten auf die gesteigerte Mitoserate des Gewebes hin. Die ausgeprägte Neigung zu einem pagetoiden, d.h. intraepithelialen Wachstum lässt epidermale Tumoranzeichen wie die oben erwähnten Ulzerationen erst spät erkennen, das klinische Bild erinnert dadurch leicht einem entzündlichen und weniger einem tumorösen Prozess. Die Differentialdiagnose kann deshalb auch Meibomitis, Blepharitis, Konjunktivitis oder eine andere mit Entzündungen assoziierte Erkrankungen am Lid lauten (Domarus et al. 1976; Boniuk, Zimmermann 1968; Bhattacharya et al. 1995; Rulon, Helwig 1974).

Zusätzlich zu erwähnen sind noch das *Baso-squamöse Karzinom*, eine Übergangsform des Basalioms zum Plattenepithelkarzinom, sowie das *Kaposi-Sarkom*, ein mit der Immunschwäche-Krankheit AIDS assoziierter maligner Tumor, der sich aus einem kleinen Fleck zu erhabenen Plaques oder Knoten entwickelt und zu ausgedehnten Metastasierungen neigt. Die momentane Vorstellung zur Pathogenese des Kaposi-Sarkom konzentriert sich auf ein Modell, demzufolge ein initialer Reiz, beispielsweise die Infektion mit dem Humanen Herpes-Virus 8, normale mesenchymale Zellen transformiert. Diese reagieren abnorm sensitiv gegenüber hohen Levels an Cytokinen, welche während der HIV- Infektion präsent sind. Die Proliferation und zusätzliche Mutation solchen Gewebes führen schließlich zum klinisch manifesten Bild des Tumors (Brun, Jakobiec 1997). Aktuelle Behandlungsmethoden umfassen Chemotherapie für fortgeschrittene Läsionen sowie lokale Maßnahmen wie Exzisionen, Kryochirurgie oder intraläsionale Injektionen. Das Kaposi-Sarkom spricht gut auf die systemische Gabe von Medikamenten und lokale Bestrahlung an, ein Verschwinden der Läsionen wird beschrieben, jedoch auch die verbreitete Tendenz zu Rezidiven (Piccinno et al. 1995; Shuler et al. 1989).

Ist das Immunsystem des Patienten in relativ guter Verfassung, so kann die Behandlung mit Interferon-alpha in Kombination mit einer Behandlung gegen HIV erfolgen. Als meistens sehr wirksam und relativ nebenwirkungsarm hat sich in Liposomen verpacktes Doxorubicin erwiesen. Doxorubicin ist wie das chemisch sehr ähnliche Daunorubicin ein Zytostatikum aus der Gruppe der Anthracyclin-Antibiotika, das zur Therapie von malignen Tumoren eingesetzt wird (Tur, Brenner 1998)

Ebenso wurde der Effekt von Thalidomid bei Patienten mit HIV-Infektion evaluiert, das neben zahlreichen anderen Prozessen auch die Behandlung des Kaposi-Sarkoms positiv beeinflusst. Allerdings bedarf es aufgrund der gegebenen Teratogenität des Präparates strikter Kontrollen die Abgabe und Zugänglichkeit betreffend (Calabrese, Fleischer 2000; Laffitte, Revuz 2004)

2.2 Pathogenese der Lidtumoren

Die oben erläuterten Neoplasien unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Pathogenese und den daran beteiligten Faktoren sehr stark. Zum Teil entwickeln sich Tumoren aufgrund versprengter Epithelleisten, welche auf einen auslösenden Reiz hin proliferieren und sodass zystische Neubildungen entstehen können. Solche Prozesse lassen sich bei der Gruppe der Zysten, Atherome oder auch dem Hidrocystom nachweisen.

Einige andere entstehen auf dem Boden einer viralen Infektion. Hier sind das unter anderem durch Poxviridae ausgelöste oder bei immunsupprimierten Patienten zu findende Molluscum contagiosum oder die Verrucae, deren Erreger die HPV-Viren sind, zu nennen (Hintschich, Stefani 2003; Brown et al. 1981; Mandel, Lewis 1971; Perez-Blazquez 1999). Bei Kindern findet die Infektion meist durch direkten Kontakt, beim Schwimmbadbesuch oder möglicherweise auch während der Geburt statt, Erwachsene übertragen die Viren meist während sexueller Kontakte (Gonnering, Kronish 1988).

Bei den malignen Tumoren spielt die UV-Strahlung sowie der Hauttyp (hellhäutige Menschen mit Hauttyp I + II nach Fitzpatrick sind besonders betroffen) eine wesentliche Rolle bei der Ätiologie. Hier sind vor allem das Plattenepithelkarzinom und das Melanom zu erwähnen. Beide gelten als UV – induzierte Tumoren (Breuninger et al. 1996; Green, Battistutta 1990; Clark et al. 1969).

Anderen Tumorarten liegt wahrscheinlich eine erbliche oder genetische Komponente zugrunde, wobei oft verschiedene Entstehungstheorien existieren. Hierzu zählen Dermoidzysten und Hämangiome. Diese haben fehlgebildete Gefäßabschnitte zur Ursache (Blei et al. 1998) und man nimmt an, dass die Organisation des Gefäßsystems in der Haut postnatal noch nicht abgeschlossen ist und daher vermehrt dem Einfluss angiogenetischer Faktoren unterliegt (von Scheven 2002; Esterly 1995).

Tumoren wie das Chalazion oder das Granulom entstehen infolge einer entzündlichen Reaktion, in deren Verlauf sich eine tumoröse Schwellung einstellt (Diegel 1986).

Eine Manifestation etlicher tumoröser Läsionen, etwa der solaren Elastose und der aktinischen (senilen) Keratose lässt sich verstärkt mit höherem Lebensalter beobachten. Im Allgemeinen steigt die Morbidität bei vielen Tumoren mit steigendem Lebensalter, sicherlich auch unter dem Einfluss kumulierender UV-Belastung im Laufe des Lebens.

Außerdem gibt es sowohl benigne als auch maligne Hauttumoren, die aufgrund von Hauterosionen bzw. Verletzungen der Haut entstehen können. Dazu sind auch eine bestehende aktinische Keratose, Xeroderma pigmentosum, Strahlendermatitis, Rosazea oder Acne vulgaris zu zählen (Mencia Gutierrez et al. 2000)

Chemische Stoffe wie das Arsen oder zyklische Kohlenwasserstoffe wirken als kanzerogene Noxen und können ebenfalls die Bildung von Neoplasien fördern (Irvine 1935). Ebensolche Wirkung ist auch im Fall des Teers beschrieben worden (Kreysel, Schulte-Hermann 1977). Auch die somatischen Wirkungen von ionisierter Strahlung wie der Röntgenstrahlung können Veränderungen an Zellen der Haut verursachen und deren Entartung bewirken (Vent 1993; Kreysel et al. 1982, Herz 2003).

Teilweise, wie beim Keratoakanthom, dem Lichen ruber planus oder den Naevi sind die genauen Ursachen bisher noch nicht vollständig geklärt.

2.3 Differentialdiagnose der Lidtumoren

Aufgrund der erheblichen Zahl von am Augenlid auftretenden Tumorarten und deren Ähnlichkeit im klinischen Erscheinungsbild kommt der Differentialdiagnostik eine wichtige Aufgabe zu. Oftmals gibt die Wachstumsform, die Oberflächenbeschaffenheit oder die Begrenzung des Tumors bereits Hinweise auf dessen Dignität.

Charakteristisch für gutartige Tumoren sind oft fettige, schuppige, bröckelige Oberflächen, wohingegen eine mehr knotige und flache Beschaffenheit mit perlmuttfarbener Oberfläche und nicht selten vorkommender Ulzeration auf ein malignes Wachstum hindeuten kann (Jung 2003).

Als Beispiel für eine häufige Fehlinterpretation bei der Diagnose steht das Keratoakanthom, welches oft dem Plattenepithelkarzinom oder auch einem Basaliom ähnelt. Letztendlich kann eine endgültige Diagnose nur nach vollständiger histologischer Aufarbeitung gestellt werden.

Die Metastasierung ist ein Kennzeichen für die Malignität eines Tumors und wird ausschließlich den bösartigen Neubildungen zugeschrieben. Die Art und das Ausmaß der Metastasierung sind abhängig vom Tumortyp und variieren in großem Maße:

Das Plattenepithelkarzinom metastasiert primär lymphogen in die regionalen Lymphknoten, Fernmetastasen findet man selten. Das Talgdrüsenkarzinom metastasiert ebenfalls lymphogen (17 – 28 Prozent), aber auch hämatogen vorwiegend in Lunge, Leber, Knochen und Gehirn (Rohrbach 1998).

Beim malignen Melanom des Lides lässt sich eine Metastasierung auf dem hämatogenen Weg in Lunge, Leber und ZNS feststellen, auch der Befall von Haut, Subkutis und Lymphknoten jenseits der regionären Lymphstationen ist möglich.

3 Patientengut und Methode

Die in Teil 4 der vorliegenden Arbeit dargestellten Ergebnisse basieren auf der retrospektiven Analyse der in den Jahren 1993 – 2003 an der Augenklinik Würzburg operierten und histologisch gesicherten Neoplasien, ausgenommen der Basaliome des Lidbereichs. In der Diskussion werden die erhobenen Ergebnisse erörtert, interpretiert und anhand eines Literaturstudiums mit anderen Studien diskutiert.

3.1 Patientengut

Grundlage der vorliegenden Arbeit sind die Krankenakten und Operationsberichte der Klinik und Poliklinik für Augenranke der Julius-Maximilians-Universität Würzburg. Dabei wurden alle Patienten mit der Verdachtsdiagnose Basaliom des Augenlides oder einer anderen Neoplasie des Augenlides in einer Datenbank erfasst.

Im folgenden wurden die Daten entsprechend der endgültigen Diagnose nach Nichtbasaliom und Basaliom getrennt; all jene Datensätze mit der Diagnose Basaliom werden in der Arbeit von Bornebusch (2004) bearbeitet und ausgewertet.

Anhand der Patientenakten wurden die klinisch relevanten Daten tabellarisch in der oben erwähnten Tabelle aufgenommen.

Es wurden sowohl Patienten einbezogen, die sich bereits hier in Behandlung befanden, und somit Diagnose und Therapie hier stattfand, als auch solche Patienten, bei welchen die Diagnose auswärts gestellt wurde und nur die Therapie in der Klinik und Poliklinik für Augenranke vorgenommen wurde.

Die Datenbank umfasst insgesamt 1508 Patienten, wovon 790 Fälle mit der Verdachtsdiagnose Neoplasie andersartig als Basaliom vorlagen, und sich letztendlich 971 Fälle mit der endgültigen Diagnose eines Nichtbasalioms ergaben.

Aufgrund des Datenumfangs wurde auf eine Nachuntersuchung der Patienten verzichtet.

3.2 Methode und Statistik

Bei der Erfassung der Patientendaten wurde versucht, alle potentiell relevanten Daten zu dokumentieren, um bei der Auswertung ein breites Spektrum an Werten zu besitzen, die einzelne Aspekte der Diagnostik und Therapie der Lidneoplasien verstehen helfen. Neben persönlichen Daten wie Name und Geburtsdatum wurden unter anderem das Geschlecht der Patienten und deren Alter zum Operationszeitpunkt festgehalten.

Im weiteren Verlauf werden die Verdachtsdiagnose, die endgültige Diagnose und ein beschreibender Tumor-Oberbegriff dokumentiert. Ebenso wurde eine Einordnung bezüglich des Malignitätsgrades und des Vorliegens eines Rezidivs vorgenommen.

Des Weiteren wurden die Daten der Erstuntersuchung, das Operationsdatum und das Datum der letzten Untersuchung dokumentiert, um die Dauer des klinischen Aufenthalts abschätzen zu können. Außerdem wurde der Behandlungsumfang beschrieben, der folgende Auswahlmöglichkeiten gibt: Primärdiagnose und Therapie UAK Würzburg; überwiesen mit Verdachts- / Diagnose, Therapie UAK Würzburg; Therapie auswärts mit Vor-Op, dann UAK Würzburg; nur Nachsorge UAK Würzburg; nur Untersuchung UAK Würzburg.

Zur Beschreibung der Lokalisation des Tumors wurden neben der Differenzierung zwischen Ober- und Unterlid sowohl zwischen lateralem und medialem Lidwinkel, sowie Lidmitte unterschieden, als auch die vertikale Lage am Lid als „Lidkante“ oder „Lidfalte“ festgelegt.

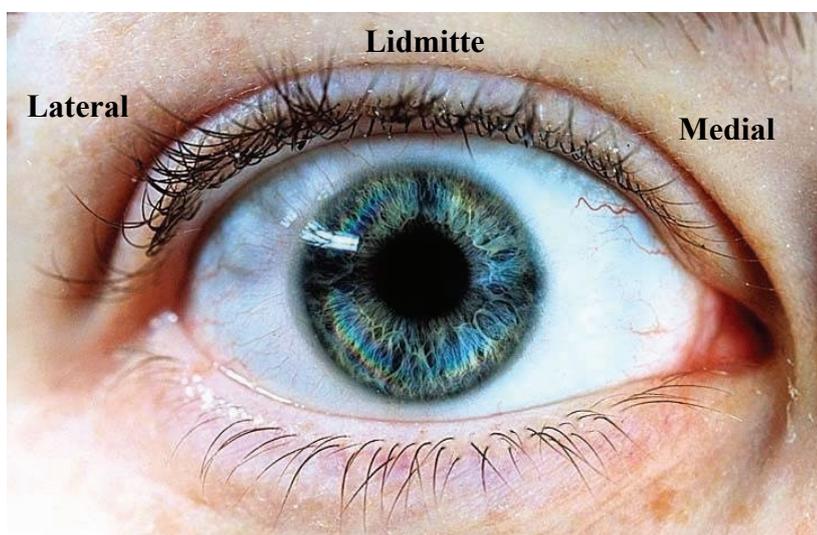


Abbildung 27: Mögliche Lokalisation der Neoplasien am Augenlid

Falls zusätzlich andere Strukturen in die Tumorausdehnung einbezogen waren, wurde dies in zwei gesonderten Feldern vermerkt.

Die genauere Beschreibung des Tumors geschieht durch die Daten aus den Feldern optische Erscheinung (nodulär, sklerodermiform, ulzerierend, diffus, flach, erhaben, Teleangiektasie, pigmentiert), Konsistenz und Größenausdehnung (Länge-, Breite, Tiefe des Tumors in mm).

Falls mehrere gleichartige, weitere andersartige Tumoren oder Metastasen diagnostiziert wurden, wurde das jeweils gesondert protokolliert.

Die auftretenden, vom Patienten beschriebenen Symptome wurden in „Ja-Nein-Auswahlfeldern“ notiert und erfassen folgende Aspekte:

Tastbarkeit, Verschieblichkeit, Wimpernausfall, Schwellung, Rötung, Bluten, Ödem, Schmerzen, Überempfindlichkeit, Druckgefühl, Exazerbation, Lidfehlstellung, Lidmotorik, Ektropium, Entropium, Visusminderung, Ptosis, Doppelbilder und Strabismus.

Der prä- und postoperativ gemessene Visus sowie die Befunde der Spaltlampenuntersuchung werden in den folgenden Spalten notiert.

Im Weiteren wurden für die Diagnostik Verfahren wie die Erstellung eines Computertomogramms, die Befunde des pathologischen Institutes herangezogen oder die Patienten zu weitergehenden Untersuchungen in anderen Abteilungen der Universitätsklinik überwiesen. Das wird in entsprechenden Feldern vermerkt. Bei der Therapie wurden alle angewandten Methoden erfasst und auch zwischen Behandlungsarten mehrerer nacheinander erfolgter Eingriffe unterschieden.

Die verschiedenen Möglichkeiten der in Würzburg genutzten therapeutischen Maßnahmen sind im gleichnamigen Feld aufgelistet (nur periodische Kontrolle, Steroidtherapie, Lasertherapie, Biopsie-OP, Chirurgische OP, Chemotherapie, Radiatio, sonstige Medikamente, Kryotherapie, plastische Deckung, Nachexzision, Wundrevision).

Bei der chirurgischen Deckung wird unterschieden zwischen folgenden möglichen Vorgehensweisen:

1. **Direktverschluss**
2. **Verschiebepplastiken**
 - 2a. **Transpositionsplastik**, dazu gehören *Glabellalappen* und *Stirnklappen*
 - 2b. **Rotationsplastik**, dazu gehören *Tenzelbogen*, *Mustardéplastik*, *Wangenrotationsplastiken* und sonstige Rotationen
3. **Freiem Transplantat**
4. **Exenteratio orbitae**

Die Ergebnisse der histologischen Aufarbeitung der Operationspräparate, die entweder im Pathologischen Institut der Universitätskliniken oder im histologischen Labor der Klinik und Poliklinik für Augenkrankheiten erhoben wurden, werden entsprechend Diagnose und histologischer Bewertung des Präparats eingeordnet. Dabei wird unterschieden zwischen „komplett im Gesunden“, „reicht bis an Rand“, „nicht im Gesunden“ und „nicht abschließend geklärt“.

Abschließend wurden die Operationsergebnisse bezüglich kosmetischer und funktioneller Aspekte sowie postoperativ diagnostizierte Komplikationen dokumentiert.

3.2.1 Diagnostik

Die unterschiedlichen, in diese Arbeit eingeflossenen Tumordiagnosen ergaben sich aus den Krankenakten des Archivs der Augenklinik. Gestellt wurden sie vom ärztlichen Personal aufgrund der Anamnese und des unterschiedlichen klinischen Erscheinungsbildes.

Eine histologische Absicherung der zuvor klinisch gestellten Diagnose erfolgte entweder mittels (einer der eigentlichen Operation vorangestellten) Biopsie-Operation oder nach erfolgter Operation, und wurde vom Pathologischen Institut der Universitätskliniken Würzburg oder dem histologischen Labor der Klinik und Poliklinik für Augenkrankheiten durchgeführt. Diese bestätigte dann auch das gegebenenfalls unzureichende Operationsergebnis in Hinblick auf die Vollständigkeit der Tumorexzision (vgl. Auswahlfeld der Datenbank „Histologische Bewertung des

Tumors: komplett im Gesunden, nicht im Gesunden, reicht bis an Rand, nicht abschließend geklärt).

Zur fotografischen Erfassung wurden die Patienten von Mitarbeitern des Fotolabors der Augenklinik Würzburg fotografiert. Nach Möglichkeit umfasst die Dokumentation in diesem Fall ein Festhalten der Situation zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung, ein Foto mit sichtbaren Operationsmarkierungen, z.B. mit Tusche, und eine postoperative Aufnahme mit sichtbarem und einschätzbarem Operationsergebnis.

3.2.2 Therapiemethoden

In der Klinik und Poliklinik für Augenranke der Julius-Maximilians-Universität Würzburg wurden die verschiedenen Neoplasietypen auf unterschiedliche Weise therapiert. Zur Anwendung kamen die im Folgenden aufgeführten Verfahren.

3.2.2.1 Chirurgische Therapie

Die operative Therapie mit histologischer Absicherung stellt das Standardvorgehen in der Behandlung von Lidtumoren dar. Oberstes Ziel jeder Tumorbehandlung sollte, unter weitgehender Wiederherstellung der Form und Funktion, die vollständige Entfernung des veränderten Gewebes sein. Bei inkompletter Resektion ist die Möglichkeit der Spontanregression in situ belassener Tumoranteile nachgewiesen. Bei malignen Typen ist sie eher möglich als beim benignen Typ. Die chirurgischen Vorgehensweisen bei malignen und benignen Typen unterscheiden sich. So steht bei gutartigen Tumoren vornehmlich die Qualität des funktionellen und kosmetischen Ergebnisses im Vordergrund. Hingegen kommt es bei malignen Prozessen auf deren vollständige Entfernung, oftmals zu Lasten der Ästhetik, an. Die Art des Tumors bestimmt den einzuhaltenden Sicherheitsabstand bei der Exzision. Dieser gibt den Abstand des Schnittes von der klinisch sichtbaren Tumorgrenze an. Benigne Läsionen erfordern lediglich das Einhalten eines Abstandes von 1 mm, hier sind das Granulom und das Hämangiom beispielhaft zu nennen. Das Chalazion wird ganz und gar ohne Einhalten eines Sicherheitsabstandes inzidiert und komplett exzidiert. Präkanzerosen wie Lentigo maligna oder Morbus Bowen müssen mit einem Sicherheitsabstand von 2 bis 4 mm exzidiert werden. Abstände von 7 bis 10 mm sind bei malignen Tumoren wie dem

Plattenepithelkarzinom, dem Merkelzelltumor oder dem malignen Melanom obligat (Hübner 1999). Diese Ergebnisse stützen auch andere Untersuchungen, denen zufolge das Unterschreiten der geforderten Sicherheitsabstände in einem erhöhten Auftreten von Rezidiven resultiert (Vaziri et al. 2002). Andererseits existieren Studien, die Exzisionsgrenzen von vier Millimetern für die Entfernung von Basaliomen und Plattenepithelkarzinomen für ausreichend halten, um Rezidive zu vermeiden (Thomas et al. 2003; Brodland, Zitelli 1992). Ausgeschlossen werden müssen hier aber zum Beispiel high-risk-Melanome der periokularen Haut, welche mit größeren Sicherheitsabständen entfernt werden sollten (Esmaeli et al. 2003).

An anderen Körperstellen, dem Rumpf oder Extremitäten zum Beispiel, wird ein Abstand von mindestens einem Zentimeter um ein malignes Melanom von weniger als zwei Millimetern Dicke gefordert und sogar zwei Zentimeter als minimaler Exzisionsabstand propagiert (Haigh et al. 2003). Größere Sicherheitsabstände, beispielsweise fünf Zentimeter, bringen weder in Bezug auf das Auftreten von Rezidiven noch in Bezug auf die durchschnittliche Überlebenszeit nach der chirurgischen Entfernung signifikante Vorteile (Khayat et al. 2003). Studien an Patienten mit sogenannten High-Risk-Melanomen, deren Tumorausdehnung (Dicke) zwei Millimeter übertraf, ergaben für Exzisionen mit einem Sicherheitsabstand von einem Zentimeter höhere Raten an Rezidiven als solche, die mit drei Zentimetern Abstand zu den Tumorgrenzen exzidiert wurden. Die Überlebenschance war jedoch nicht signifikant unterschiedlich (Thomas et al. 2004). Zu einem anderen Ergebnis kamen 1991 Veronesi und Cascinelli; bei ihren Untersuchungen zeigten beide Gruppen weder in Bezug auf die Rezidivhäufigkeit noch in Bezug auf die durchschnittliche Überlebenszeit signifikante Unterschiede (Veronesi, Cascinelli 1991).

Eine besondere Technik der Exzision stellt die nach Frederic E. Mohs benannte Technik dar. Hierbei werden alle klinisch erkennbaren Tumoranteile und ein 1 – 2 mm breiter angrenzender Gewebestreifen reseziert und mikroskopisch untersucht. Die Rekonstruktion erfolgt in der Regel durch einen zweiten Eingriff innerhalb von 24 bis 48 Stunden (Muhammad 2000). Mohs selber kam bei diesem zeitlich und technisch sehr aufwendigen Verfahren bei der Exzision von Basaliomen zu einer Rezidivfreiheit von 99 Prozent (Mohs 1986).

Die histologische Untersuchung von Gewebeproben unmittelbar nach Entnahme, noch während der Operation, auch als so genannte Schnellschnittdiagnostik bezeichnet, kann in einzelnen Fällen hilfreich sein. Zur Absicherung der Radikalität der Geschwulstresektion eignet sich die Schnellschnittdiagnose nur sehr bedingt, wenn gleich die Treffsicherheit bei erfahrenen Histologen relativ hoch sein kann (Staindl 1993).

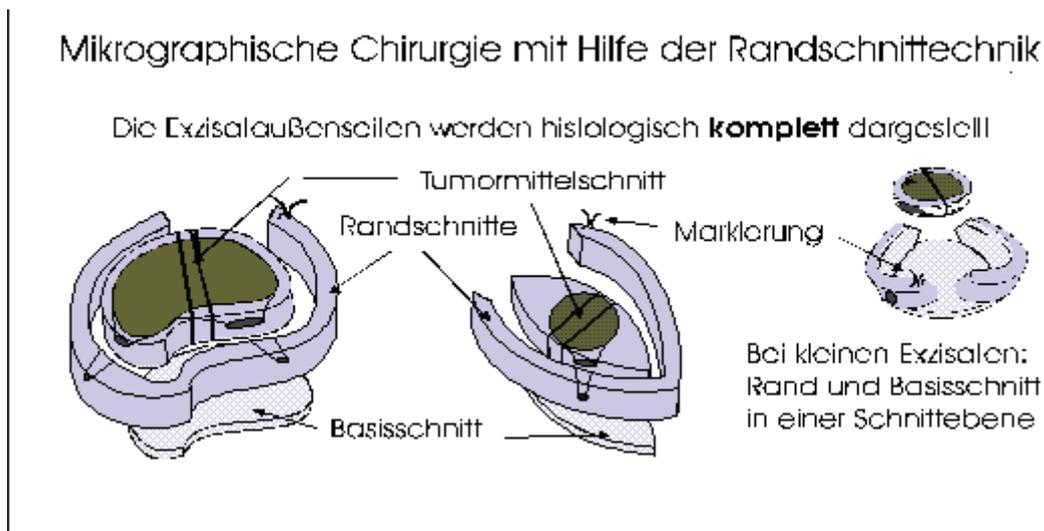


Abbildung 28: Schnittrandkontrolle (nach Breuninger et al. 1996)

Je nach Lokalisation und Größe des zu exzidierenden Tumors und sich daraus ergebender Defektausdehnung ergeben sich dann unterschiedliche Möglichkeiten des plastischen Verschlusses:

3.2.2.1.1 Primärer Wundverschluss (Direktverschluss)

Defekte geringer Ausdehnung von bis zu 8 mm Breite oder solche, die weniger als ein Viertel der Lidspaltenbreite einbeziehen, können problemlos direkt verschlossen werden. Durch eine keilförmige Exzision eines Tumors sollte ein Defekt resultieren, dessen Verschluss mittels einer schichtweisen Nahttechnik problemlos zu erreichen ist. Auftretende Spannungen beim Wundverschluss müssen durch eine ausreichende Mobilisation der Wundränder vermieden werden. Wird die Lidspannung zu groß, kann sie durch einen Kanthotomieschnitt mit Durchtrennung der lateralen Lidbandportion

und gegebenenfalls auch des Septum orbitale auf ein vertretbares Maß gemindert werden (Hübner 1999; Beyer-Machule 1982).

3.2.2.1.2 Freie Transplantate und Tarsomarginaltransplantat

Defekte, bei denen eine Versorgung durch Direktverschluss oder Nahlappenplastiken nicht möglich ist, dies gilt insbesondere für ausgedehnte Defekte von mehr als 50 Prozent, werden durch freie Hauttransplantate versorgt. Als Spenderregion kommen hierbei die Ohrmuschel, prae – oder retroaurikuläre Haut, Gaumenschleimhaut oder häufig das antagonistische Augenlid des gleichen Auges, aber auch des anderen Auges, in Frage. Gegebenenfalls müssen zur Rekonstruktion der inneren Lidlamelle Tarsus und Bindehaut etwas herausgezogen werden.

Der Gebrauch von freien Lidrandtransplantaten stellt eine gute Alternative zu gestielten Plastiken dar, die Versorgung sollte aber je nach Anzahl und Größe der verwandten Transplantate über gestielte Hautlappen erfolgen, um die Einheilung zu gewährleisten.

Wegen der Unsicherheit bei der Einheilung des freien Transplantates und möglicher Nekrosebildung mit sekundärer Schrumpfung sollte bei großen Defekten dem gestielten Transfer oder Lappenplastiken der Vorzug gegeben werden (Neubauer 1974; Beyer-Machule 1993; Hübner 1999; Puttermann 1978; Leone, Hand 1979).

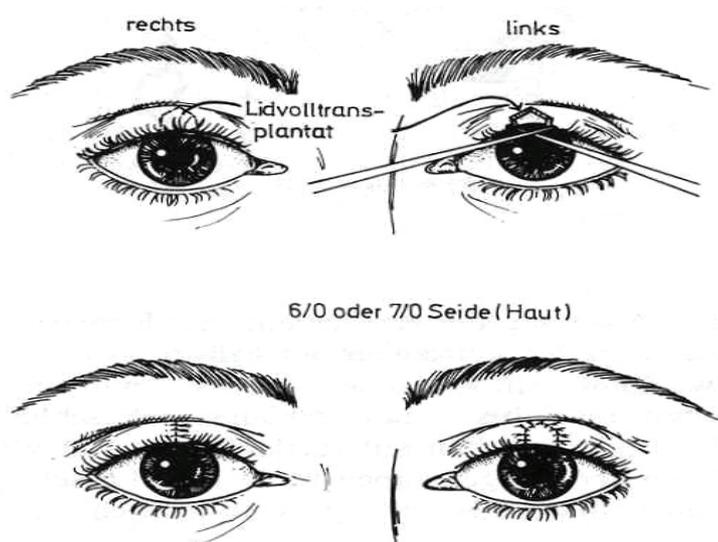


Abbildung 29: Freies Vollid-Transplantat des Oberlides; als Spenderregion dient hier das Oberlid des anderen Auges (aus Beyer, Hughes 1981)

3.2.2.1.3 Regionale Verschiebeplastiken

Regionale Lappen werden immer dann in Betracht gezogen, wenn aufgrund größerer Defekte kein anderes Rekonstruktionsverfahren in Frage kommt. Sie haben den Vorteil, bei fachgerechter Durchführung weniger gefährdet zu sein, der Transplantatschrumpfung, Nekrotisierung oder Abstoßung zu unterliegen, da Blutgefäße als Stiel die Versorgung des Lappens garantieren.

Zur Anwendung kamen bei der Lidwiederherstellung in der Klinik und Poliklinik für Augenkrankte in Würzburg:

1. Der Tenzelbogen

Bei dieser Art des erweiterten Direktverschlusses wird vom äußeren Lidwinkel ein halbkreisförmiger Haut-Muskellappen, ein Semizirkularlappen gebildet. Eine ausreichende Mobilisation ist dabei mittels Durchtrennung der oberen Lidbandportion und des Septum orbitae unbedingt erforderlich (Tenzel 1975; Tenzel, Steward 1978).

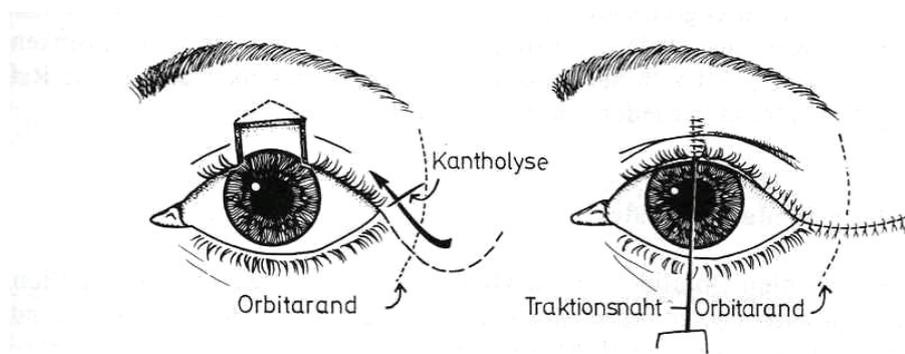


Abbildung 30: Bogenverschiebung nach Tenzel (Tenzelbogen) zum Verschluss eines Oberliddefektes (aus Beyer, Hughes 1981)

2. Die Tarsustransposition

Der Tarsus wird lidrandparallel in der erforderlichen Breite durchtrennt. Der so geschaffene tarsokonjunktivale Stiellappen wird in den Unterliddefekt gezogen und an seinem Unterrand mit der mobilisierten Bindehaut verankert.

Der Ersatz des vorderen Lidblattes geschieht entweder durch einen kutanen oder myokutanen Verschiebelappen aus der Nachbarschaft oder, falls dies nicht möglich ist, durch ein Vollhauttransplantat. Die Resultate sind besonders bei Verwendung eines Haut- oder Hautmuskellappens ausgezeichnet; bei Verwendung von Vollhauttransplantaten hängen sie entscheidend von deren Schrumpfungsgrad ab (Mittelviehhaus 1992; Hewes 1976, Hughes 1937, Hughes 1976).

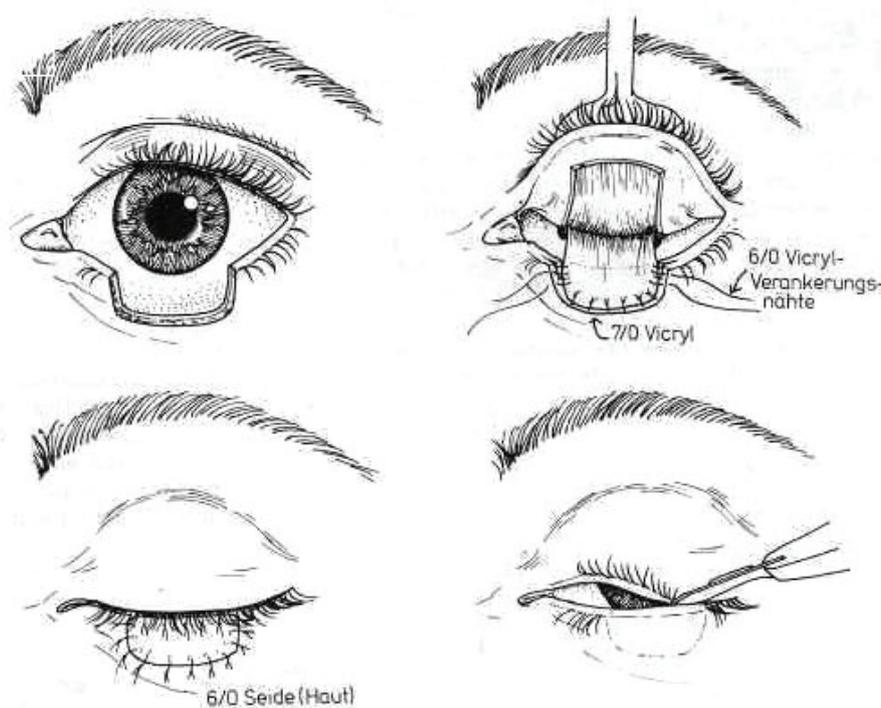


Abbildung 31: Verfahren nach Hughes (Hughesplastik, Tarsustransposition) zum Ersatz von Unterliddefekten durch eine tarso-konjunktivale Verschiebeplastik aus dem Oberlid und ein freies Vollhauttransplantat (aus Beyer, Hughes 1981)

3. Der Glabellalappen, Stirnlappen

Zur Rekonstruktion kleiner Defekte der inneren Lidwinkelregion kommen rhomboide oder trapezförmige Lappen aus der Glabellaregion in Frage. Mediane oder paramediane Stirnlappen eignen sich zur Deckung von größeren Defekten des Oberlides und der inneren Lidwinkelregion. Des Weiteren ist auch eine Kombination von Glabellalappen mit einer Wangenrotationsplastik zum Verschluss weit nach unten reichender Defekte denkbar (Mackensen 1964; Hübner 1976; Timm et al. 2002).



Abbildung 32: Gestielter Drehlappen aus der Stirn zur Deckung tiefer Defekte des inneren Lidwinkels (aus Beyer, Hughes 1981)

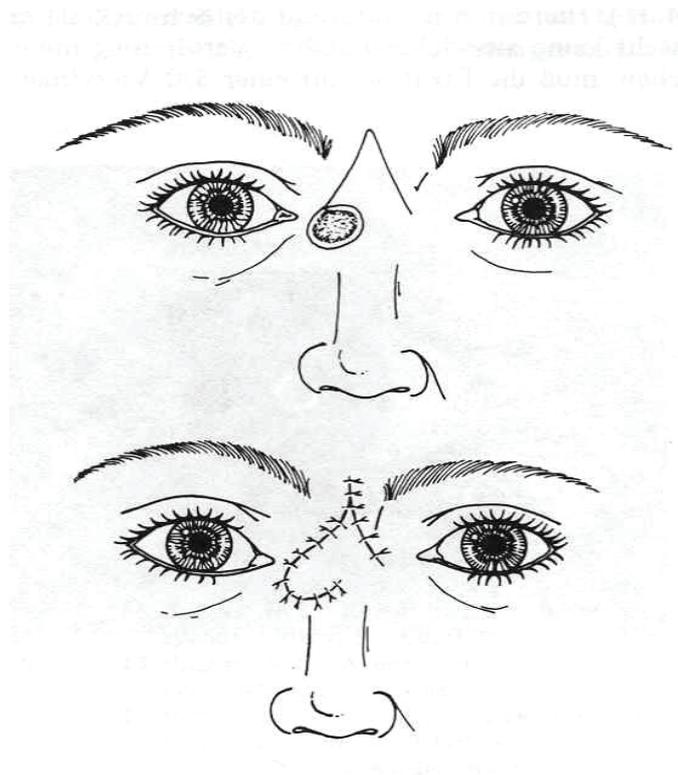


Abbildung 33: V-Y-Verschiebeplastik der Glabellaregion zur Deckung eines tiefen Defektes im Bereich des inneren Lidwinkels (aus Beyer, Hughes 1981)

4. Der Rotationslappen

Diese kutanen oder myokutanen Verschiebelappen können aus unterschiedlichen Partien des Gesichts gewählt werden, um die Rekonstruktion eines Defektes den

individuellen Bedürfnissen der Ausgangssituation anzupassen. Insbesondere die Wangenregion kommt dabei als Spenderareal in Frage, da reichlich Gewebe zur Verfügung steht.

Große Defekte machen die simultane Verwendung verschiedener Lappentypen oder auch die Kombination von Lappenplastiken und freiem Transplantat erforderlich, wobei das freie Transplantat meist ein wichtiger Baustein einer Kombinationsplastik ist (Baresel 2000; Beyer-Machule 1982).

5. Die Mustardéplastik

Hierbei handelt es sich um eine Wangenrotationsplastik zum Ersatz des Unterlids in Kombination mit einem Nasenseptumtransplantat als Tarsusersatz. Daneben existiert auch ein vaskulär gestielter Drehlappen aus dem Unterlid nach Mustardé, mit dem ein vollständiger Tarsusverlust des Oberlids auch von mehr als 8mm Lidkantenlänge gedeckt werden kann. Dieser gestielte, um 180° gedrehte Lappen wird nach 8 bis 10 Wochen wieder zurück verlagert (Mustardé 1991; Beyer-Machule 1982).

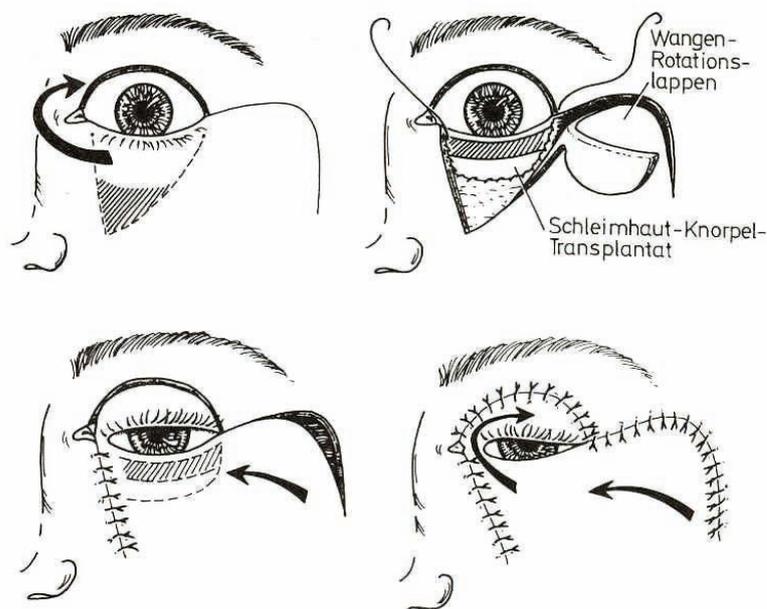


Abbildung 34: Mustardéplastik (erster Eingriff): Aufbau des Oberlides durch einen gestielten Drehlappen aus dem Unterlid und Verschluss des Unterliddefektes durch Bogenverschiebung von lateral (aus Beyer, Hughes 1981)

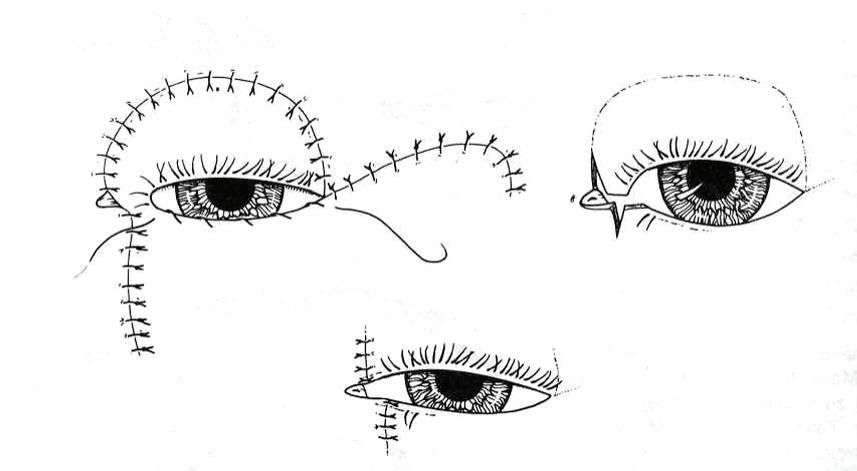


Abbildung 35: Mustardéplastik (zweiter Eingriff): Durchtrennung der Gefäßbrücke und Verschluss der Lidkanten (aus Beyer, Hughes 1981)

3.2.2.2 Kryotherapie

Die Kryotherapie umfasst alle Arten des Einsatzes von Gefriertechniken mit dem Ziel, Umbau, Abhebung oder Zerstörung krankhaft veränderter Gewebe oder Gewebskomponenten zu erreichen und gehört heute mit zum gängigen Therapieumfang der Lidtumorenbehandlung (Hoffmann, Bischof 2001). Unter Beachtung biophysikalischer Grundlagen und durch die richtige Wahl der Therapieparameter und des Therapiegerätes ist eine vollständige Destruktion des Tumors und häufig die Erhaltung der Funktionen möglich.



Abbildung 36: Kryotherapiegerät Erbokryo PS (Erbe Elektromedizin GmbH, Tübingen, Deutschland)

Die Kryotherapie nutzt tiefe Temperaturen bis -196°C , fokal und indikationsspezifisch dosiert. In der Augenheilkunde werden dabei auf der Basis der Gasentspannung von N_2O oder CO_2 bis -70°C und der Verdampfung von flüssigem Stickstoff (LN_2) bis -196°C Kryogeräte eingesetzt. Hitzeeinwirkungen bewirken ebenso wie die Exzision eine völlige Zerstörung bzw. Beseitigung auch der gesunden Gewebe im Behandlungsgebiet. Die kryochirurgische Behandlung zerstört außer den Tumorzellen auch viele gesunde Zellen, jedoch nicht die Faserstrukturen und Basalmembran. Kollagen bleibt durch Gefrieren im Gegensatz zu Verbrennung weitgehend unverändert. Das ist eine wesentliche Ursache der geringen Neigung zu Narbenbildungen und Schrumpfungen nach kryochirurgischen Eingriffen. Zellen mit hohem Wassergehalt, hoher Mitoserate und hohem Sauerstoffbedarf sowie Epithel- und Pigment bildende Zellen sind sehr kälteempfindlich. Damit gelten Tumorzellen im Allgemeinen als sehr kryosensibel. Bei der Behandlung von Lidtumoren wird hauptsächlich der Effekt der Kryodestruktion ausgenutzt. Das zu zerstörende Gewebe soll mindestens auf eine Temperatur von -40°C mit einer Gefriereschwindigkeit von mehr als 100°C pro Minute abgekühlt werden, damit es zur intrazellulären Eisbildung kommt. Nach der Abstoßung der Kryonekrose folgt die Heilung durch Granulation. Im Gegensatz zum chirurgischen Vorgehen ist nach Kryochirurgie eine Defektdeckung nicht erforderlich. So bleiben dem Patienten plastisch-chirurgische Eingriffe oft größeren Ausmaßes wie

Transplantationen aus gesunden anderen Augenlidern entnommenen Lidanteilen oder ausgedehnte Hautlappenplastiken erspart. Die Tumorzerstörende Wirkung der Kryochirurgie reicht allerdings nur ca. 6 mm in die Tiefe, womit der Einsatz begrenzt ist und sie für Tumoren mit größerer Tiefenausdehnung nicht mehr indiziert ist (Hundeiker et al. 2003; Buschmann 1999; Ernst, Hundeiker 1998; Matthäus 1989; Kuflik 1994).

3.2.2.3 Lasertherapie

In der modernen plastischen Chirurgie und Dermatologie wird in den letzten Jahren verstärkt die Lasertechnik angewendet. Dabei wird die thermische Wirkung des Lichts zur Gewebeabtragung ausgenutzt (**L**ight **A**mplification by **S**timulated **E**mission of **R**adiation).

Die Wirkung auf das Gewebe hängt ab von dessen thermischen Eigenschaften (spezifische Wärmeleitung, Durchblutungsgrad), von den optischen Eigenschaften (Absorption, Streuung) sowie von den Bestrahlungsparametern (Laserleistung, Strahldurchmesser, Bestrahlungszeit).

In der Lasertherapie haben sich 3 Lasertypen fest etabliert : der Argon-Laser, der CO₂-Laser und der cw-Neodymium/Erbium-YAG-Laser (continuous wave-Neodymium/Erbium-Yttrium-Aluminium-Garnet-Laser).

Das vom Argonlaser emittierte Licht wird vorwiegend von Hämoglobin und Melanin absorbiert und erreicht eine Eindringtiefe von einem Millimeter. Hauptsächlich werden die oberflächlich in der Epidermis liegenden pigmentierten Strukturen der Basalzellschicht und der oberen Dermissschicht koaguliert. Er eignet sich daher besonders zur Behandlung von an der Oberfläche gelegenen, gefäßreichen Hautveränderungen wie auffälligen Teleangiektasien, Spider-Naevi, Naevus flammeus und Hämato lymphangiomen (Shorr et al. 1988; Wohlrab et al. 1998; von Scheven 2002).

Der CO₂-Laser, dessen aktives Medium aus CO₂-Gas besteht, emittiert unsichtbares Infrarotlicht mit einer Wellenlänge von 10600 nm. Je nach Strahlungsdurchmesser, der durch Abstandsänderung variiert werden kann, kann der CO₂-Laser zum Schneiden oder zum schicht weisen Wegdampfen verwendet werden. Da die Haut und das Gewebe ihrer Läsionen vorwiegend aus Wasser bestehen, kommt es in Folge der unmittelbaren Absorption zum Effekt der Vaporisation (Verdampfung). Der Vaporisationsvorgang ist

die wichtigste Wirkung bei der Anwendung des CO₂-Lasers. Aus dem Hautniveau heraus ragende Neoplasien können weggedampft und damit eingeebnet werden. Daraus ergibt sich die Möglichkeit, Fibrome, Syringome, Angiofibrome, Präkanzerosen, Keratosen, bowenoide Papulosen und Verrucae im Allgemeinen problemlos zu entfernen (L'Esperance 1988; Glassberg et al. 1989; Nerad, Anderson 1988). Die Wundheilung verläuft beim Einsatz dieses Lasertyps aufgrund der vergleichsweise großen Nekrosezone jedoch langsamer ab als bei Verwendung z.B. des Erbium-Lasers, die Erzielung einer guten Hämostase ermöglicht unter gewebeschonenden und blutungsarmen Bedingungen die Verwendung bei tieferen Läsionen (Lieb et al. 2000; Khan 2001).

Die Infrarotstrahlung des Neodym- oder Erbium-YAG-Lasers besitzt eine Wellenlänge von 1064 nm bzw. 2940 nm und wird in der Haut weniger absorbiert und gestreut als das Licht des Argon-Lasers. Eine Absorption in Wasser findet nur in geringem Maße statt, was eine geringe Eindringtiefe als bei anderen Lasertypen erklärt. Der Neodymium: YAG-Laser kann eine Koagulation des Gewebes bis zu einer Tiefe von 5 mm bewirken. Daraus ergibt sich die Einsatzmöglichkeit bei größeren semimaligen Hauttumoren oder blutreichen Kavernomen (kavernösen Hämangiomen) mit großer Schichtdicke (Waldschmidt et al. 1988; Philipp et al. 1995).

Der Erbium-YAG-Laser ist ein neuartiger Lasertyp, der im Vergleich zum CO₂-Laser aufgrund seiner physikalischen Eigenschaften eine sog. „kalte“ Ablation der Haut ermöglicht. Im Vergleich zum Kohlendioxidlaser ist eine Behandlung mit dem Erbium-Laser wesentlich schmerzärmer und erfahrungsgemäß heilt die behandelte Haut auch schneller als nach einer Behandlung mit dem Kohlendioxidlaser ab. Von Nachteil ist, dass mit dem Erbium-Laser kein Kollagen-Shrinking stattfindet. Die Einsatzgebiete des Erbium-YAG-Lasers sind vorrangig ebenfalls die Behandlung von Aknenarben im Gesicht und die Therapie von Fältchen sowie die Entfernung von gutartigen erhabenen Hautveränderungen. Erbium-YAG-Laser gewährleisten eine sehr präzise, schrittweise Abtragung mit minimaler thermischer Tiefenwirkung: das Eindringen der Strahlen ist genau kontrollierbar (Riedel et al. 1998). Im Gegensatz zu den bisher verwendeten CO₂-Lasersystemen entfällt die Narbenbildungsgefahr weitgehend. Insbesondere sind nun

Laserbehandlungen in bisherigen Gefahrenzonen möglich: z.B. Hals, Kinn, Handrücken und Brust (Dummer et al. 1998; Gabel, Birngruber 1988; Lieb et al. 2000).

Der Behandlung von Hämangiomen mit Hilfe der verschiedenen Lasertypen sollten noch einige Zeilen gewidmet werden, da hier ein Haupteinsatzgebiet dieser Therapieart liegt. Seit den frühen 80er Jahren wurden die bereits genannten Lasergattungen zur Anwendung gebracht, außerdem der bisher nicht genannte blitzlampengepumpte gepulste Farbstofflaser. Aufgrund der erheblichen Rate von Komplikationen ergibt sich die Notwendigkeit zur Therapie von Hämangiomen bei progredientem Wachstum, der teilweisen oder vollständigen Okklusion des Auges, der Kompression des Nervus opticus, einem Exophthalmus mit Korneaexposition, Zunahme eines Astigmatismus am betroffenen Auge, bei einer Visusentwicklung abweichend von der Norm oder einer unterschiedlichen Visusentwicklung in beiden Augen (von Scheven 2002).

Der blitzlampengepumpte gepulste Farbstofflaser (FPDL) emittiert gelbes Licht der Wellenlänge 585nm. Hiermit lassen sich besonders effektiv oberflächlich gelegene Gefäße der Haut koagulieren, da die Strahlen vom Hämoglobin hervorragend absorbiert werden. Kleine, oberflächliche Läsionen (z.B. auch Kaposi-Sarkome bei AIDS-Patienten) sprechen sehr gut auf diese Therapieart an, großflächigere Hämangiome müssen häufig mehrmals behandelt werden (Rodenbach et al. 1994). Läsionen intieferen Schichten können nicht erreicht werden, da die Eindringtiefe des Lasers bei lediglich 1,2mm liegt (Ashinoff, Geronemus 1991; Landthaler et al. 1995).

3.2.2.4 Sonstige Therapiemethoden

3.2.2.4.1 Strahlentherapie

Die Strahlentherapie hat die gleichen lokalen Heilungsaussichten wie eine konventionelle chirurgische Behandlung, es bleibt allerdings mehr gesundes Gewebe erhalten als bei der Exzision. Die Indikation besteht bei primärer Inoperabilität, ist somit vor allem für Patienten mit geschwächtem Allgemeinzustand oder alten und hinfälligen Personen geeignet, und bei postoperativem mikroskopischem oder makroskopischem Resttumor (Yen et al. 2000). Eine weitere Indikation besteht bei Vorliegen eines Rezidivs und nicht anzunehmender in-sano-Resektion (Dold et al. 1993). Es besteht die Möglichkeit mittels konventioneller Röntgentherapie im

Weichstrahlbereich zur oberflächlichen Anwendung (10 – 100 kV). Eine individuelle Tiefendosisanpassung mittels schneller Elektronen (3 – 10 MeV) ist ebenfalls möglich. In der Regel sollten Einzeldosen von 2 Gy bis einer Gesamtdosis von ca. 70 Gy angestrebt werden. Die Dosis richtet sich nach Größe, Lokalisation und den umgebenden strahlenempfindlichen Strukturen (Breuninger et al. 1996). Der Grund dafür, dass die Strahlentherapie heute nur noch bei inoperablen und der Kryochirurgie unzugänglichen Tumoren empfohlen werden kann, liegt in der Strahlenschädigung vor allem der Schleimhaut. Außerdem entsteht im Bestrahlungsgebiet eine atrophische, schlecht durchblutete Narbe, die bei späteren Operationen zu schlechten Wundheilungsergebnissen führen kann. (Desjardins et al. 2003). Grundsätzlich wird aber von äußerst zufrieden stellenden funktionellen als auch ästhetischen Ergebnissen berichtet (Schlienger et al. 1996). Die Induktion strahleninduzierter Sekundärtumoren kann nicht grundsätzlich ausgeschlossen werden, ist jedoch aufgrund der langen Latenzzeit nur bei jungen Patienten von Wichtigkeit (Buschmann 1999; Solan et al. 1992; Griep et al. 1995), Rezidivraten von 2 bis 5,5 Prozent innerhalb eines Beobachtungszeitraumes von 5 Jahren, werden beschrieben (Schlienger et al. 1996; Scherer, Schietzel 1976; Reisner, Haase 2005).

3.2.2.4.2 Photodynamische Therapie

Das Prinzip der photodynamischen Lasertherapie (PDT) kann für oberflächliche Tumoren sehr geringer Schichtdicke eingesetzt werden. Ein intravenös injizierter Farbstoff (Photosensitizer) muss sich spezifisch an die Zellen des Tumorgewebes binden. Ein solcher Stoff ist zum Beispiel die topisch applizierte delta-Aminolävulinsäure (ALA). Bei Lichteinfluss zerfällt der photosensible Stoff und toxische, die Tumorzellen abtötende Zerfallsprodukte, entstehen. Die Aktivierung des Stoffes geschieht mittels roten Lichts der Wellenlänge 635 nm (Hoerauf et al. 1994; Buschmann 1999; Stell et al. 2001). Auch die Verwendung von ALA in Kombination mit Desferrioxamin (DF) wird in der Literatur beschrieben (Ninomiya 1999; Fijan, Honigsmann Ortel 1995).

3.2.2.4.3 Lokale Chemotherapie

Lokale Chemotherapien kommen vor allem als Alternativen zu anderen Verfahren in Betracht. So wird beispielsweise zur Behandlung von Keratoakanthomen bei Patienten intraläsional das Zytostatikum 5-Fluorouracil eingesetzt. Es wirkt weitgehend selektiv auf hyperproliferative Anteile epidermaler Kanzerosen und wird topisch für 4 bis 6 Wochen angewendet (Bergin et al. 1986). Problematisch stellen sich Irritationen auch auf gesunder Haut dar und es lassen sich oft entzündliche Reaktionen und Hauterosionen beobachten. Als weitere Komplikation wird oft die fehlende Compliance aufgeführt.

3.2.2.4.4 Immuntherapie

Die Immuntherapie ist bei der Behandlung von Lidneoplasien ebenfalls von Bedeutung. So werden Interferone wie das Interferon alpha 2a oder alpha 2b erfolgreich in der Therapie von Hämangiomen eingesetzt. Seine Wirkung kommt durch die antiangiogenetische Komponente zustande (Chang et al. 1997, von Scheven 2002). Zahlreiche Nebenwirkungen [Neutropenie, retinale Vaskulopathie, Fieber, Interferonantikörperbildung, erhöhte Leberenzyme und spastische Diplegie in bis zu 20 Prozent der Fälle (Barlow et al. 1998)] beschränken die Anwendung dieser Therapie.

4 Ergebnisse

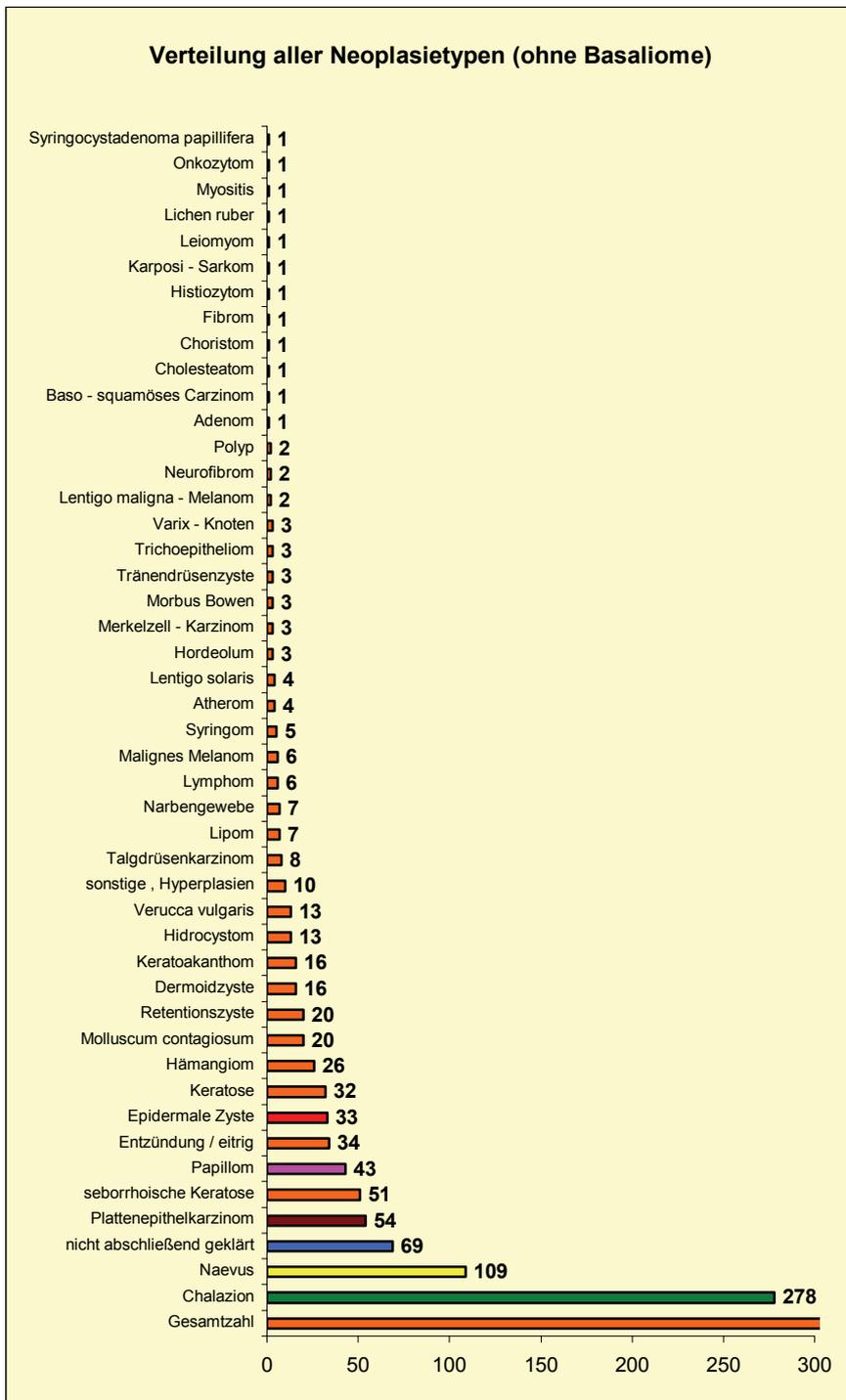


Abbildung 37: Neoplasien der Augenlider und ihr quantitatives Auftreten im untersuchten Patientengut

4.1 Epidemiologische Daten und allgemeine Ergebnisse

Im Zeitraum von 1993 bis 2003 wurden im Klinikum der Universitäts-Augenklinik Würzburg insgesamt 1508 Patienten mit der Diagnose einer Neoplasie des Augnlides behandelt.

Aus den 1508 Patienten ergaben sich 971 klinische Tumore, andersartig als ein Basaliom, und 537 Basaliome. Prozentual gesehen entfallen somit 64 Prozent auf die Neoplasie „Nichtbasaliom“ und 36 Prozent auf die Neoplasie Basaliom.

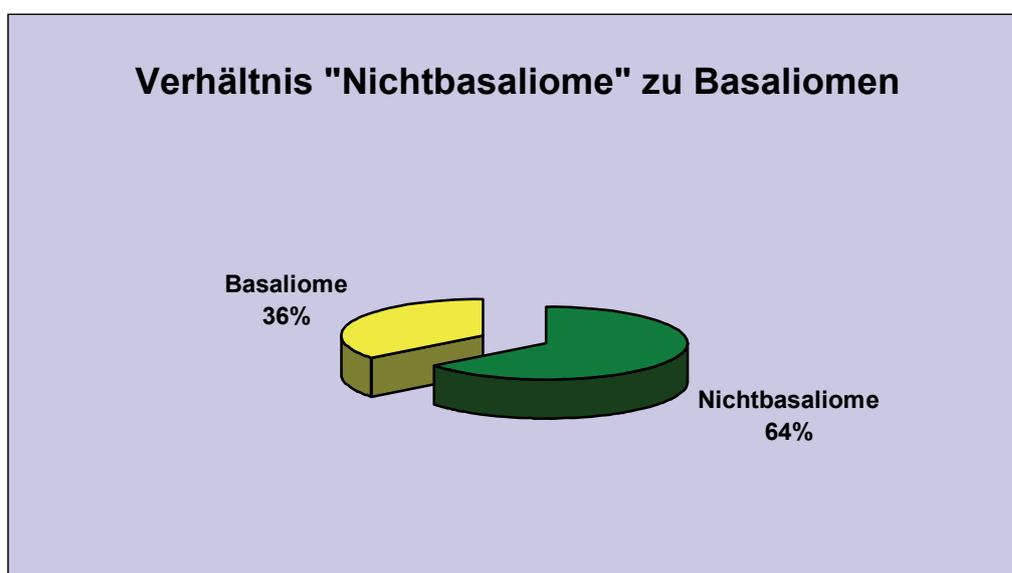


Abbildung 38: Anteil von Basaliomen und Nichtbasaliomen im Gesamtkollektiv $n=1508$

Von den 971 Patienten, bei denen sich die endgültige Diagnose einer andersartigen tumorösen Veränderung als Basaliom bestätigte, stellten sich 873 Fälle als benigne Entartung heraus, während sich die restlichen 98 Fälle als maligne (90) oder semimaligne Form (8) präsentierten.

Im Einzelnen ergaben sich bei den gutartigen Veränderungen, um hier nur die häufigsten zu nennen, 278 Fälle eines Chalazions, 109 Naevi, 72 Zysten, 51 seborrhische Keratosen, 43 Papillome, 35 Granulome, 34 Entzündungen, 32 Keratosen (sonstige) und 26 Hämangiome.

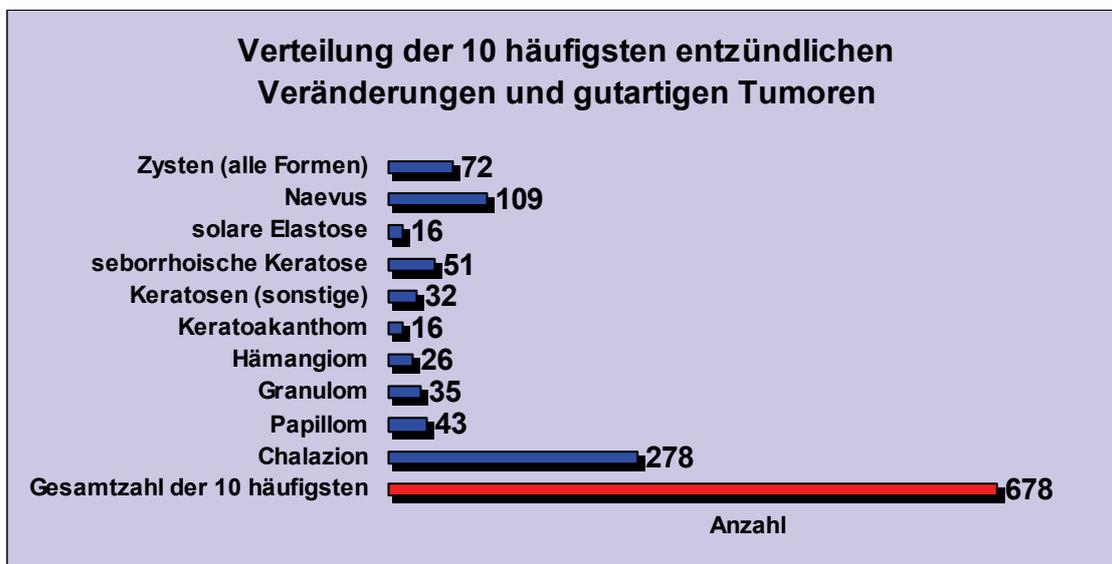


Abbildung 39: Die 10 häufigsten entzündlichen Veränderungen und gutartigen Tumoren

Bei den bösartigen Formen ragen die Plattenepithelkarzinome mit einer Zahl von 54 heraus, des Weiteren wurden 8 Talgdrüsenkarzinome, 6 Maligne Melanome, 6 Lymphome und 3 Merkelzellkarzinome gefunden.

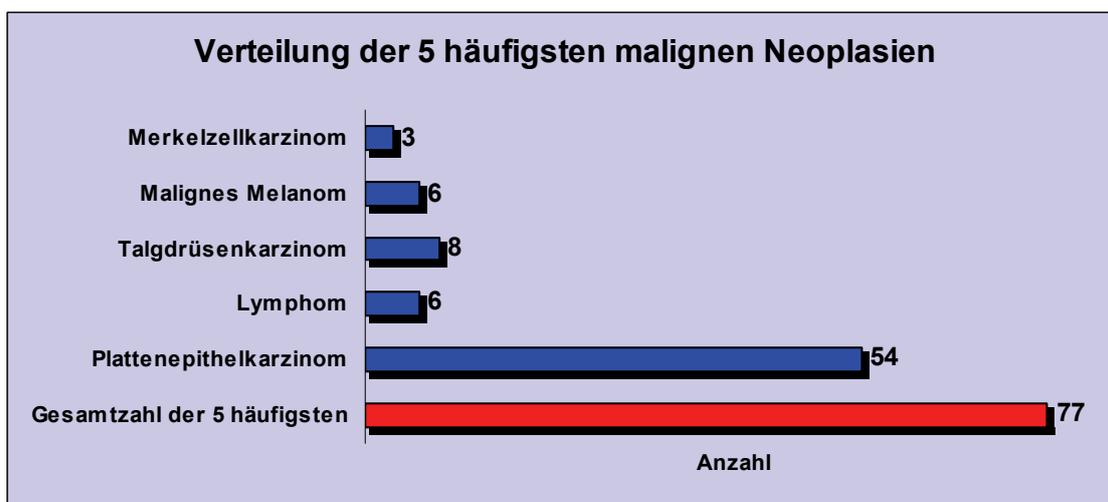


Abbildung 40: Die 5 häufigsten malignen Neoplasien

4.2 Patientenbezogene Ergebnisse

4.2.1 Geschlechtsverteilung

Die Geschlechtsverteilung der untersuchten Neoplasien ist mit 56 Prozent zu Gunsten der Frauen verschoben. Von den 971 Fällen entfallen 539, was 56 Prozent entspricht, auf weibliche Patienten und 432, was 44 Prozent entspricht, auf männliche.

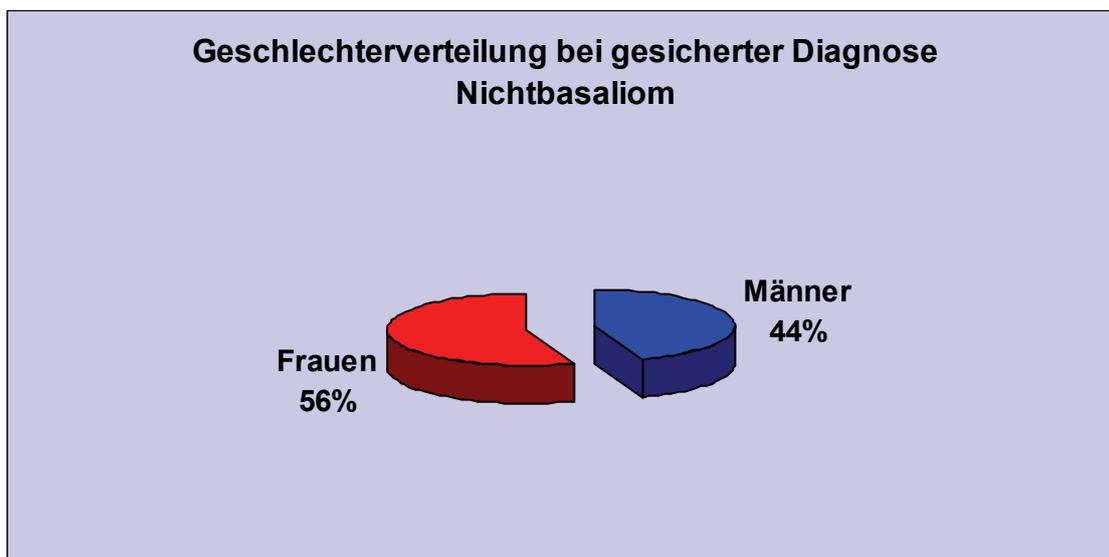


Abbildung 41: Geschlechtsspezifische Verteilung der Nichtbasaliome

n=971

Betrachtet man nun ausschließlich die gutartigen Neoplasien, so lässt sich ein vergleichbares Ergebnis feststellen:

Von den 873 als gutartig diagnostizierten Tumoren sind 478 Fälle dem weiblichen Geschlecht und 395 Fälle dem männlichen Geschlecht zuzuordnen.

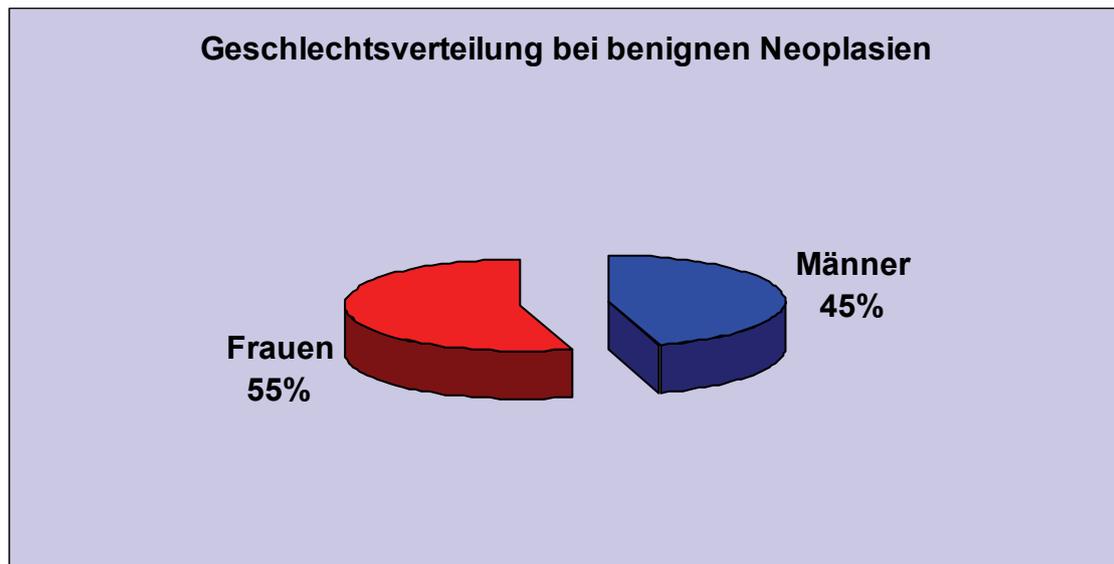


Abbildung 42: Geschlechtsspezifische Verteilung benigner Neoplasien

n=873

Bei den malignen Neoplasien lässt sich eine noch stärkere Verschiebung des Verhältnisses zu Ungunsten der Männer nachweisen:

Aus dem Patientengut mit maligner Entartung (98 Patienten) lässt sich ein Verhältnis der Geschlechtsverteilung von 62 Prozent (61 Frauen) zu 38 Prozent (37 Männer) aufzeigen.

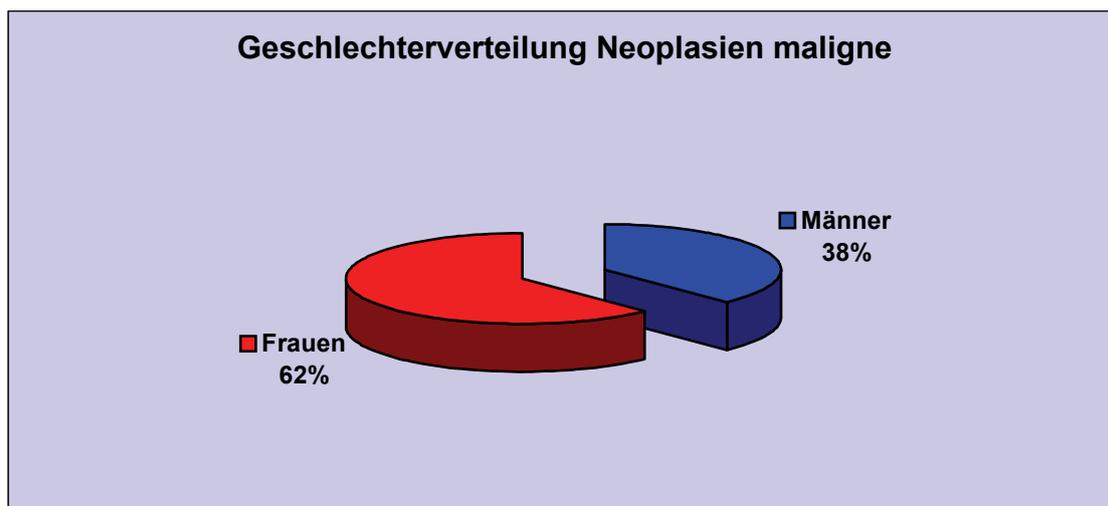


Abbildung 43: Geschlechtsspezifische Verteilung maligner Neoplasien

$n=98$

4.2.2 Altersverteilung

Im Folgenden wird das Patientenalter des Gesamtkollektivs betrachtet. Sollte in einzelnen Fällen keine Operation oder sonstige therapeutische Maßnahmen stattgefunden haben, wurde zur Datenerhebung das jeweilige Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung herangezogen. Im Patientenkollektiv ergab sich ein Durchschnittsalter von 53,2 Jahren.

Bei Frauen lag der Mittelwert bei 53,8 Jahren; Männer wurden durchschnittlich mit einem Alter von 52,4 Jahren befundet.

Aus Abbildung 9 lässt sich ein deutlicher Anstieg des Auftretens von Tumoren bis zum 70. Lebensjahr erkennen, der zwischen dem 61. und 70. Lebensjahr seinen Gipfel erreicht. Die Gruppe der 71 bis 80-jährigen weist mit 163 Neoplasien aber auch noch eine nicht unerhebliche Inzidenz auf.

Differenziert man zwischen benignen und malignen Tumoren, lässt sich beim Durchschnittsalter ein signifikanter Unterschied zeigen: Träger benigner Tumoren waren im Durchschnitt 51,2 Jahre alt, jene mit malignen Tumoren hatten ein Durchschnittsalter von 70,9 Jahren (siehe Abbildung 10 und 11).

Während die Inzidenz bei den benignen Veränderungen bis zum 7. Lebensjahrzehnt stetig ansteigt, ist bei den bösartigen Formen eine deutliche Manifestationshäufung zwischen 71. und 80. Lebensjahr zu erkennen. 35 Fälle entfallen auf diesen Zeitraum.

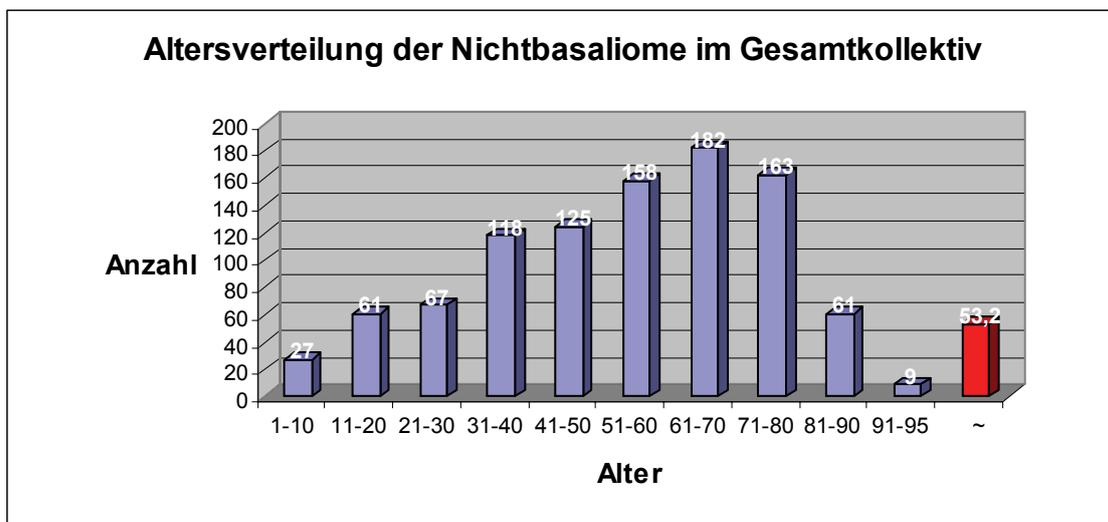


Abbildung 44: Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Operation / Diagnose

n=971

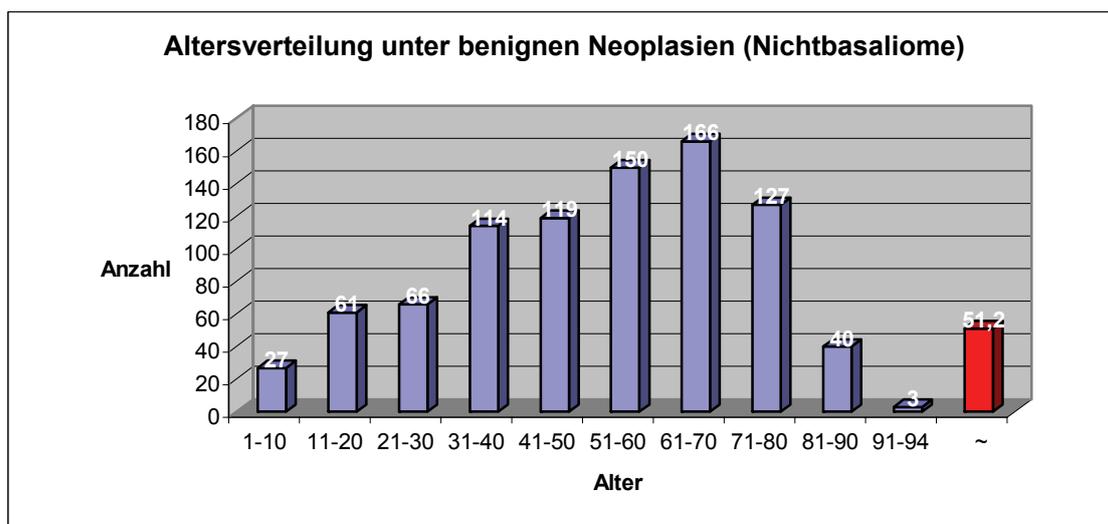


Abbildung 45: Altersverteilung bei benignen Neoplasien

n=873

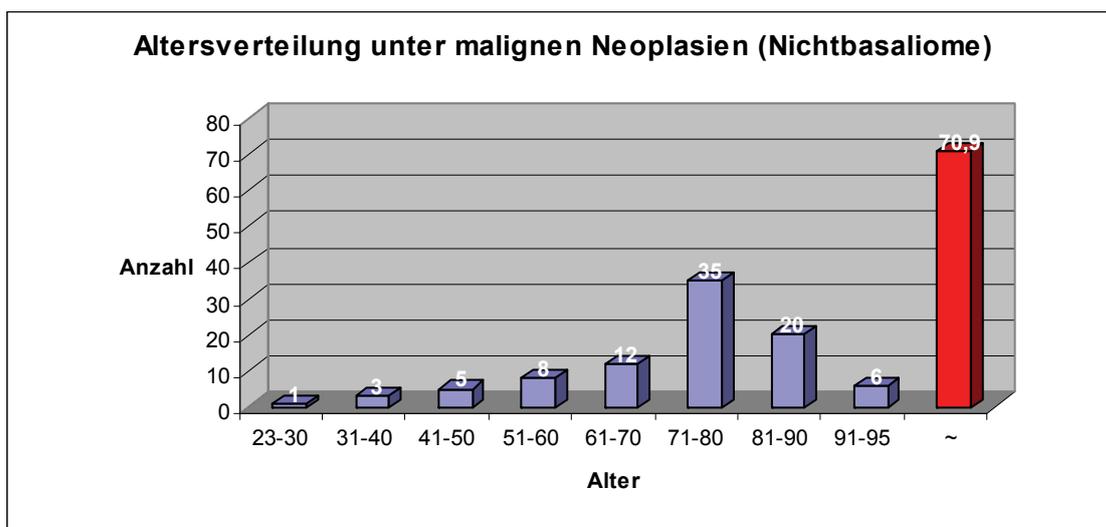


Abbildung 46: Altersverteilung bei malignen Neoplasien

n=90

4.2.3 Dauer der Beschwerden

Die Dauer der Beschwerden erfasst das Zeitintervall vom Bemerkten einer Veränderung durch den Patienten bis zur Erstuntersuchung an der Universitätsklinik für Augenkrankheiten in Würzburg.

Wie aus Abbildung 12 hervorgeht, traten bei etwa einem Drittel (36 Prozent) der Patienten innerhalb der letzten 3 Monate vor der Erstbefundung die Beschwerdesymptome auf. Die typische Begleitsymptomatik wird im weiteren Verlauf noch qualitativ und quantitativ dargestellt und diskutiert.

Gut die Hälfte der Patienten (55 Prozent) gab einen Zeitraum von einem halben Jahr seit Auffallen der ersten Beschwerden an. Im Zeitintervall vom 7. bis zum 12. Monat vor der Befundung traten bei 129 Patienten (13 Prozent) die ersten auffälligen Symptome hervor. Symptomaten, auftretend bis zu 10 Jahre vor dem ersten Arztbesuch, verteilen sich in diesem Zeitraum relativ gleichmäßig (Durchschnittlich 40 pro Jahr).

In einigen wenigen Fällen waren auch Beschwerden seit mehr als 10 Jahren bekannt und wurden bemerkt.

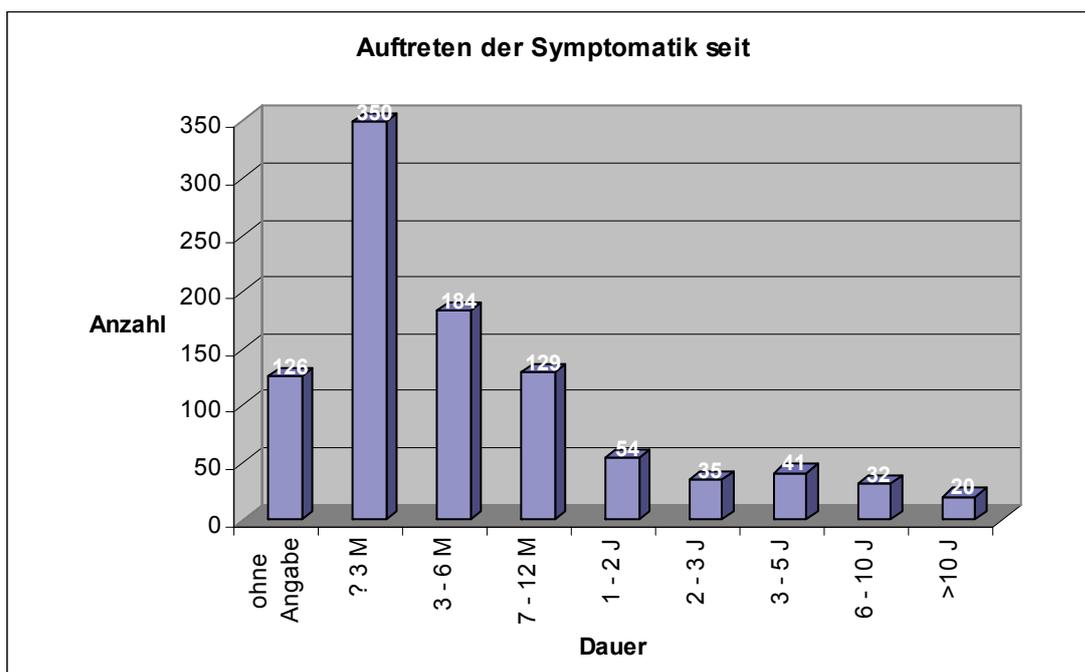


Abbildung 47: Zeitraum seit dem ersten Auftreten von Symptomen

n=971

4.3 Tumorbezogene Ergebnisse

4.3.1 Dignität

Die Verteilung der Neoplasien der Augenlider nach ihrer Dignität ergab folgende Ergebnisse:

Von insgesamt 971 Tumoren waren 873 von gutartigem Charakter. Damit stellen die benignen Formen mit 90 Prozent die Hauptmasse der diagnostizierten Nichtbasaliome dar. 90 Mal wurde ein Tumor malignen Typs beobachtet, dies entspricht einem Anteil von 9 Prozent. Als semimaligne wurden 8 Tumoren identifiziert (1 Prozent aller Fälle).

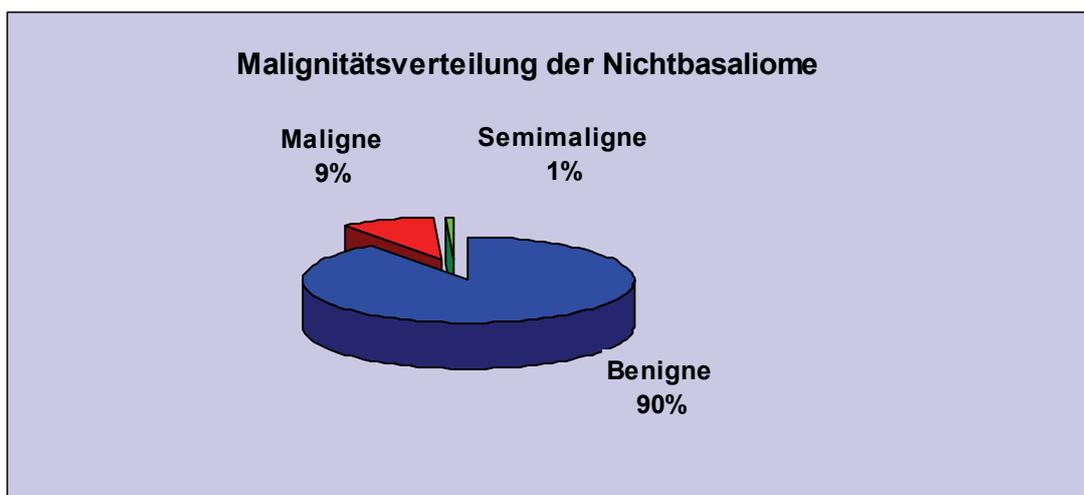


Abbildung 48: Dignität aller Neoplasien im Gesamtkollektiv

n=971

4.3.2 Lokalisation

4.3.2.1 Lokalisation nach allgemeinen Gesichtspunkten

Bei der Lokalisation der Tumoren wurde neben linkem und rechtem Auge auch zwischen Ober- und Unterlid unterschieden. Zusätzlich wurden die einzelnen Lider (Oberlid, Unterlid) in einen medialen, mittleren und lateralen Teil gegliedert, um eine möglichst exakte Tumorlokalisierung darstellen zu können.

Betrachtet man die Verteilung der Lidtumoren am Auge, so fällt diese mit 52 Prozent zu Gunsten des linken Auges aus. Die restlichen 48 Prozent nehmen mit 43 Prozent das rechte Auge und mit 5 Prozent gar beide Augen ein.



Abbildung 49: Lokalisation von Nichtbasaliomen

n=971

Die horizontale Verteilung der Lidtumoren an Ober- und Unterlid gibt eine klare Tendenz wieder:

Fast die Hälfte aller Nichtbasaliome (46 Prozent) befindet sich in der Lidmitte, gefolgt von denen des medialen Lidwinkels, die 34 Prozent des Patientengutes ausmachen. Nur 20 Prozent aller Läsionen betreffen den lateralen Lidwinkel.

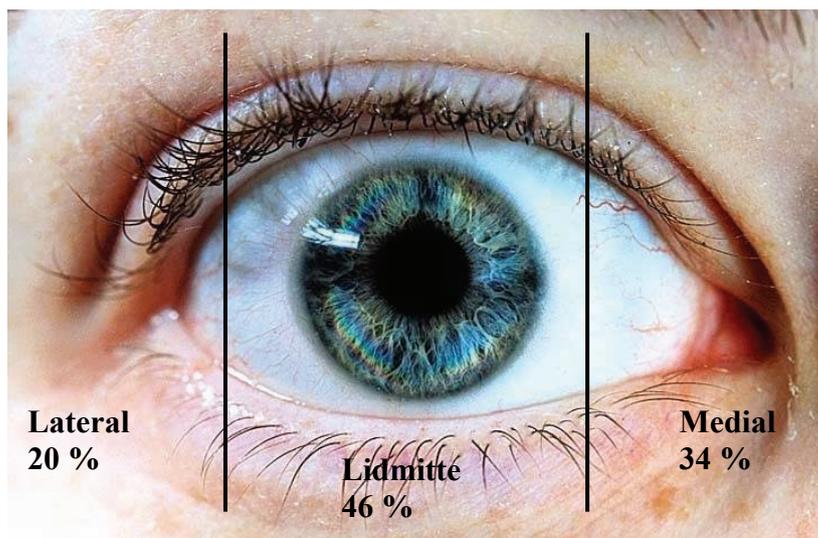


Abbildung 50: horizontale Lokalisationsverteilung

Bezüglich der Verteilung der Neoplasien am Auge ist das Unterlid mit 57 Prozent häufiger befallen als das Oberlid (43 Prozent).

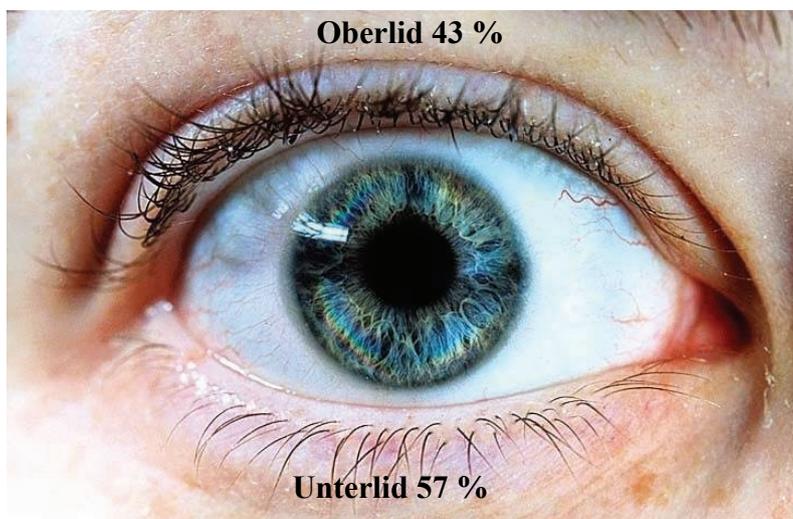


Abbildung 51: Verteilung an Ober - und Unterlid

Am Oberlid ist zu erkennen, dass eine tumoröse Läsion hier signifikant häufiger ($p=0,019$) im Bereich der Lidmitte (49 Prozent) zu finden ist. Diese Tendenz kommt, wenn auch nicht so ausgeprägt, auch am Unterlid zum Vorschein. Hier manifestieren sich 43 Prozent der Neoplasien in der Mitte des Lides. In der weiteren Verteilung der Lokalisation ist am Unterlid vornehmlich der mediale Anteil mit 39 Prozent betroffen; das laterale Unterlid ist nur in 18 Prozent der Fälle Lokalisationsort einer neoplastischen Läsion.

Die weiteren, noch nicht beschriebenen Lokalisationsstellen am Oberlid (mediales / laterales Oberlid) sind jeweils in etwa einem Viertel (27 Prozent und 24 Prozent) der Fälle vertreten.

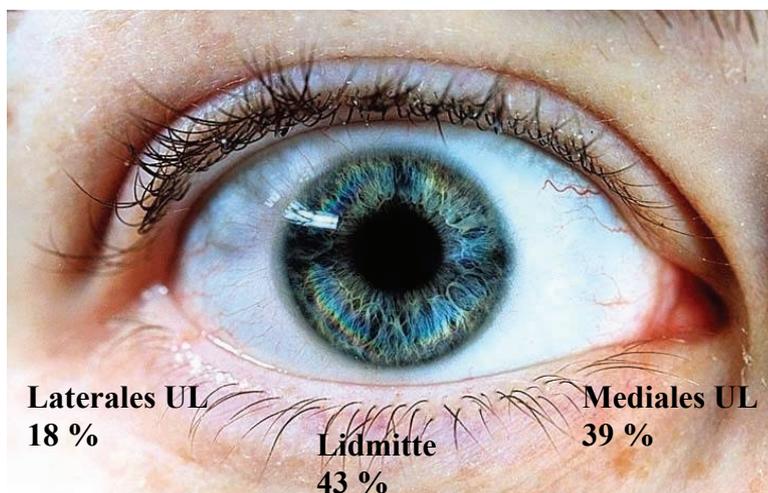


Abbildung 52: Lokalisationsverteilung am Unterlid

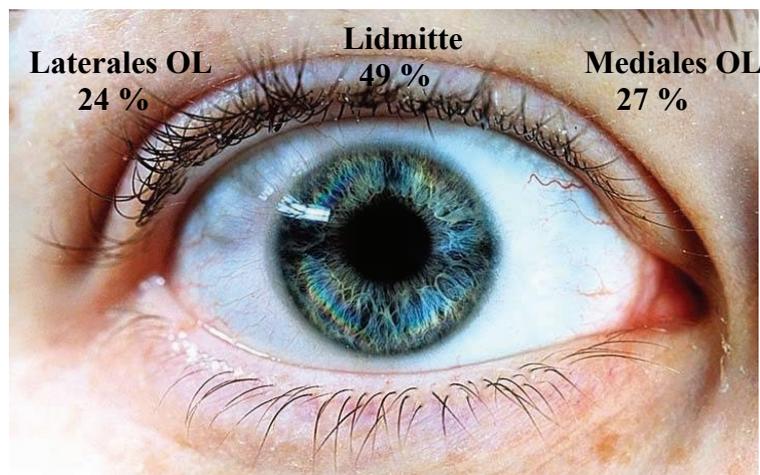


Abbildung 53: Lokalisationsverteilung am Oberlid

Die Gesamtverteilung unter Einbeziehung beider Lider und aller Lidabschnitte stellt sich wie folgt dar:

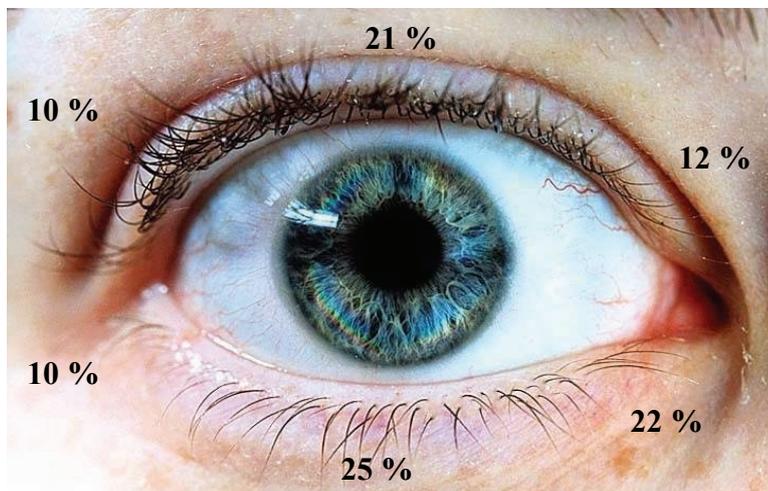


Abbildung 54: Lokalisationsverteilung unter Einbeziehung aller Lidabschnitte Ober- und Unterlid

4.3.2.2 Lokalisation nach Dignität

Betrachtet man nun die unterschiedliche Verteilung je nach Dignität des Tumors, so lässt sich erkennen, dass sich vor allem die bösartigen Neubildungen im Bereich des Unterlides (77 Prozent) befinden. Hierbei ist die Lidmitte mit 48 Prozent und die mediale Lidregion mit 40 Prozent überproportional repräsentiert. Die laterale Lidwinkelregion ist in nur 12 Prozent betroffen.

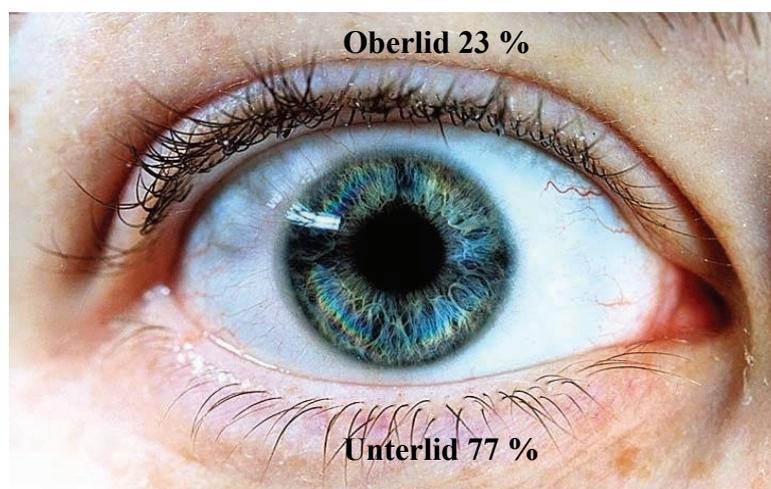


Abbildung 55: Lokalisationsverteilung maligner Neoplasien an Ober- und Unterlid

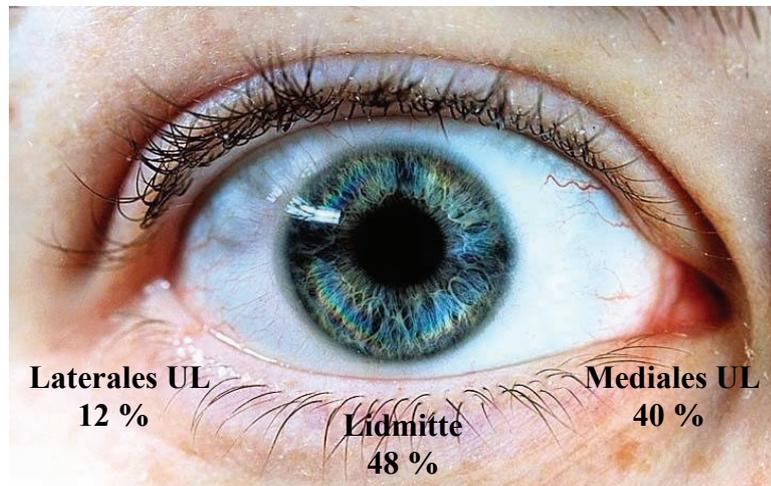


Abbildung 56: Lokalisationsverteilung maligner Neoplasien am Unterlid



Abbildung 57: Lokalisationsverteilung maligner Neoplasien am Oberlid

Bei den benignen Neoplasien ist das Verhältnis zwischen Ober- und Unterlid ausgeglichener (Verteilung Ober- zu Unterlid 45 Prozent zu 55 Prozent).

Während am Oberlid die Hälfte (49 Prozent) der auftretenden Tumoren auf die Lidmitte entfällt und medialer sowie lateraler Lidwinkel zu gleichen Teilen (27 Prozent bzw. 24 Prozent) betroffen sind, stellt sich dieser Sachverhalt am Unterlid anders dar. Hier verteilen sich die Tumorentitäten zwischen Lidmitte und medialer Lidwinkelregion etwa gleich (42 Prozent bzw. 39 Prozent). Die laterale Lidwinkelregion ist mit nur 19 Prozent unterrepräsentiert.

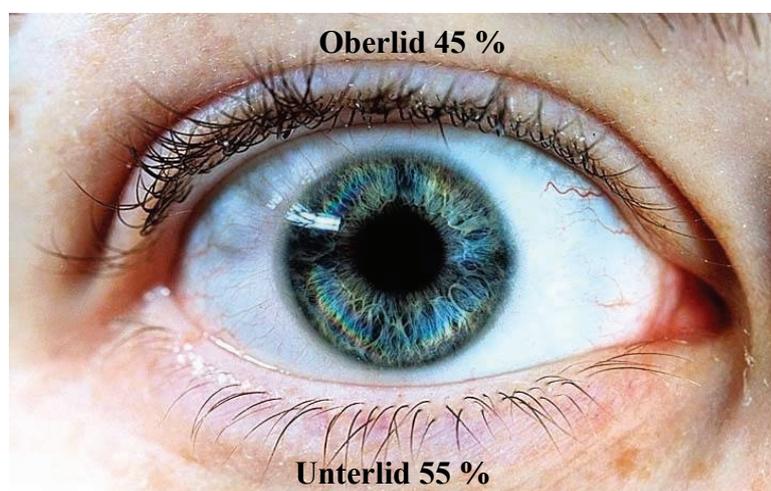


Abbildung 58: Lokalisationsverteilung benigner Neoplasien an Ober - und Unterlid



Abbildung 59: Lokalisationsverteilung benigner Neoplasien am Oberlid

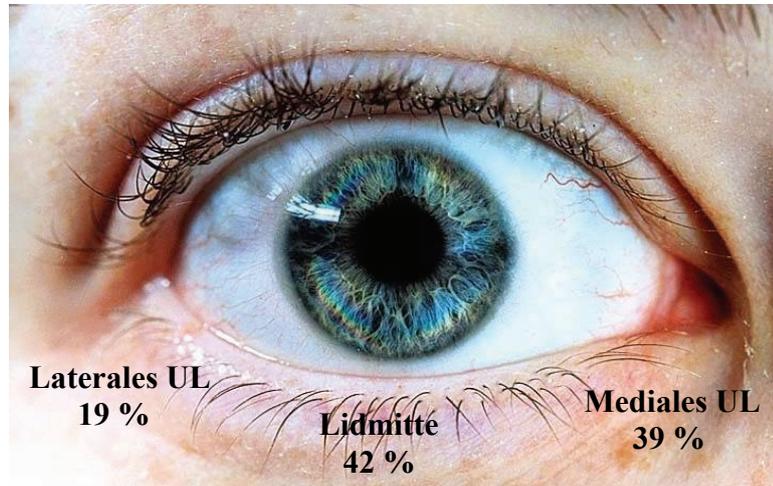


Abbildung 60: Lokalisationsverteilung benigner Neoplasien am Unterlid

4.3.3 Größe

Die Ausdehnung der Tumoren am Augenlid wurde in Millimetern in ihrer Breite, Länge und Tiefe festgehalten.

Die verwendeten Werte wurden entweder den Aufzeichnungen aus der klinischen Untersuchung oder dem histologischen Befundbericht entnommen.

Im Durchschnitt beträgt die Tumorgöße der 971 untersuchten Fälle 6,14 mm in der Länge, 4,44 mm in der Breite und 2,44 mm in der Tiefe. Der kleinste exzidierte Tumor maß 1 mm, die Längenausdehnung des Größten betrug 70 mm.

Aus Tabelle 1 lassen sich die Größenverteilungen der operierten Tumoren in ihrer Länge entnehmen.

Exzisionsgröße	Tumor	
	Anzahl	Prozentwert
0 – 5mm	637	65,60 %
6 – 20mm	311	32,03 %
> 20mm	23	2,37 %
Summe	971	100 %

Tabelle 1: Größenausdehnung (Länge)

4.3.4 Präoperative Symptomatik

Die anamnestisch vom Arzt erhobenen Symptome bei der Erstbefundung wurden in der aktenseitig vermerkten Art erhoben und stellten sich folgendermaßen dar:

Bei den benignen Neoplasien (873) gaben 449 Patienten eine Rötung an. Zusätzlich litten 261 unter einer Schwellung oder Ödem im Lidbereich. 222 Patienten berichteten über ein Zunehmen ihrer Symptomatik, während 131 von einem subjektiven Druckgefühl geplagt wurden. Von 92 Patienten wurde eine Blutung festgestellt. 85 litten unter Schmerzen, in 45 Fällen wurde ein Wimpernausfall und 3 Patienten gaben an, tränende Augen gehabt zu haben (siehe Abbildung 51).

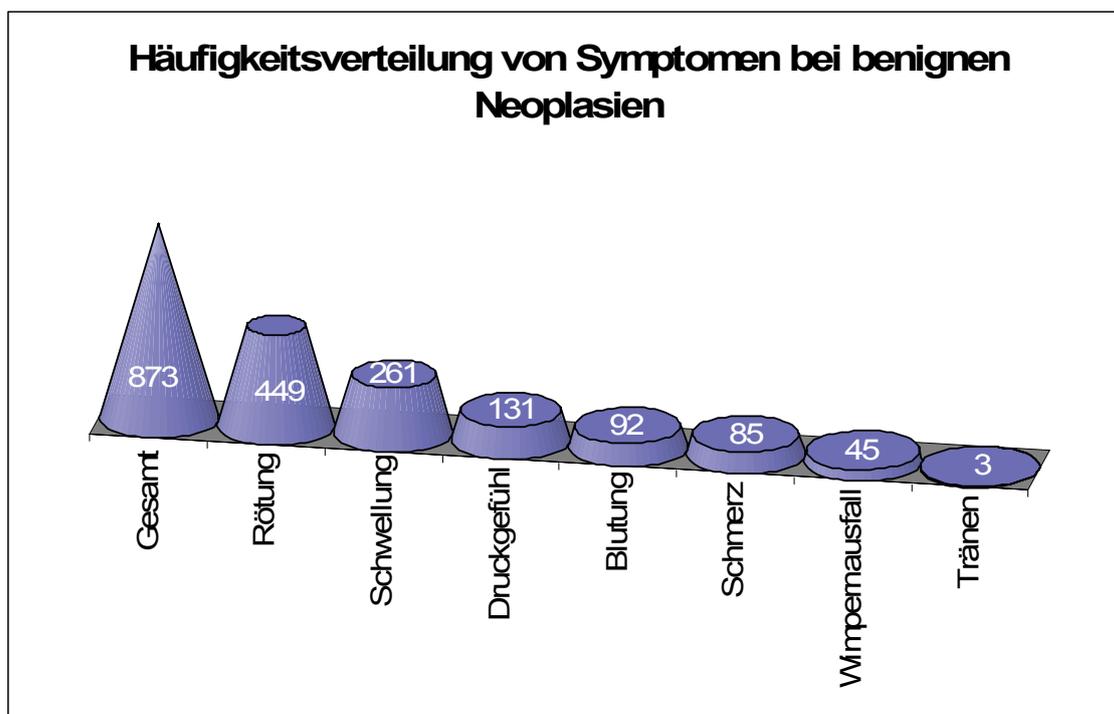


Abbildung 61: Symptomatiken bei benignen Neoplasien

Bei den malignen Neoplasien lassen sich aus Abbildung 52 folgende Symptome und ihre Häufigkeitsverteilung ablesen:

Von den insgesamt 98 Fällen wurde 72 Mal eine Rötung beobachtet, 50 Mal äußerten die Patienten eine Beschwerdezunahme, 36 bzw. 37 Mal berichteten sie von Blutung respektive Schwellung im Lidbereich. Jeweils 21 Patienten gaben Wimpernausfall oder Druckgefühl an. 19 litten unter Schmerzen im Bereich der Läsion.

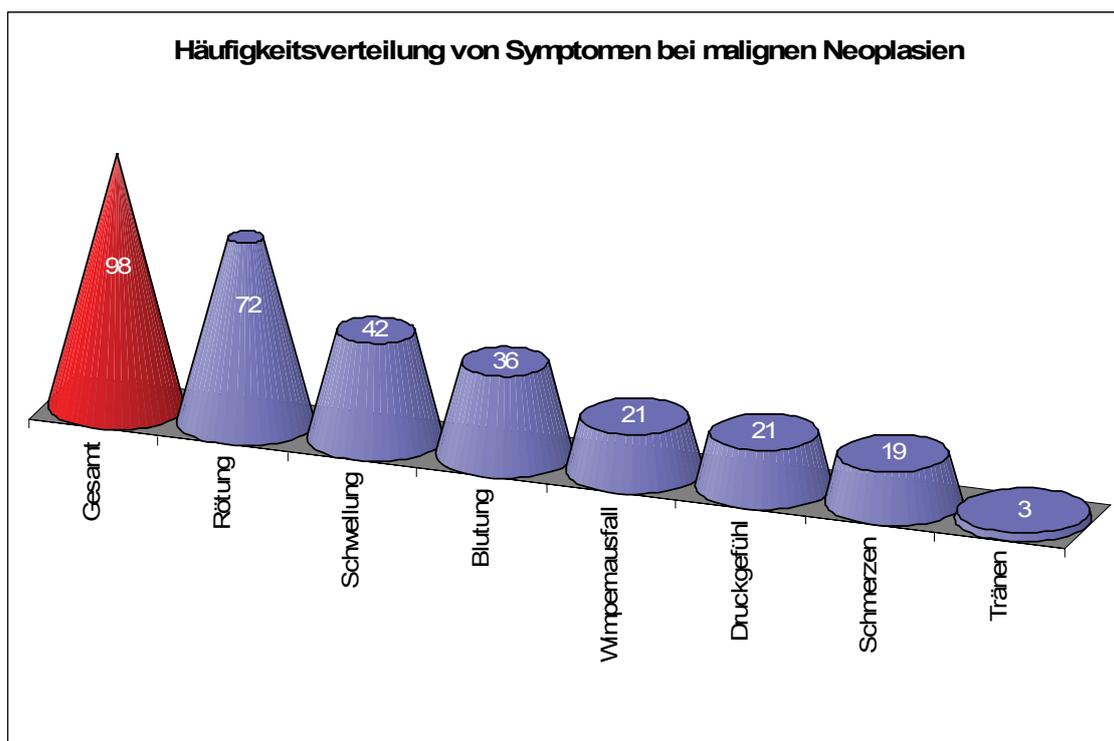


Abbildung 62: Symptomatik der malignen Neoplasien

4.3.5 Orbitabefall

Von den insgesamt 971 diagnostizierten Neoplasien wurde 18 Mal eine Mitbeteiligung der orbitalen knöchernen Strukturen festgestellt. In 11 Fällen waren hierbei Tumoren benignen Dignität beteiligt, 7 Mal war ein maligner Tumor verantwortlich für die Mitbeteiligung der Orbita. Bei einer Gesamtzahl von 32 Rezidivtumoren fand sich in lediglich einem Fall eine Mitbeteiligung der Orbita wieder.

4.4 Therapiebezogene Ergebnisse

4.4.1 Vergleich zwischen Verdachts- und endgültiger Diagnose

Bei den Diagnosen wurden folgende Zusammenhänge herausgefunden.

Insgesamt wurden in der Klinik bei den 1508 Patienten 790 Mal die Verdachtsdiagnose „andersartige Neoplasie als Basaliom“ gestellt.

539 dieser Verdachtsdiagnosen bewahrheiteten sich als zutreffende, auch histologisch bestätigte Diagnose. Die restlichen 251 Verdachtsdiagnosen ließen sich nicht bestätigen.

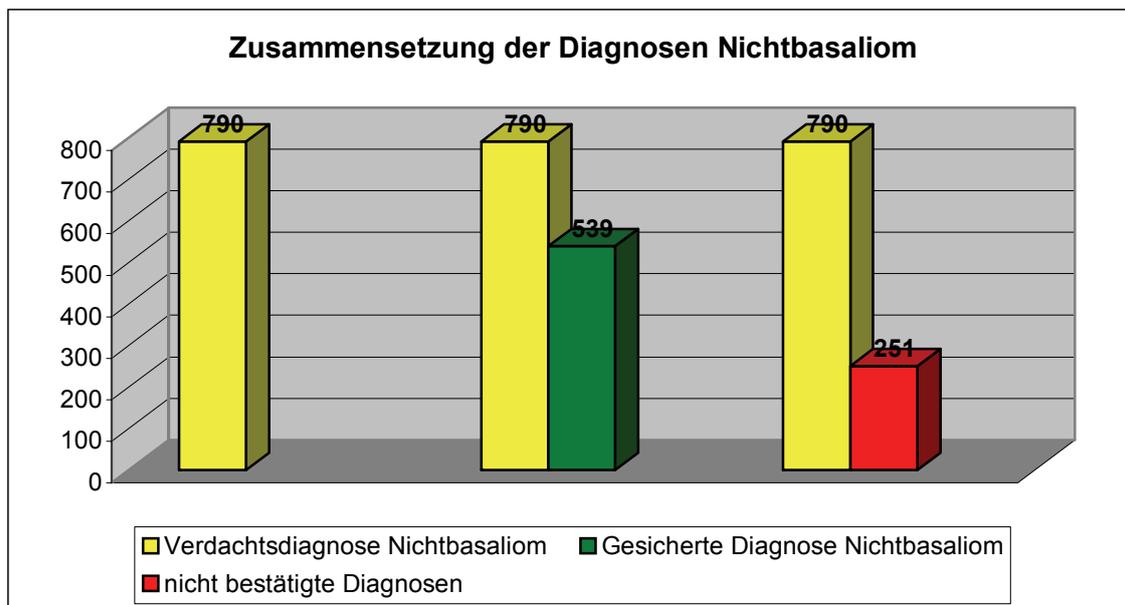


Abbildung 63: Verdachtsdiagnosen

Von den 1508 Neoplasien, welche insgesamt untersucht wurden, entfielen 971 auf die endgültige, auch histologisch abgesicherte Diagnose „Nichtbasaliom“. Hiervon wurden im Voraus 777 als Nichtbasaliom vordiagnostiziert, die restlichen 194 Patienten ergaben sich aus nicht bestätigten Verdachtsdiagnosen eines Basalioms.

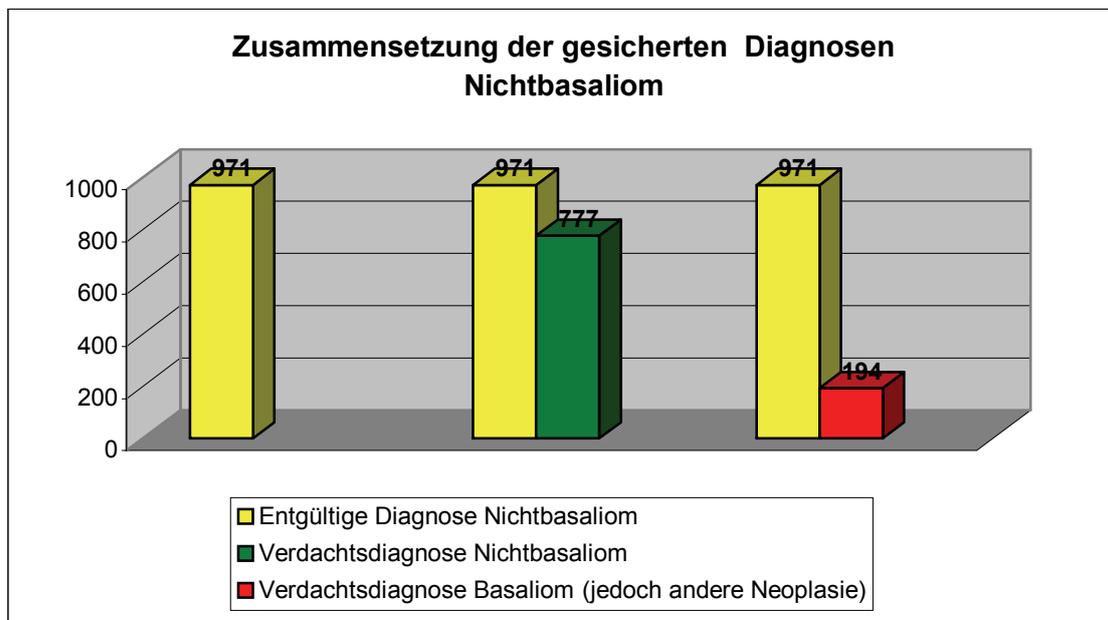


Abbildung 64: Zusammenhang zwischen Verdachtsdiagnose und endgültiger Diagnose

4.4.2 Behandlungsumfang

Im Fall von 883 Tumoren wurden die Patienten vom Augenarzt mit einer Verdachtsdiagnose oder Vordiagnose an die UAK Würzburg überwiesen. Hier wurde dann die Therapie vorgenommen.

Bei 86 Patienten wurde die Primärdiagnose hier gestellt, therapeutische Maßnahmen wurden dann ebenfalls hier durchgeführt.

Bei lediglich einem Patienten fand eine Untersuchung statt, ohne dass operative Eingriffe folgten. Ein weiterer Patient wurde zunächst auswärts therapiert, befand sich jedoch im Folgenden zur weitergehenden Therapie in der Universitätsklinik.

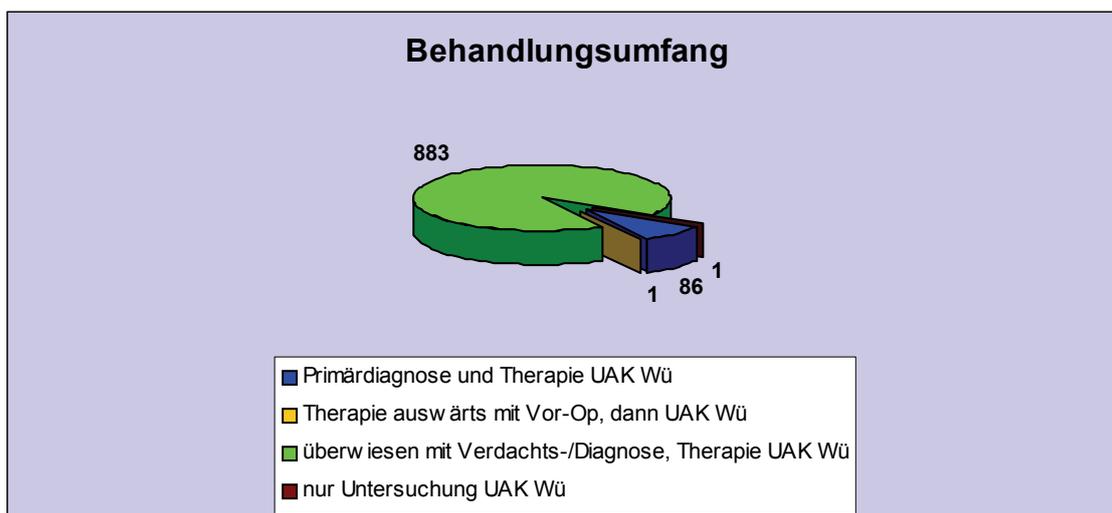


Abbildung 65: Behandlungsumfang

n=971

4.4.3 Therapeutische Maßnahmen

Die im Verlauf der jeweiligen Therapie erfolgten Eingriffe wurden festgehalten und einzeln dokumentiert. Dabei finden sich 3 Gruppen von Patienten, bei denen entweder ein, zwei oder drei Eingriffe vorgenommen wurden.

Betrachtet man nun die Fraktion der benignen Tumoren, so fällt auf, dass der größte Teil, nämlich 806 Patienten, lediglich durch einen therapeutischen Eingriff therapiert wurde. Dies trifft somit auf 92,3 Prozent zu. Bei 60 Patienten genügten zwei Eingriffe, um das therapeutische Ziel zu erreichen (das entspricht 6,8 Prozent). In 0,8 Prozent (7

Patienten) waren drei oder mehr Eingriffe von Nöten, das therapeutische Ziel umzusetzen.

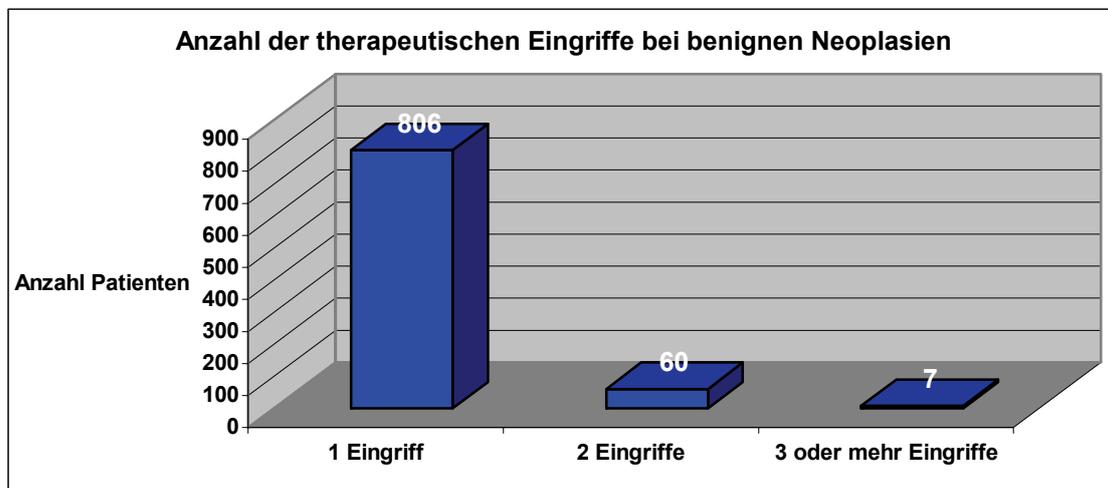


Abbildung 66: Anzahl der therapeutischen Eingriffe

Bei den malignen Tumorformen war bei 43 von 98 Patienten (43,9 Prozent) nur eine therapeutische Maßnahme notwendig, um das Ziel der Tumorfreiheit zu garantieren. In 31 Fällen (31,6 Prozent) wurde zweimal therapeutisch interveniert. Bei immerhin noch 24,5 Prozent aller malignen Tumoren waren drei oder mehr Eingriffe nötig.

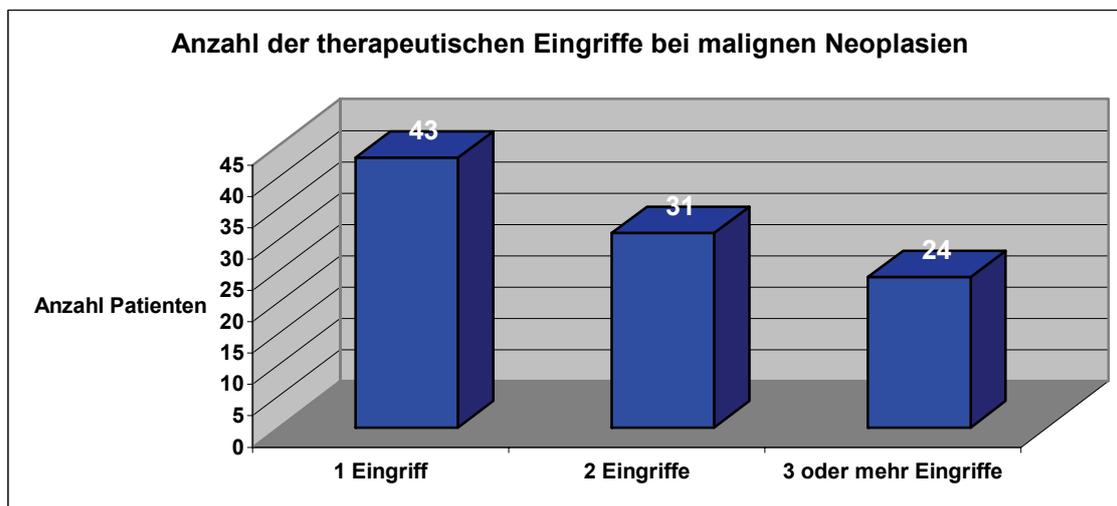


Abbildung 67: Anzahl der therapeutischen Eingriffe bei malignen Neoplasien

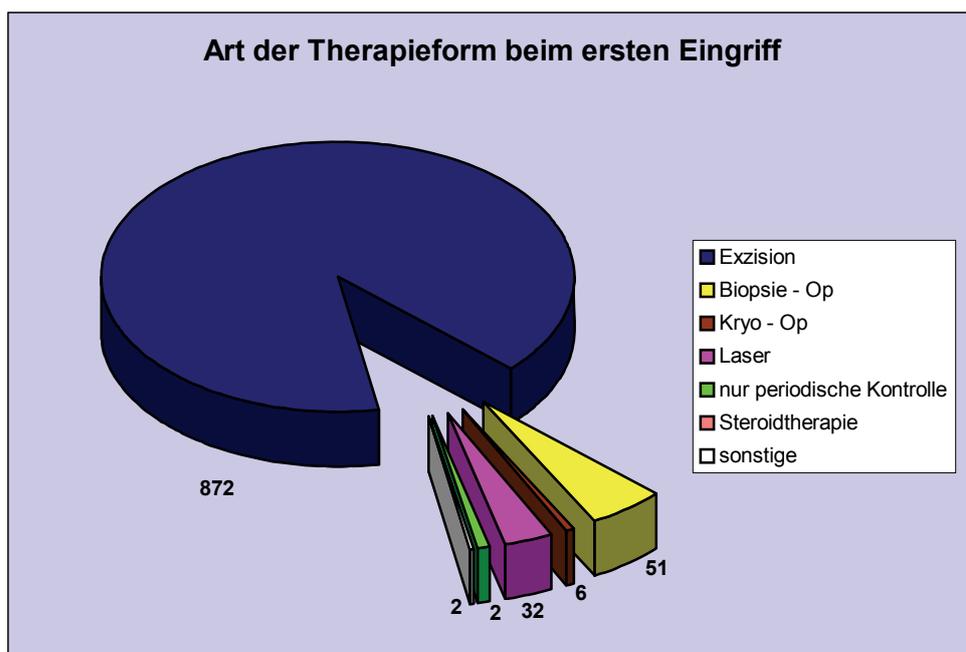
n=98

Die Art der gewählten Therapiemethode hängt stark von der zu behandelnden Neoplasie ab. Der Exzision wurde 872 Mal der Vorrang gegeben, damit ist sie mit 89,8 Prozent die bevorzugte Therapiemethode.

Bei 51 Ersteingriffen wurde zunächst eine Biopsieoperation durchgeführt, um die im vornherein gestellten Verdachtsdiagnosen histologisch absichern zu können.

In 32 Fällen wurde als erste Therapiemaßnahme eine Operation per Laser, je nach Tumorvariante und Indikation, vorgenommen, die Operation mittels Kryotechnik war sechs Mal Mittel der Wahl. In ebenfalls sechs Fällen wurde festgelegt, dass die Patienten sich lediglich einer regelmäßigen Kontrolle zu unterziehen hätten. Die restlichen 4 Therapiemaßnahmen verteilen sich gleichmäßig auf Eingriffe wie Chemotherapie, Steroidtherapie und Bestrahlung des Patienten.

Wenn man sich die Therapiemaßnahmen von benignen Tumoren einerseits und malignen Formen andererseits anschaut erkennt man Verschiebungen in der Anzahl der jeweils zur Anwendung gekommenen Verfahren (siehe Abbildung 59, 60).



68: Art der Therapie beim ersten Eingriff (alle Neoplasien)

Abbildung

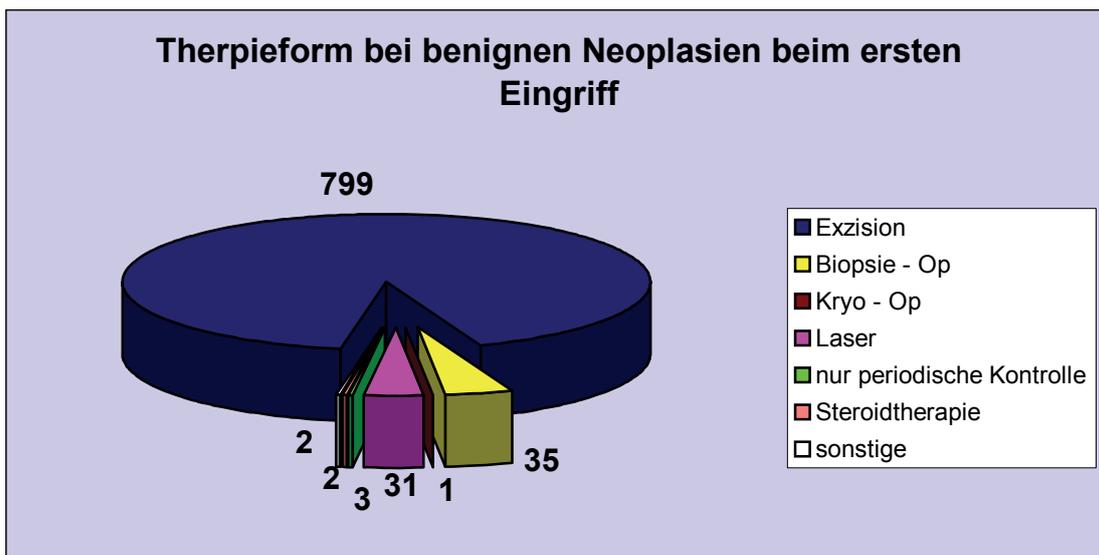


Abbildung 69: Art der Therapie beim ersten Eingriff (benigne Neoplasien)

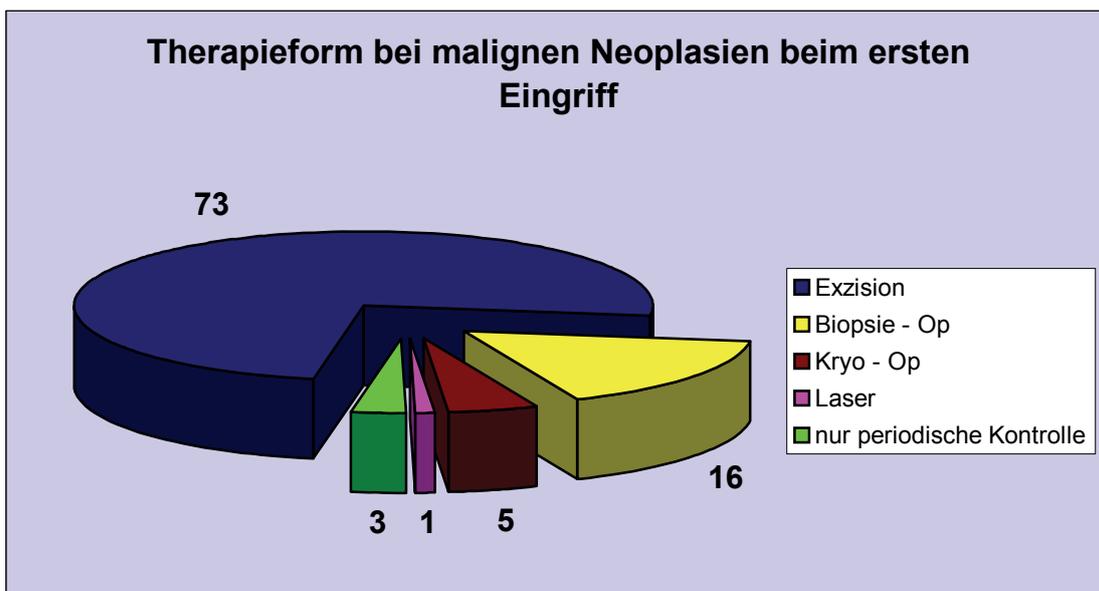


Abbildung 70: Art der Therapie bei malignen Neoplasien beim ersten Eingriff

4.4.4 Chirurgische Operations-Techniken

Zum Verschluss von Defekten, welche bei der Tumorentfernung entstanden, kam eine Reihe von Deckungstechniken, die eingehend in Kapitel 3 beschrieben wurden, in Frage.

Benigne Tumoren (873) wurden hauptsächlich durch einen Direktverschluss gedeckt (773 / 88,6 Prozent). Bei 71 gutartigen Neoplasien des Lides fand keine Exzision statt, der Tumor wurde also durch ein andersartiges Verfahren (Kryotherapie o.ä.) therapiert.

16 Defektdeckungen wurden mittels freien Transplantates versorgt (1,8 Prozent).

Rotationsplastiken wurden 6 Mal zur Tumordeckung nach Exzision verwendet (3 Rotationslappen, 2 Tenzelbogen und 1 Wangenrotationsplastik). Eine Verschiebeplastik kam siebenmal zur Anwendung.

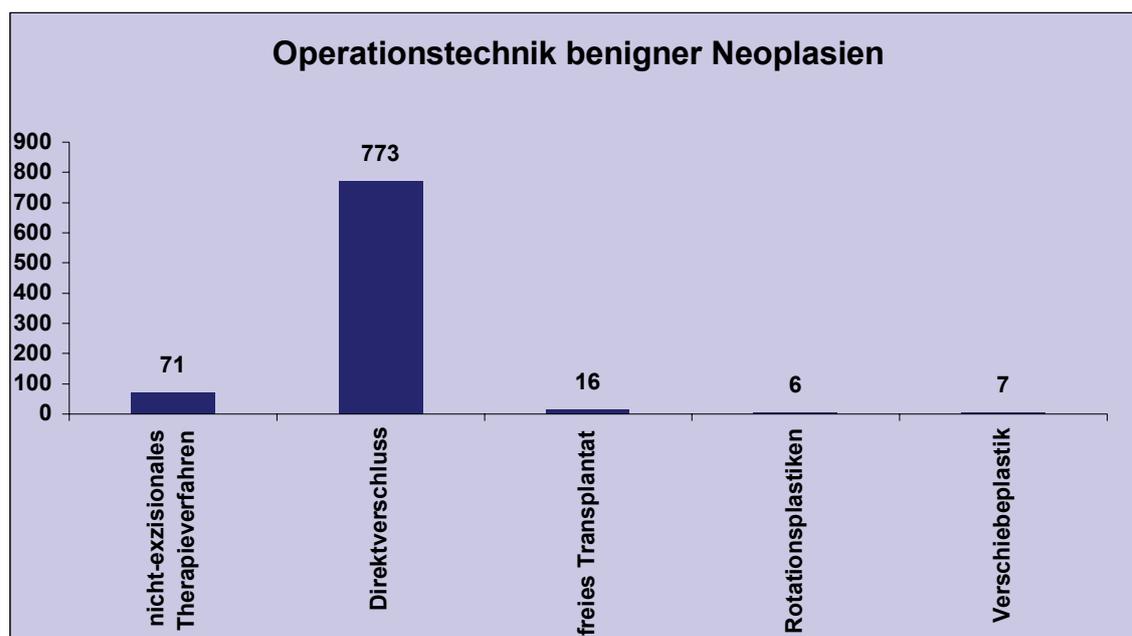


Abbildung 71: Defektdeckung und Verschlussarten bei benignen Neoplasien

n=873

Zur Versorgung von bei der operativen Entfernung von malignen Tumoren entstandenen Läsionen kamen weitere der bereits genannten Verschlussstechniken (Kapitel 4) zum Einsatz.

So kamen hier fünf Transpositionplastiken (ein Glabellalappen, vier Stirnlappen) und elf Rotationsplastiken (zwei Tenzelbogen, acht Rotationsplastiken, eine Mustardéplastik) zur Anwendung. In 13 Fällen wurde das freie Transplantat zum

Verschluss des Defektes gewählt (13,3 Prozent), 44 Operationswunden (44,9 Prozent) wurden direkt verschlossen. In 18 Fällen des Vorliegens eines malignen Tumors wurde überhaupt kein chirurgisches Verfahren, sondern eine andere Therapiemethode, gewählt (in 18,4 Prozent keine Exzision).

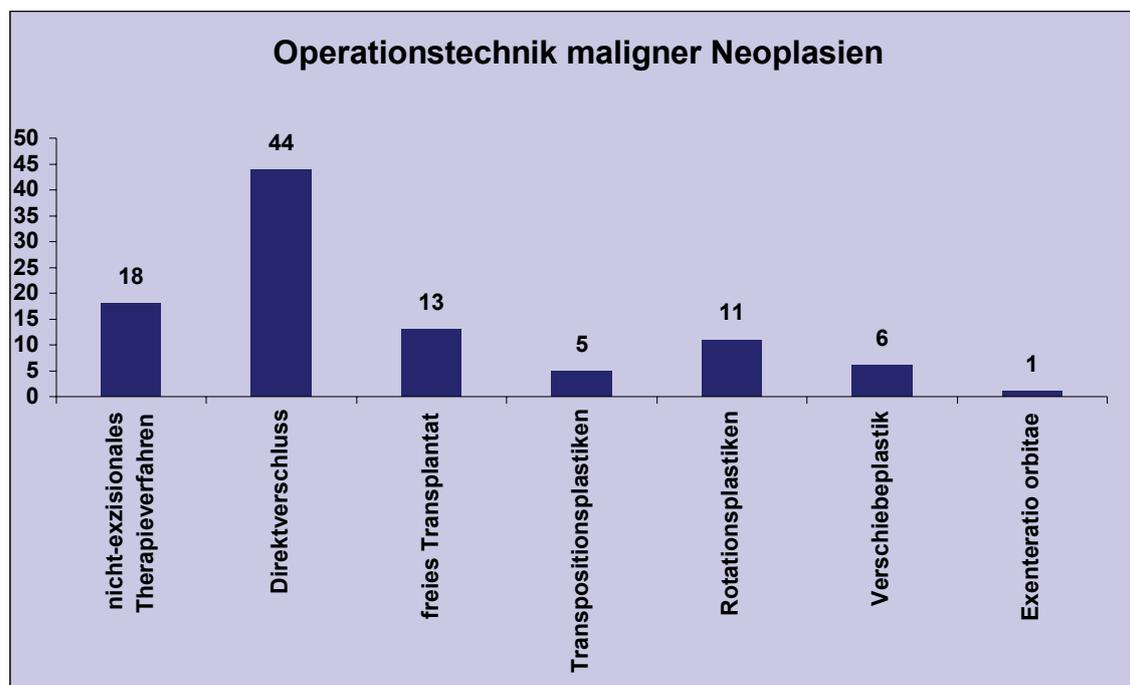


Abbildung 72: Verschlussarten und Defektdeckung bei malignen Neoplasien

$n=98$

4.4.5 Histologische Bewertung der Exzidate

Nach erfolgter chirurgischer Exzision der Lidtumoren wurden die Exzidate an das pathologische Institut der Universität Würzburg oder in das histologische Labor der Klinik und Poliklinik für Augenkrankheiten der Universität Würzburg übersandt und dort histologisch aufgearbeitet.

Die dort festgestellte Tumorausdehnung und Abgrenzung zum übrigen Exzidat bilden die Grundlage für die histologische Bewertung des Exzidates und das Erreichen des Therapieziels „Tumorfreiheit“. Entscheidend für Erhebung der Daten war lediglich der letzte vorliegende histologische Befundbericht, das heißt die histologische Bewertung nach der zuletzt vorgenommenen Therapiemaßnahme.

Dabei stellten sich 98 Prozent der im Exzidat enthaltenen Tumoren als vollständig im Gesunden entfernt dar.

Ein Prozent der Tumoren wurde nicht im Gesunden Gewebe entfernt, die Ränder des Exzidates waren also nicht lückenlos in gesundem Gewebe eingebettet.

Bei einem weiteren Prozent der aufgearbeiteten Schnitte reichten die Tumorgrenzen bis an die Schnittländer des eingesandten Exzidates heran und wiesen den geforderten Sicherheitsabstand nicht auf.



Abbildung 73: Ergebnis der histologischen Randbefundung bei Entlassung

n=971

Bei der Betrachtung der benignen Läsionen ist ein ähnliches Ergebnis zu sehen:

99 Prozent der histologischen Schnitte wiesen Tumorgrenzen im Gesunden, mit Einhalten der geforderten Sicherheitsabstände, auf. Bei lediglich einem Prozent der histologischen Präparate reichten die Ausläufer des Tumors bis in Bereiche der Schnittränder hinein. In vier Fällen (0,46 Prozent) wurden laut letzten histologischen Berichts nicht alle Tumoranteile entfernt.

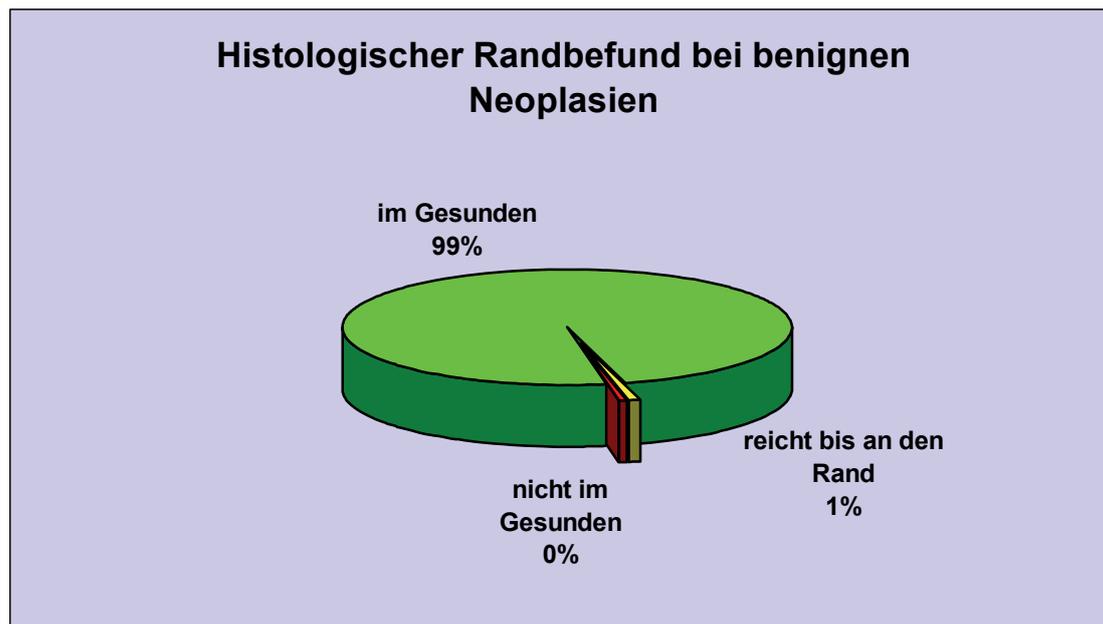


Abbildung 74: Ergebnis der histologischen Randbefundung (benigne Neoplasien)

n=873

Die Ergebnisse der histologischen Untersuchung der malignen Tumorpräparate ergeben ein leicht variierendes Bild:

Bei einem Anteil von 90 Prozent der Tumoren lagen die Tumorgrenzen innerhalb der Schnittränder, die geforderten Sicherheitsabstände wurden eingehalten. In 6 Prozent der Fälle reichten die Tumorausläufer bis in die Exzidatränder, ausreichende Sicherheitsabstände konnten nicht in allen Teilen des Tumorpräparates gewährleistet werden.

- a) Tumorexzidate (4 Prozent) ergaben einen negativen Befund hinsichtlich des Ausmaßes der Tumorexzision: der exzidierte Tumor war nicht rundherum in gesundem Gewebe eingebettet, die geforderten Sicherheitsabstände waren nicht gewahrt.

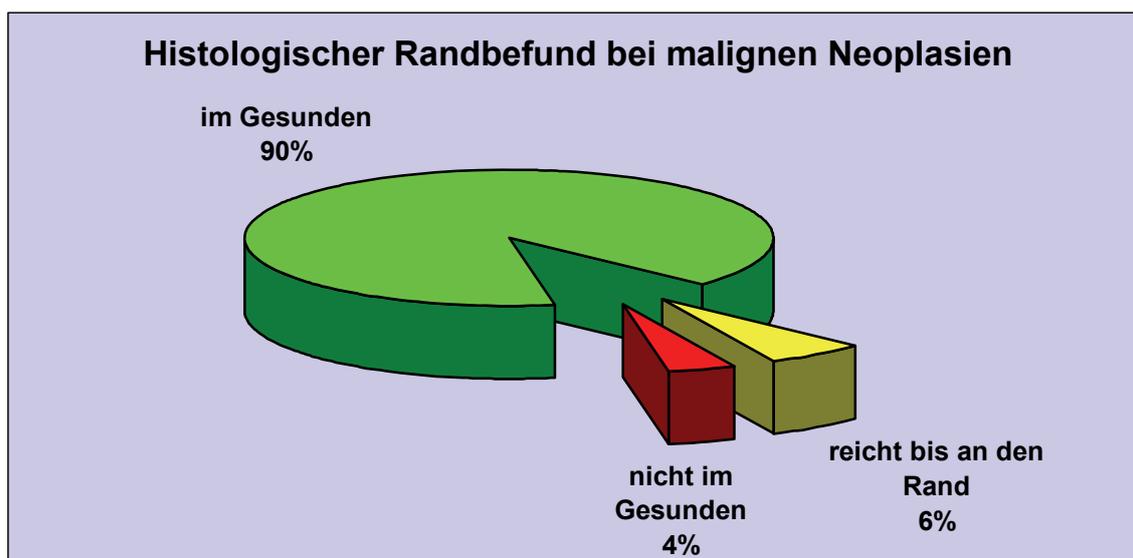


Abbildung 75: Ergebnis der histologischen Randbefundung (maligne Neoplasien)

n=98

4.4.6 Therapieergebnisse

4.4.6.1 Ergebnisse hinsichtlich der Tumorfreiheit

Bei der Beurteilung der therapeutischen Ergebnisse wurde der Zustand der Patienten nach Abschluss der ersten Therapiemaßnahme beurteilt. Klinisches sowie histologisches Kriterium dabei war das Erreichen des Therapieziels, also der völligen Tumorfreiheit.

Während bei den benignen Tumoren des Augnlides in 96 Prozent der Fälle (837 von 873) nach einmaligem operativen Vorgehen Tumorfreiheit gegeben war, konnte dies bei den malignen Tumoren in 60 Prozent der Fälle nach der ersten Operation gewährleistet werden (59 von 98).

Bei den benignen Tumoren war nach 2 Prozent aller Erstoperationen ein zweiter Eingriff notwendig (in 19 von 873 Fällen). Dagegen sind bei den malignen Neoplasien die notwendigen Re-Operationen deutlich häufiger: In 27 von 98 Fällen war hier das Ergebnis nach erfolgter Primärtherapie nicht befriedigend und eine Re-Operation von Nöten.

Die in der Gruppe der unter „unveränderte Therapieergebnisse“ erfassten Daten (2 Prozent bei benignen Neoplasien, 12 Prozent bei den malignen Neoplasien) beziehen sich auf Biopsie-Operationen, da hier eine vollständige Tumorexzision zumeist nicht erfolgte und somit die klinische sowie histologische Tumorfreiheit nicht gegeben war. Auch alle Patienten, welche lediglich periodisch hinsichtlich ihres Tumors untersucht wurden, fallen hierunter. Bei den benignen Neoplasien machten das 2 Prozent des Patientengutes aus, wohingegen bei den malignen Neoplasien 12 Prozent unter dieses Kriterium fallen.

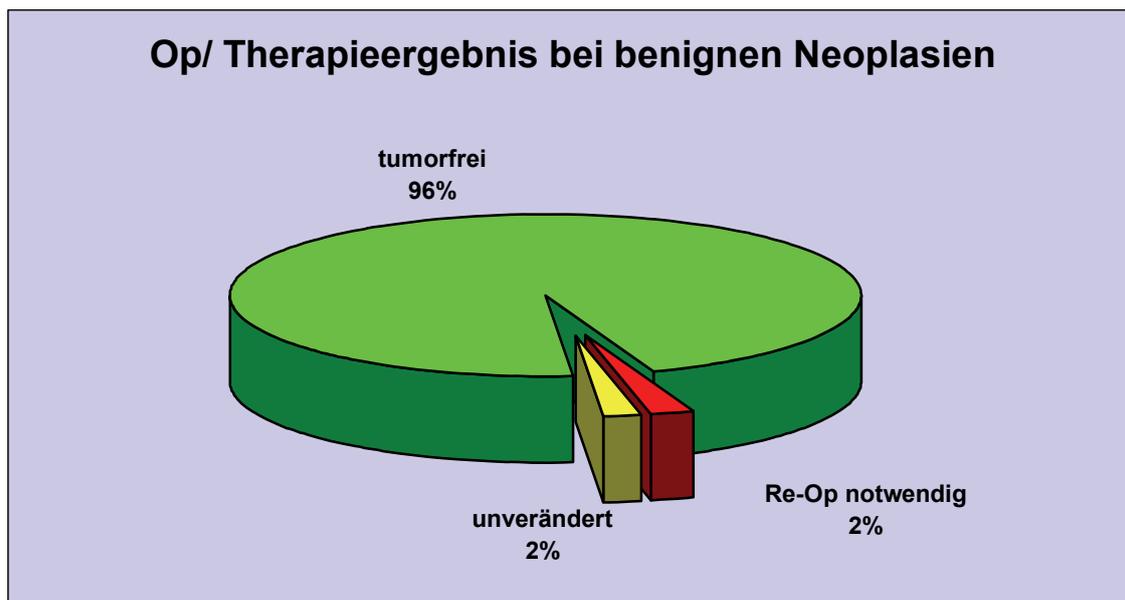


Abbildung 76: Therapieergebnis nach dem ersten therapeutischen Eingriff
(benigne Neoplasien)

n=873

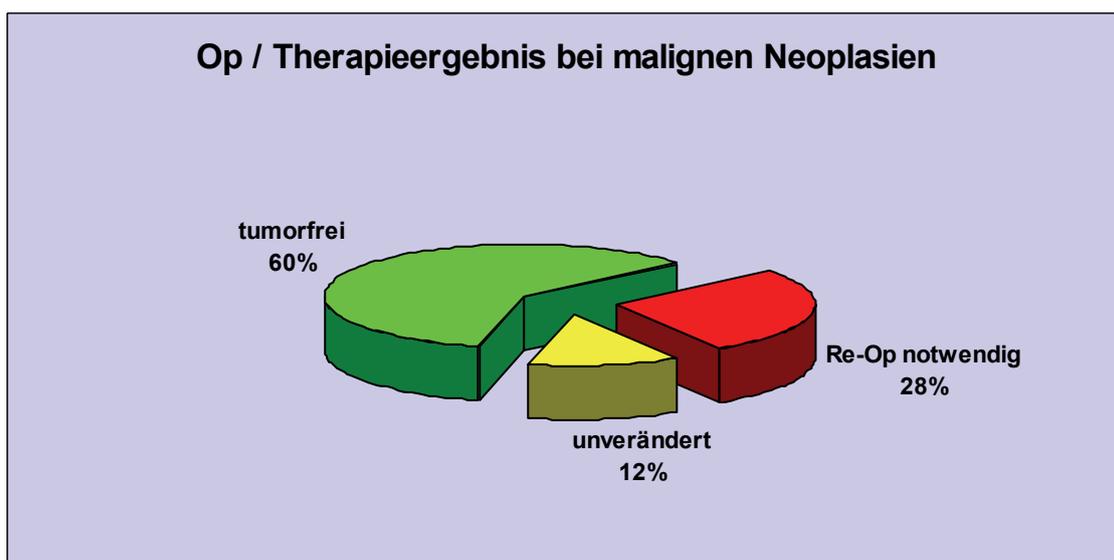


Abbildung 77: Therapieergebnis nach dem ersten therapeutischen Eingriff
(maligne Neoplasien); „unverändert“ bezeichnet Biopsie-Operationen

n=98

4.4.6.2 Ergebnisse hinsichtlich kosmetischer und funktioneller Gesichtspunkte

Bei der Entlassung der Patienten wurden bei 98 Prozent der Patienten (943 Mal) den Entlassungsberichten zufolge gute Therapieergebnisse erzielt. 14 Patienten (~1 Prozent) konnten mit einem befriedigenden Therapieergebnis entlassen werden. 6 Patienten verließen die Klinik mit einem unbefriedigendem Ergebnis.

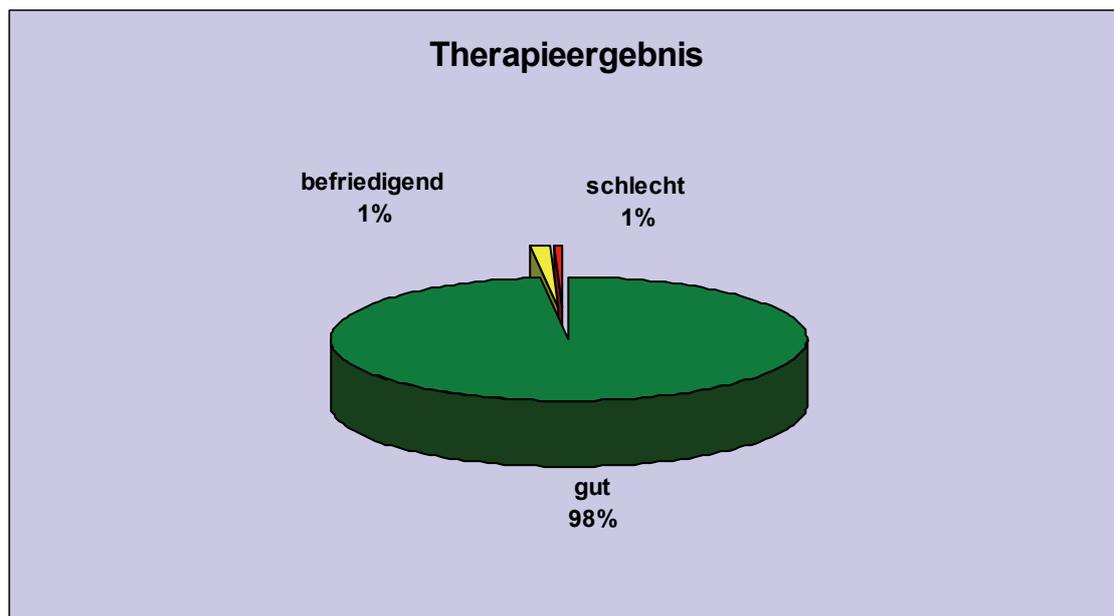


Abbildung 78: Therapieergebnis hinsichtlich Kosmetik und Funktion

$n=965$

5 Diskussion

Im Zeitraum von 1993 bis 2003 wurden Augenklinik Würzburg insgesamt 1508 Patienten mit der Diagnose eines Augenlidtumors behandelt.

Von den 1508 Patienten stellten sich 971 „Tumoren“ als Nichtbasaliome und 537 als Basaliome dar. Damit entfällt ein Anteil von 64 Prozent der endgültigen Diagnosen auf die Neoplasien „Nichtbasaliom“ und 36 Prozent auf die Neoplasie Basaliom.

Das Basaliom stellt damit die häufigste Neoplasie des Augenlides dar (Rohrbach 1998; Muhammad 2000) und spielt als maligne Entartung eine wichtige Rolle in der onkologischen Vorsorge. Anderen bösartigen Tumoren, wie dem Plattenepithelkarzinom oder dem Talgdrüsenkarzinom kommt am Lid eher eine untergeordnete, aber nicht vernachlässigbare, Rolle zu. Bei der Untersuchung von 1398 Lidläsionen und solchen der periokulären Region stellten Talan-Hranilovic et al. 1996 ein ähnliches Verteilungsmuster fest: 27 Prozent der von ihnen untersuchten Tumoren waren Basaliomen zuzuordnen.

In der vorliegenden Studie ließen sich 873 der 971 diagnostizierten „Nichtbasaliome“ dem gutartigen Typ zuordnen; dies entspricht 89,9 Prozent. Die restlichen 10,1 Prozent entfielen auf maligne und semimaligne Neoplasien der Lidregion.

Ni führte 1996 in China eine vergleichbare Studie zur histopathologischen Untersuchung und Klassifikation von 3510 Lidtumoren durch, allerdings wurden alle entzündlichen Läsionen aus der Untersuchung herausgelassen. Daraus ergaben sich für die fünf häufigsten malignen Lidtumoren an erster Stelle das Basaliom (37,6 Prozent), gefolgt von Talgdrüsenkarzinomen (31,7 Prozent), Plattenepithelkarzinomen (18,9 Prozent), Melanomen (4,9 Prozent) und malignen Lymphomen (1,8 Prozent). Bei den gutartigen Lidtumoren setzte sich die Auflistung der häufigsten fünf Arten folgendermaßen zusammen: an erster Stelle lagen Papillome (27,9 Prozent), gefolgt von Naevi (24,4 Prozent), Zysten (18,1 Prozent), Angiomen (9,4 Prozent) und Verrucae (9 Prozent) (Ni 1996). Zu annähernden Ergebnissen, vor allem die Häufigkeit des Talgdrüsenkarzinoms betreffend, kommen andere ebenfalls in Asien durchgeführte Untersuchungen (Abe et al. 1983; Sihota et al. 1996).

Eine etwas abweichende Häufigkeitsverteilung ergab sich in dieser Arbeit, hier machten die Chalazien mit 31,8 Prozent, gefolgt von den Naevi mit 12,5 Prozent, den Zysten mit 8,2 Prozent und den seborrhoischen Keratosen mit 5,8 Prozent, den Hauptanteil unter den benignen Läsionen aus. Bei den malignen Tumoren ergaben sich insgesamt 98 Läsionen, wobei das Plattenepithelkarzinom mit 54 Erscheinungen (55,1 Prozent) die häufigste Fraktion darstellt, gefolgt von Talgdrüsenkarzinomen (8,2 Prozent), Melanomen und Lymphomen (je 6,1 Prozent). Talan-Hranilovic et al. kamen in einer 1996 an der Universität Zagreb durchgeführten Studie bei 1398 untersuchten Lidläsionen mit 64 (4,6 Prozent) auf eine mit der vorliegenden Studie vergleichbare Anzahl [vgl.: aus 1508 ergaben sich in der vorliegenden Studie 54 (3,6 Prozent)] an Plattenepithelkarzinomen.

Eine weitere zum Vergleich der erhobenen Ergebnisse geeignete Studie ist die Iowa-Studie (Aurora, Blodi 1970): hier wurden in einem Kollektiv von 892 Lidtumoren 76 Prozent benigne Läsionen und 24 Prozent maligne Läsionen diagnostiziert. Allerdings umfasste der Anteil der malignen Läsionen in dieser Studie auch die Basaliome, welche in der vorliegenden Arbeit nicht abgehandelt werden sollen. Aus den 76 Prozent der benignen Läsionen ergaben sich 23,8 Prozent seborrhoische Keratosen, 21,9 Prozent benigne epitheliale Zysten, 16 Prozent Chalazien und 12 Prozent Naevi.

Bei der Geschlechtsverteilung überwiegt mit 56 Prozent der Anteil der Frauen. Auch wenn man lediglich die gutartigen Läsionen betrachtet lässt sich ein nahezu gleiches Ergebnis feststellen. Hier waren Frauen in 55 Prozent und Männer in 45 Prozent betroffen. Bei den malignen Lidläsionen waren die Frauen mit 62 Prozent noch häufiger betroffen. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Bukal et al. (1982) bei der Untersuchung von Basaliomen, Plattenepithelkarzinomen und Keratoakanthomen.

In der Literatur werden bezüglich der Geschlechtsbevorzugung unterschiedliche Daten angegeben. Beim Plattenepithelkarzinom wird die Bevorzugung des männlichen Geschlechtes (Breuninger et al. 1996) hervorgehoben. Begründet wird diese Tatsache mit einer stärkeren Sonnen- bzw. UV-Exposition der Männer. Dies konnte jedoch in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden (Männer: 20; Frauen 34). Beim Talgdrüsenkarzinom wird hingegen ein Überwiegen der Frauen genannt (Rohrbach 1998), was sich mit den Ergebnissen dieser Arbeit deckt. Hier wurden 6 Frauen und 2

Männer mit einem derartigen Tumor erfasst. Ansonsten werden in der Literatur keine expliziten Geschlechtsdispositionen hinsichtlich der verschiedenen benignen bzw. malignen Lidneoplasien genannt.

Bösartige Tumoren gehören eher zu den neoplastischen Erscheinungen des höheren Lebensalters, während gutartige Tumoren in der Regel in den früheren und mittleren Lebensjahren des Menschen auftreten. Diesen Schluss lassen die herausgefundenen Ergebnisse zu, die sich folgendermaßen darstellen: Während das Durchschnittsalter bei den malignen Tumoren 70,9 Jahre betrug, lag es bei den benignen Läsionen bei nur 51,2 Jahren und damit deutlich niedriger. Dies konnte auch durch andere Studien belegt werden und kann am Beispiel des Plattenepithelkarzinoms, als Vertreter der bösartigen Lidneoplasien verdeutlicht werden. So stellten Rice (1982), die das Plattenepithelkarzinom in das Alter des 7. und 8. Lebensjahrzehnt einordnete, und Donaldson et al. (2002), der ein Durchschnittsalter von 65 bei den Plattenepithelkarzinomen ausmachte, das Plattenepithelkarzinom als Tumor höherer Altersgruppen dar. Bei den benignen Tumoren kann man das Auftreten grundsätzlich nicht auf bestimmte Lebensabschnitte festlegen, wenngleich ab dem 3. Lebensjahrzehnt ein verstärktes Aufkommen zu verzeichnen ist, mit Gipfel zwischen 50. und 70. Lebensjahr. Neoplasien wie Choristome oder Hämangiome finden sich vermehrt bei Neugeborenen und Kleinkindern. So wurden zum Beispiel 2002 durch von Scheven bei Hämangiompatienten 48 Prozent der Hämangiome bereits zum Zeitpunkt der Geburt und 92,5 Prozent innerhalb der ersten fünf Lebensmonate diagnostiziert (von Scheven 2002).

Betrachtet man die Dauer der Symptomatik bei den Neoplasien des Augenlides, ist man meist auf das Erinnerungsvermögen der Patienten angewiesen. Aussagen hinsichtlich dieser Ergebnisse sind nur unter Vorbehalt möglich, da Unterschiede in der Selbstbeobachtung und Aufmerksamkeit gegenüber krankhaften Veränderungen die tatsächliche Beschwerdedauer verfälschen.

Von den untersuchten Patienten wurden als Hauptsymptome, Beschwerden wie Rötung, Exazerbation, Blutung, Schwellung und Wimpernausfall angegeben.

Anders als bei den Basaliompatienten, bei denen die Dauer der Beschwerden bei ca. einem Jahr lag (Bornebusch 2004, Leitner 1997), zeigt sich für die Gesamtheit der

übrigen Lidtumoren eine durchschnittliche Dauer der Symptomatik von 66 Wochen. Einen Häufigkeitsgipfel markiert hierbei der Zeitraum von weniger als 3 Monaten; innerhalb dieser Zeitspanne traten in 36 Prozent der untersuchten Fälle für den Patienten bemerkbare Symptome auf. Dieser hohe Anteil wird durch die Zahl der Patienten egalisiert, welche eine bereits lange bestehende Beschwerdedauer angaben. Dieser ist relativ hoch und führt zum oben beschriebenen Durchschnittswert. So findet sich im Kollektiv der Naevus-Patienten eine Angabe von durchschnittlich 200 Wochen (4 Jahren) für die Beschwerdedauer. Patienten, bei welchen die Diagnose Hämangiom gestellt wurde, gaben Werte von durchschnittlich 146 Wochen (3 Jahre) an. Mit Atherom-Diagnosen (4) ist gar eine Beschwerdedauer von 337 Wochen (7 Jahre) assoziiert.

Im Literaturvergleich ergibt sich hinsichtlich der Häufigkeit der Tumorlokalisation die Problematik, dass jeder Autor eine geringfügig andere topographische Unterteilung wählt und verschiedenartig zusammengesetzte Lokalisationsobergruppen bildet. So lässt die Lokalisationsverteilung einer retrospektiven Studie keine Rückschlüsse auf die genaue Lokalisation zu.

Die Häufigkeitsverteilung zwischen rechtem und linkem Auge liegt bei 1 : 1,2 (43 Prozent zu 52 Prozent). Eine Einbeziehung beider Augen konnte in 5 Prozent der Fälle nachgewiesen werden, was auch die Häufigkeit der Multiplizität des Auftretens gleichartiger Tumoren darstellt. Im Gegensatz zu den Basaliomen [Verteilung: medialer Lidwinkel 46 Prozent, Lidmitte 37 Prozent, lateraler Lidwinkel 17 Prozent (Bornebusch 2004)] finden sich die übrigen Lidtumoren nicht hauptsächlich in der medialen Lidwinkelregion, sondern vorwiegend im Bereich der Lidmitte (46 Prozent). Während sich benigne Tumoren zu annähernd gleichen Teilen auf Ober- und Unterlid verteilen (45 Prozent / 55 Prozent), manifestieren sich rein maligne Tumoren vornehmlich am Unterlid, nämlich in 77 Prozent der Fälle (Tesluk 1985). Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit der Lokalisationsverteilung der Basaliome am Unterlid [85 Prozent (Bornebusch 2004)].

Diese Tatsache wird auch durch Ergebnisse anderer Studien belegt, welche, vor allem für maligne Tumoren, das Unterlid als Hauptläsionsort nennen. So stellte Mencia Gutierrez et al. (2000) für Plattenepithelkarzinome das Unterlid als überwiegende

Lokalisationsregion dar. Vaziri et al. (2002) kam für Melanome zu entsprechender Lokalisation. Ähnliche, jedoch im Gegensatz zu eigenen Erkenntnissen stehende Ergebnisse existieren auch für benigne Lidneoplasien (D'Hermies et al. 1992; Donaldson et al. 2003).

Bei der Anamnese gemachte oder aus dem histologischen Befundbericht ersichtliche Größenangaben wurden herangezogen, um die Tumorausdehnung zu bestimmen. Es wurde der größte Durchmesser der Läsion zur Erhebung der Größe gewählt, da nicht davon ausgegangen werden konnte, dass alle Läsionen rund oder oval seien und exakt durch eine Flächenangabe zu beschreiben wären. Aus diesem Grund gestaltet sich der Vergleich der Tumorgrößen zwischen einzelnen Studien schwierig, da von einigen zur Größenbeschreibung die Fläche herangezogen wird (Lehner 1992). Ein weiteres Problem stellt die Tatsache dar, dass je nach Studie die Festlegung der klinischen Größe nach der sichtbaren oder palpierbaren Oberflächenausdehnung erfolgt (Brisko 1988; Lehner 1992) oder die fixationsbedingten Schrumpfungen unterworfenen histologischen Präparate zur Größenfeststellung verwendet werden. Die Entscheidung mancher Autoren, auch die Sicherheitsabstände in die Tumorgröße einzubeziehen, erschwert zusätzlich den Vergleich unterschiedlicher Studien in Bezug auf die Tumorgröße. Hinsichtlich der Größe ergab sich kein einheitliches Bild. Neoplasien entzündlichen Ursprunges, wie das Chalazion (4,6 mm), das Granulom (5,8 mm) oder Retentionszysten (4,2 mm) stellten sich in ihrer durchschnittlichen Größe vergleichsweise klein dar. Maligne Tumoren zeigten im Gegensatz dazu durchschnittliche Größen von mehr als 10 mm (Plattenepithelkarzinom 10,8 mm; malignes Melanom 11,8 mm; Merkelzellkarzinom 17 mm; Talgdrüsenkarzinom 19,5 mm). Diese Größenunterschiede können zum einen mit dem aggressiveren und schnelleren Wachstum maligner Tumoren erklärt werden. Zum anderen ergeben sie sich auch aufgrund der bei malignen Tumoren großzügiger gewählten Sicherheitsabstände (siehe Kapitel 3.2.2.1).

Die Tumorgröße ist zum Beispiel beim malignen Melanom von entscheidender prognostischer Bedeutung, da Mortalitätsraten und das Auftreten von Metastasen mit ihr korreliert sind. So haben maligne Melanome unter 0,85 mm Dicke eine Mortalitätshäufigkeit von unter 1 Prozent, solche über 3,65 mm eine 8-Jahres-

Überlebensrate von unter 38 Prozent (Day et al. 1982). Das Auftreten von Metastasen liegt bei dickeren Tumoren bei etwa 3 Jahren, dünnere zeigen nach durchschnittlich 6 Jahren Metastasen (Rogers et al. 1986).

Von den insgesamt 971 diagnostizierten Neoplasien wurde 18 Mal eine Mitbeteiligung der orbitalen knöchernen Strukturen festgestellt. In 11 Fällen waren hierbei Tumoren benigner Dignität beteiligt, 7 Mal war ein maligner Tumor verantwortlich für die Mitbeteiligung der Orbita. Damit ist die Gefahr einer Orbitabeteiligung bei bösartigen Tumoren wahrscheinlicher (7,1 Prozent) als bei gutartigen Läsionen (1,3 Prozent). Bei den malignen Formen war es dreimal ein Plattenepithelkarzinom und je zweimal ein Talgdrüsenkarzinom bzw. malignes Lymphom, bei den Gutartigen waren es vornehmlich zystische Tumoren, bei denen orbitale Strukturen in Mitleidenschaft gezogen wurden. Bei einer Gesamtzahl von 32 Rezidivtumoren fand sich in lediglich einem Fall eine Mitbeteiligung der Orbita wieder. Hierbei handelte es sich um ein Talgdrüsenkarzinom. Angaben zum Befall orbitaler oder knöcherner Strukturen sind sowohl für benigne als auch maligne Tumoren beschrieben worden. Grossniklaus et al. (1996) berichten von invasiven Keratoakanthomen, welche in neuronale und muskuläre Strukturen, letztlich sogar in den Sinus cavernosus vordrangen. Auch Beispiele von Choristomen, also kongenitalen, dysontogenetischen Tumoren, bei denen die Tumorausdehnung neben dem Augenlid ebenfalls orbitale Strukturen einbezieht, wurden beschrieben (Seregard 1999).

Von den 1508 Neoplasien, welche insgesamt untersucht wurden, entfielen 971 auf die endgültige, auch histologisch abgesicherte Diagnose „Nichtbasaliom“. Hiervon wurden im Voraus 777 als Nichtbasaliom vordiagnostiziert, die restlichen 194 Patienten ergaben sich aus den nicht bestätigten Verdachtsdiagnosen eines Basaliomes. Insgesamt wurden in der Klinik von den 1508 Patienten 790 Mal die Verdachtsdiagnose „andersartige Neoplasie als Basaliom“ gestellt. 539 dieser Verdachtsdiagnosen bewahrheiteten sich als zutreffende, auch histologisch bestätigte Diagnose. Die restlichen 251 Verdachtsdiagnosen ließen sich nicht bestätigen. Die Genauigkeit der Diagnosen liegt bei den Nichtbasaliomen lediglich bei 56,8 Prozent. Diese niedrige Quote lässt sich mit der Mannigfaltigkeit der verschiedenen Lidtumoren erklären. Zu fast allen Tumorarten lassen sich eine Vielzahl von Differentialdiagnosen aufzählen, letzte Sicherheit gibt

häufig nur die histopathologische Aufarbeitung des Tumorexzidates (Ni 1996; Ozdal et al. 2004), die in Würzburg routinemäßig bei jeder exzidierten Lidneoplasie durchgeführt wird. So kann eine Reihe von benignen und malignen Tumoren klinisch als Chalazion maskiert sein. Verwechslungsgefahren bestehen insbesondere zwischen Basaliomen, Keratosen, Keratoakanthomen und Plattenepithelkarzinomen, zwischen Talgdrüsen- und Plattenepithelkarzinomen, sowie malignen Melanomen und Naevi (Rohrbach 1998; Goder 1999; Muhammad 2000). Das als häufigste maligne Fehldiagnose geltende Talgdrüsenkarzinom, seine verspätete Diagnose und Behandlung, kann für den Patienten lebensbedrohlich werden (Ozdal et al. 2004).

Außerdem wird oftmals vorschnell die Verdachtsdiagnose Basaliom gestellt, um in keinem Fall einen Tumor unterzubewerten oder zu verharmlosen (194 nicht bestätigte Basaliomdiagnosen).

Der Großteil der in der UAK Würzburg behandelten Lidtumoren wurde von Fachärzten der Disziplinen Dermatologie, Zahnmedizin, der Ophthalmologie und von Hausärzten überwiesen. Auf 883 Patienten (90,9 Prozent) mit einem Tumor der Lidregion trifft dieses Überweisungsverhalten zu. Bei einem weit geringeren Anteil von 86 Patienten (8,9 Prozent) wurde die Primärdiagnose und anschließende Therapie in der UAK Würzburg durchgeführt.

Jeweils nur ein Patient findet sich im Gesamtkollektiv, bei welchem vor Ort nur eine Untersuchung ohne anschließende Therapie durchgeführt wurde bzw. welcher von einem Augenarzt schon voroperiert an die UAK Würzburg überwiesen wurde. Vent (1993) kam bei der Untersuchung des Überweisungsverhaltens, allerdings von Basaliomen im Kopf- Halsbereich, an der Klinik und Poliklinik für Mund- Kiefer- Gesichtschirurgie Erfurt mit 90,3 Prozent überwiesene Patienten zu einem vergleichbaren Ergebnis.

Die Verteilung der Anzahl der erfolgten Eingriffe unterschieden sich zwischen gut – und bösartigen Tumorformen. So war bei gutartigen Tumoren in 92,3 Prozent lediglich ein Eingriff notwendig, um das gewünschte Therapieziel zu erreichen. In nur 6,8 Prozent bzw. 0,8 Prozent waren zwei bzw. drei Eingriffe notwendig. Eine ausgewogeneres Bild zeigte sich bei den malignen Tumoren: hier genügte in annähernd der Hälfte aller Fälle (43,9 Prozent) ein therapeutischer Eingriff. Fast ein Drittel (31,6

Prozent) der Patienten wurden zweimal operiert; bei 24,5 Prozent der malignen musste drei- oder mehrmals therapeutisch interveniert werden.

Diese Ergebnisse lassen sich mit den von malignen Lidtumoren resultierenden größeren Defekten, die in den meisten Fällen eine plastische Deckung zur Folge haben, begründen. Die anschließende plastische Deckung entstandener Defekte wird in den meisten Fällen als zweizeitige Operation geplant, um durch histologische Untersuchungen des Tumors eventuell unzureichend exzidierte Tumorabschnitte zu entlarven und adäquat nachresezieren zu können. Die Einhaltung der je nach Tumorart geforderten Sicherheitsabstände hat insofern einen Einfluss auf die Anzahl der notwendigen therapeutischen Eingriffe, als maligne Tumoren oft zunächst zu knapp exzidiert werden und ein Verbleib von Tumoranteilen im Defekt nicht komplett ausgeschlossen werden kann. In solchen Fällen sorgt eine Nachresektion, mit und ohne anschließende plastische Deckung (aufgrund der nun resultierenden Größe des Defektes), für größtmögliche Sicherheit. Bei allen metastasierenden Tumoren sowie sklerodermiformen und ulzerierenden Basaliomen in der Lidwinkelregion ist grundsätzlich ein mehrzeitiges Vorgehen indiziert. Die Sicherheitsabstände für maligne Tumoren wie Plattenepithelkarzinome, Adenokarzinome, Merkelzellkarzinome und malignes Melanom betragen jeweils 7 bis 10 mm, während sie für benigne Tumoren, z.B. Chalazion, mit 1 mm angegeben werden (Malhotra et al. 2003; Hübner 1999).

Schaut man die Art der gewählten Therapieform an, welche beim ersten Eingriff zur Anwendung kam, so sind Unterschiede zwischen der Therapie benigner und maligner Tumoren erkennbar. Die chirurgische Exzision ist in jedem Fall das Mittel der Wahl, wobei sie zur Therapie der benignen Tumoren in 91,5 Prozent der Fälle Anwendung fand. Maligne Tumoren wurden in drei Vierteln der Fälle (74,5 Prozent) per chirurgische Exzision behandelt.

Auffällig scheint im Gegensatz zu den benignen Tumoren der hohe Anteil an Biopsieoperationen bei den malignen Formen: 16 Prozent aller Eingriffe entfallen auf diesen Typ. Biopsieoperationen machen bei den benignen Tumoren lediglich 4 Prozent aus. Bestehen aus klinischer Sicht Zweifel an der Art und Dignität des Tumors, so sollte stets eine Probeexzision durchgeführt werden, welche immer einen Randteil des Tumors samt angrenzendem gesundem Gewebe zu erfassen hat (Hübner 1999).

Eine unterschiedliche Verteilung zeigt sich auch bei der Anwendung des Lasers: während dieses Verfahren bei den Malignomen in 1 Prozent oder einem Fall angewendet wurde, benutzte man ihn bei den gutartigen Tumoren in 31 Operationen (3,5 Prozent). So eignet sich eine Laserbehandlung besonders gut bei der Therapie von juvenilen Hämangiomen. Als Grund werden in diesem Zusammenhang das gute kosmetische Ergebnis der Lasertherapie, sowie die bessere Erreichbarkeit tiefergelegener Hämangiome angeführt (Shorr et al. 1988; von Scheven 2000). Im Gegensatz dazu wurde die Kryochirurgie bei den malignen Tumoren weit häufiger genutzt (5,1 Prozent) als bei den benignen Formen (0,2 Prozent). So wird die Kryotherapie von malignen Tumoren hinsichtlich der erreichbaren funktionellen und therapeutischen Ergebnisse als gut eingeschätzt (Buschmann 1992; Gunnarson et al. 1990). Obwohl die Behandlung des Basalioms am Augenlid den größten Teil der Kryotherapie einnimmt, eignet sich die Kryotherapie auch als Therapieform für Tumoren wie Hämangiome, Spinaliomen und benignen Neubildungen wie Papillomen und Naevi (Matthäus 1989).

Zur Deckung entstandener Defekte kam als häufigste Methode der Direktverschluss der Läsion zum Einsatz. Bei der Versorgung maligner Tumorkläsionen wurde er in 44,9 Prozent der Fälle angewendet, bei den benignen Läsionen in erheblich mehr, nämlich 88,6 Prozent der Fälle.

Das freie Transplantat fand bei den Malignomen in 13 Operationen seine Verwendung (13,3 Prozent), bei den gutartigen Tumoren in lediglich 1,8 Prozent der Fälle. Rotationsplastiken und Verschiebepplastiken spielen bei der Versorgung der nach Entfernung benigner Tumoren entstandener Läsionen kaum eine Rolle (zusammen 1,5 Prozent), während die Nahlappenplastiken nach malignen Tumorexzisionen insgesamt 22 mal angewendet wurden (~22,5 Prozent). Im Einzelnen wurden 5 Transpositions-, 11 Rotations- und 6 Verschiebepplastiken angewandt. In einem Fall, bei der Exzision eines Plattenepithelkarzinoms, war eine Exenteratio orbitae unvermeidbar. Die Art der Deckung richtete sich in erster Linie nach der entstandenen Defektgröße nach Exzision und deren Lokalisation. Demnach waren bei malignen Tumoren aufgrund der bereits erwähnten erheblichen Exzisionsgrößen und damit verbundenen Sicherheitsabständen in weit weniger Fällen als bei den benignen Tumoren der Direktverschluss anwendbar.

Hier waren aufwendigere Rekonstruktionsmethoden wie die angesprochenen Plastiken von Nöten (Hübner 1999; Hintschich, Stefani 2003).

Die histologische Begutachtung der Tumorexzidate umfasst neben der Sicherung der Diagnose auch eine mikroskopische Schnitttrandkontrolle. 98 Prozent aller exziierten Tumoren stellten sich als vollständig im Gesunden eingebettet dar, In jeweils nur 1 Prozent der Präparate waren Tumorausläufer bis in Randbereiche nachweisbar oder nach erfolgter Exzision nicht vollständig in gesundem Gewebe eingebettet. Unter den rein benignen Tumoren war ein adäquates Ergebnis zu finden. So wurden hier in nur 4 Fällen (0,46 Prozent) nicht alle Tumoranteile vollständig entfernt. Bei den malignen Tumoren war ein Anteil von 90 Prozent der Exzidate im Gesunden eingebettet. In 6 Prozent der Fälle reichten Tumorausläufer in die Schnitttrandregion, bei 4 Prozent war die Tumorfreiheit bei Entlassung histologisch nicht vollständig gegeben. Verglichen mit anderen Studien und deren Ergebnissen stellen sich die hier präsentierten Werte sehr positiv dar. Allerdings ist zu beachten, dass die hier vorliegenden Ergebnisse nicht den Zustand nach einer ersten Operation wiedergeben, sondern das Resultat bezüglich tumorfreier Resektatränder zum Zeitpunkt der Entlassung des Patienten aus der Behandlung in der UAK Würzburg repräsentieren. Die Ergebnisse einer an der Universitäts-Hautklinik Gießen durchgeführten Untersuchung an Plattenepithelkarzinomen und deren Exzision verdeutlichen, dass 18,5 Prozent aller in therapeutischer Absicht mit einem Sicherheitsabstand von klinisch 1,5 cm exziierten primären Tumoren der Haut mikroskopisch nicht in toto exziiert waren. Das untersuchte Material der dort niedergelassenen Dermatologen zeigt ein noch auffälligeren Trend: hier waren 40,3 Prozent der Karzinome nicht suffizient operiert worden (Jäger 1983).

Nach den Therapiemaßnahmen der operativen Entfernung der entsprechenden Lidneoplasien wurden 98 Prozent der Nichtbasaliompatienten (943) mit einem sehr guten bis guten Ergebnis entlassen. Der Untersucher bewertete bei jeweils ca. 1 Prozent das Ergebnis als befriedigend bzw. schlecht. Als Ursachen hierfür wurden Farb- und Niveauunterschiede, Keloid- und Narbenbildungen, wie sie auch von Bart et al. (1978) beschrieben wurden, sowie der Verlust von Teilen oder des gesamten Lides genannt.

Auffallend hierbei war der Aspekt, dass befriedigende oder schlechte Ergebnisse sowohl in funktioneller als auch in kosmetischer Hinsicht verstärkt bei malignen Tumorerläsionen gefunden wurden: Zwei Drittel dieser unbefriedigenden Ergebnisse entfallen auf Malignome.

Eine Erklärung wird verständlich, wenn man die aufwendigere Operationstechnik, die Anzahl der vorgenommenen Operationen und die größeren Exzisionsparameter im Vergleich zu benignen Lidtumoren in Betracht zieht. Ähnliche Ergebnisse den eigenen Ergebnissen fand Marchac et al. (1982) bei Basalzellkarzinomen und Lehner (1992) bei Basaliomen und Melanomen der Kopf- Halsregion die schlechtesten Ergebnisse gehäuft bei der Entfernung großer Tumoren, bei denen komplexere Plastiken und Vollhauttransplantate notwendig waren.

Auffällig war ebenfalls das sich nach dem ersten Eingriff hinsichtlich der Tumorfreiheit die Ergebnisse zwischen malignen und benignen Tumoren deutlich unterschieden. So waren bei den benignen Läsionen lediglich zu jeweils 2 Prozent ein unverändertes Therapieergebnis das Resultat oder eine weitere Operation notwendig. Bei den malignen Tumoren stellten sich nach Erstoperation nur 60 Prozent als völlig tumorfrei dar, bei 28 Prozent war eine Re-Op notwendig und bei 12 Prozent war das Ergebnis hinsichtlich der Tumorfreiheit unverändert. „Re-OP“ bezeichnet hierbei notwendige Nachexzisionen nach einem chirurgischen Eingriff, während sich unveränderte Therapieergebnisse lediglich auf Biopsieoperationen und periodische Kontrollen beschränken.

6 Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, Eigenschaften der Tumoren, Behandlungsmethoden und deren Therapieergebnisse bei Bestehen eines Tumors im Lidbereich darzustellen. Basaliome des Augenlides fanden in dieser Arbeit keine Beachtung.

In dieser Studie wurden hierzu die Daten der Tumoren, die im Zeitraum von 1993 bis 2003 in der Klinik und Poliklinik für Augenranke der Universität Würzburg behandelt wurden, erfasst, analysiert und mit solchen aktueller Literatur verglichen.

Hinsichtlich Häufigkeitsverteilung, Geschlechtsverteilung und Altersverteilung decken sich die erhobenen Daten weitestgehend mit denen vergleichbarer Literatur. 64 Prozent aller erfassten Tumoren waren keine Basaliome. Das Chalazion stellt unter den benignen Tumoren die häufigste Entität dar, gefolgt von Nävi und Keratosen. Die häufigste maligne Tumorart ist das Plattenepithelkarzinom mit 54 Fällen, weiterhin sind Talgdrüsenkarzinom, malignes Melanom, Lymphom und Merkelzellkarzinom von Bedeutung.

Erwähnenswert erscheint in diesem Zusammenhang, dass Frauen von tumorösen Läsionen häufiger als Männer betroffen waren, insbesondere bei den malignen Formen kommt dieser Trend zum Vorschein (62 Prozent weibliche Beteiligung). 56 Prozent aller Patienten waren Frauen.

Bezüglich des Alters stellte sich heraus, dass maligne Lidläsionen durchschnittlich im höheren Lebensalter auftraten. Das Durchschnittsalter betrug im Patientenkollektiv 53,2 Jahre, Patienten mit malignen Tumoren waren mit durchschnittlich 70,9 Jahren signifikant älter zum Diagnosezeitpunkt als solche mit benignen Lidtumoren (Durchschnittsalter 51,2 Jahre).

Ein Unterschied zwischen gut- und bösartigen Tumorformen zeigte sich auch bei der Betrachtung der Größenverhältnisse. Maligne Tumoren waren eindeutig größer, was sich unter anderem durch größere zu wählende Sicherheitsabstände (die Tumorgröße wurde aus den histologischen Berichten entnommen) und schnelleres Wachstum erklären lässt.

Die Lokalisation maligner Lidtumoren beschränkt sich zu einem erheblichen Teil auf das Unterlid, 77 Prozent der Neoplasien finden sich hier. Dieses Ergebnis korreliert mit Daten von untersuchten Basaliomen dieser Region. Die Lidmitte ist am stärksten betroffen (48 Prozent), auf das laterale Unterlid entfallen nur 12 Prozent der malignen Unterlidtumoren.

Benigne Tumoren verteilen sich zu nahezu gleichen Anteilen auf Ober- und Unterlid (45 zu 55 Prozent), die Lidmitte ist sowohl an Ober- als auch Unterlid der Hauptmanifestationsort (49 bzw. 42 Prozent pro Lid in dieser Region).

Das linke Auge ist, betrachtet man sowohl benigne als auch maligne Lidtumoren, mit 52 Prozent der Fälle häufiger betroffen als das rechte Auge mit 43 Prozent.

Die Größenangaben waren schwer mit bereits vorhandener Literatur vergleichbar, jedoch stellte sich heraus, dass die Neoplasien benigner Genese weniger groß imponierten als solche Tumoren maligner Dignität. 65,6 Prozent der exzidierten Tumoren hatten eine Größe (Länge) zwischen 1 und 5 Millimeter, 311 Tumoren (32 Prozent) sind zwischen 6 und 20 Millimeter in der Ausdehnung und lediglich 2,4 Prozent der Exzidate maßen mehr als 20 Millimeter in der Länge.

Ein eklatanter Unterschied zwischen gut- und bösartigen Lidtumoren manifestierte sich in der Anzahl der notwendigen therapeutischen Eingriffe. Während die benignen Läsionen in 91,3 Prozent der Fälle durch eine Operation kuriert werden konnten, schaffte man dies bei den malignen Tumoren in nur 43,9 Prozent der Fälle.

Die chirurgische Exzision stellte das Standardverfahren bei der Therapie sowohl benigner als auch maligner Lidtumoren dar. Die Defektgröße sowie die Dignität des Tumors haben entscheidenden Einfluss auf die Wahl der Weiterbehandlung und die Defektdeckung.

Die Therapieergebnisse stellten sich in 98 Prozent der Fälle als sehr gut, gut oder befriedigend dar.

7 Bildanhang

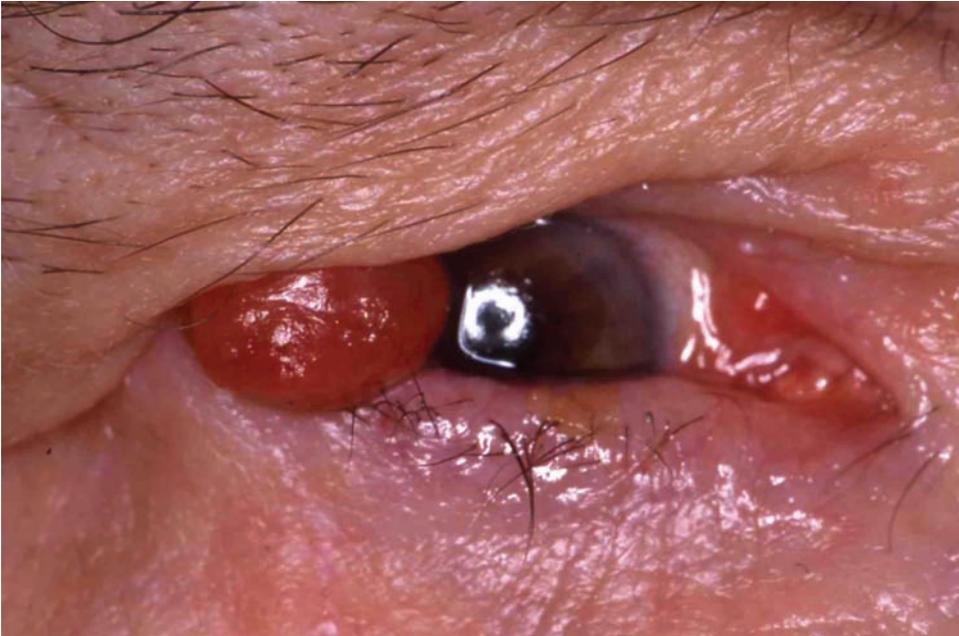


Abbildung 79: Das pyogene Granulom imponiert im lateralen Lidwinkel. Es zeigt ein fleischiges, rotes, kugeliges Aussehen und erstreckt sich etwa fünf mal fünf Millimeter in der Ausdehnung.



Abbildung 80: Papillom des mittleren Oberlides. Das papillenförmige Erscheinungsbild des gelblichen Tumors ist gut zu erkennen.



Abbildung 81: Varix-Knoten des Oberlides. Das bläuliche Aussehen des Tumors und seine leichte Erhabenheit sind erkennbar.

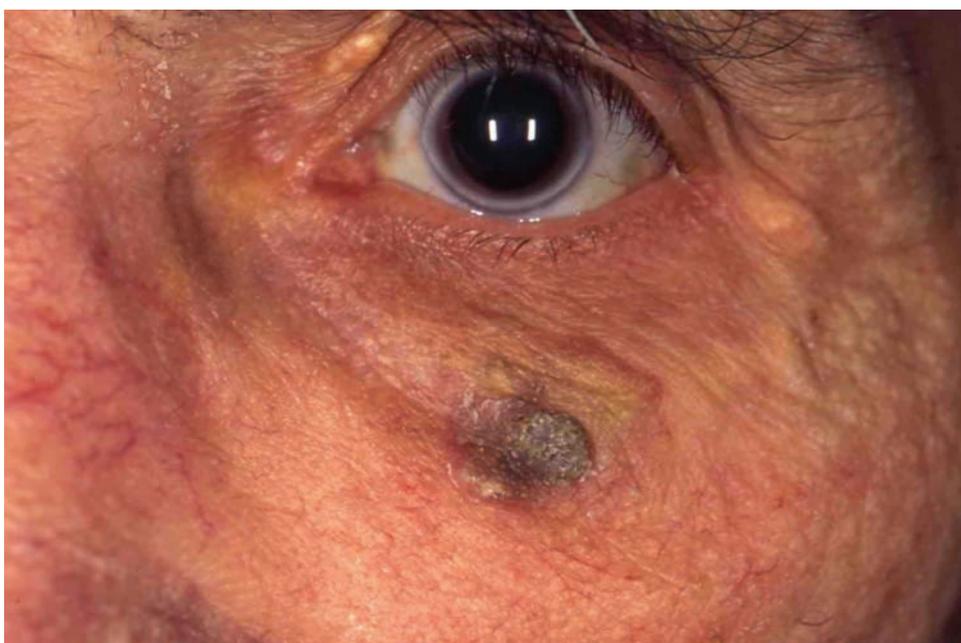


Abbildung 82: Seborrhoische Keratose des caudalsten Unterlidanteils mit Beteiligung der Wangenhaut



Abbildung 83: Relativ scharf begrenzte, erhabene Läsion mit gelblichem Keratin auf der Oberfläche, das Oberlid ist fast komplett von dieser seborrhoischen Keratose erfasst



Abbildung 84: Seborrhoische Keratose mit fettigem Aussehen und braun-schwarzer Färbung.

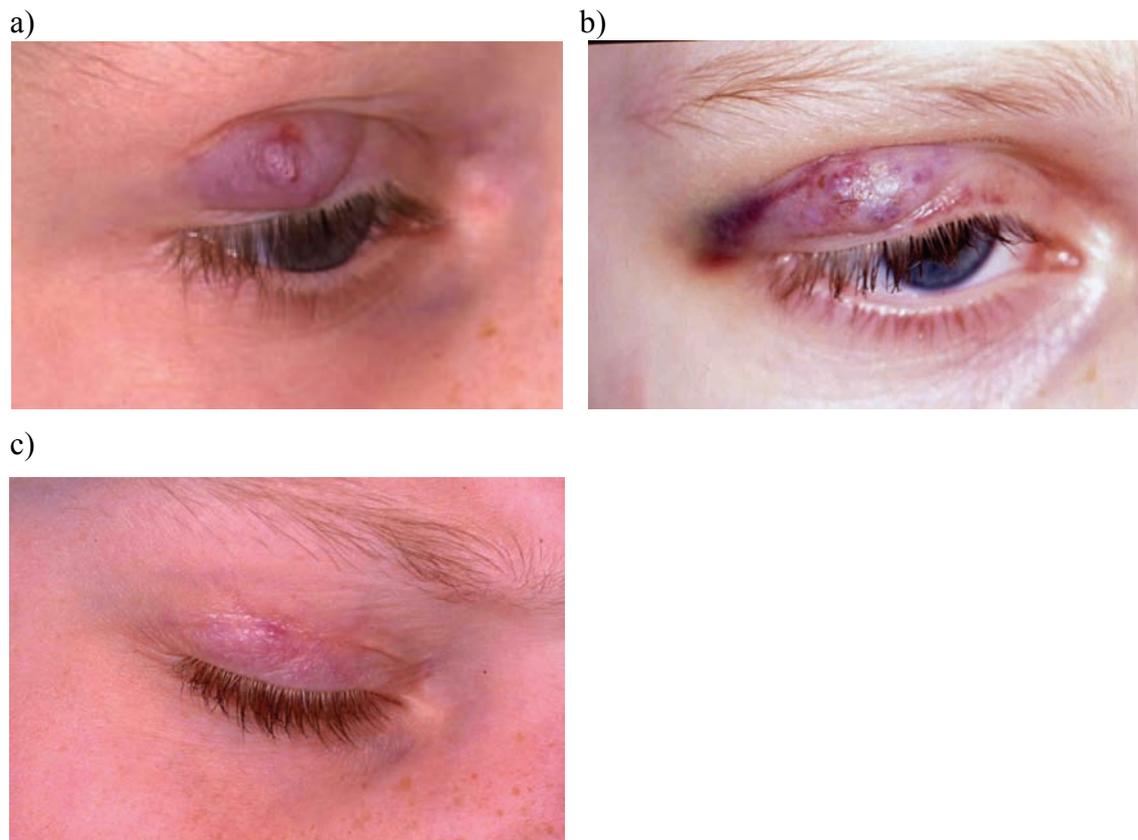


Abbildung 85: Kavernöses Hämangiom: Abbildung a) zeigt den Zustand vor den operativen Eingriffen, nach erfolgter Laserbehandlung mit dem Erbium-YAG-Laser stellt sich der Tumor schon deutlich verkleinert dar (b). Nach Abschluss der Behandlung durch chirurgische Exzision (c) ist die bläulich-rötliche Färbung des Tumors und seine Prominenz nahezu verschwunden



Abbildung 86: Dieses am lateralen Oberlid lokalisierte Kavernöse Hämangiom nimmt eine Fläche von etwa 20 mal 12 Millimeter ein und zeigt die typische rötlich – blaue Färbung eines vaskulären Tumors.

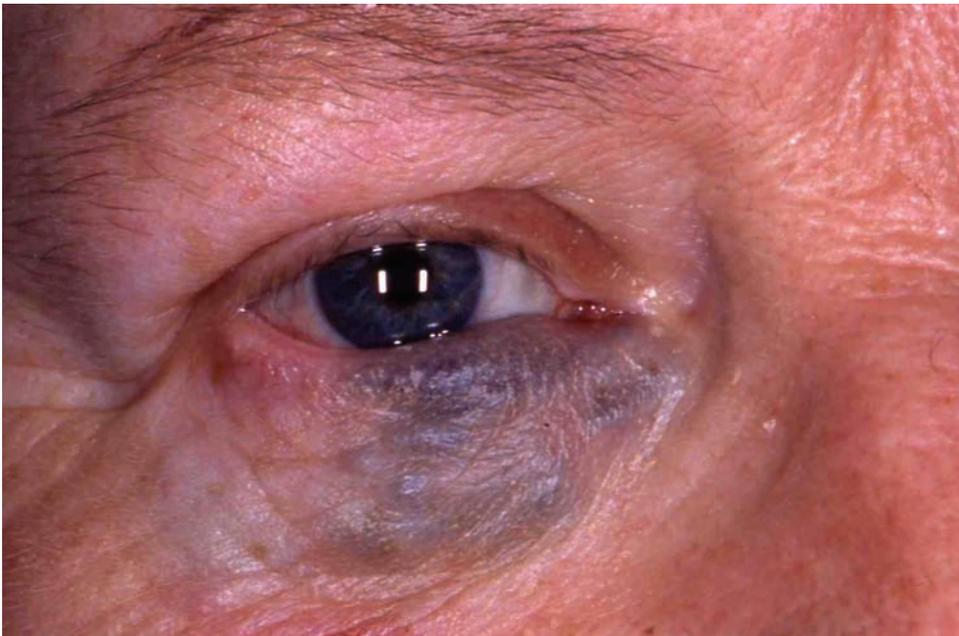


Abbildung 87: Hidrocystom des gesamten Unterlides. Seinen Ausgang nimmt das Hidrocystom von gestauten Drüsen, vor allem Moll-Drüsen.

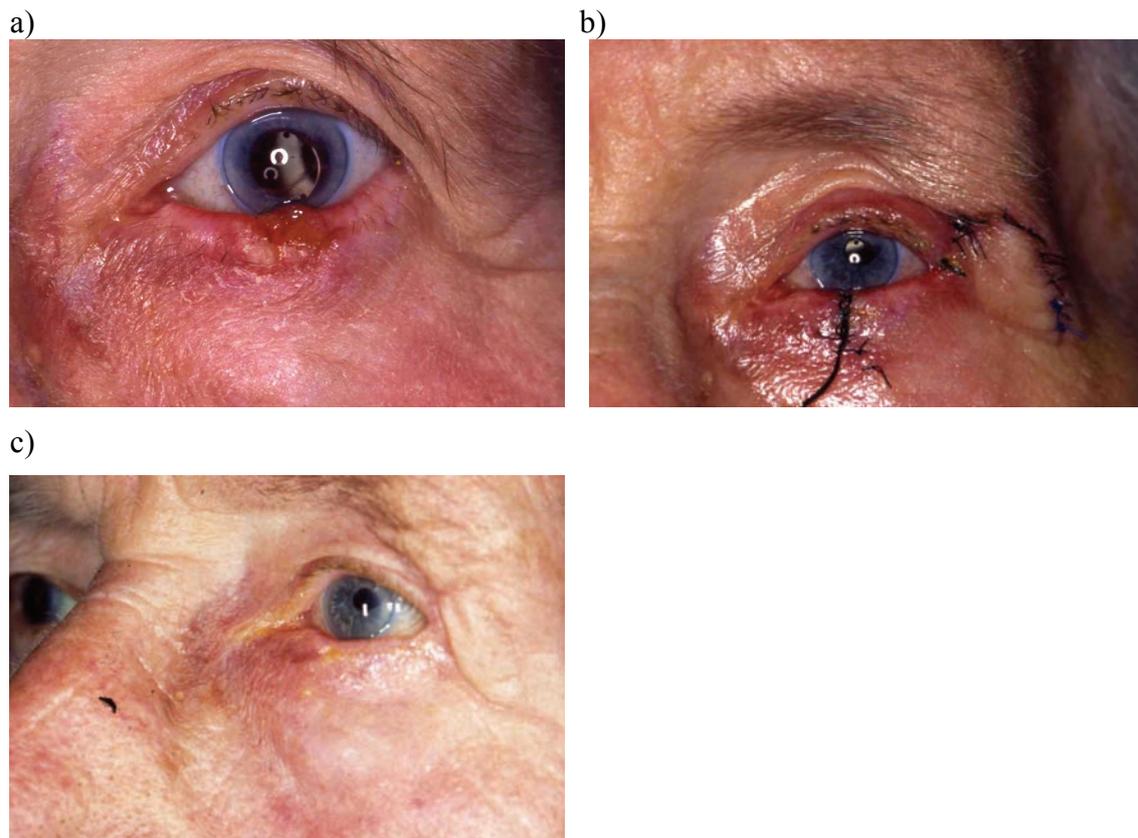


Abbildung 88: Dieses Plattenepithelkarzinom des Unterlides imponiert in der Lidmitte am Lidrand (a). Nach chirurgischer Exzision erfolgte die plastische Deckung mittels Tenzelbogen (b). Das Resultat nach Abschluss der Therapie (c) zeigt ein intaktes Unterlid mit fehlendem Zilienbesatz. Auffällige Narbenbildung kann nicht nachgewiesen werden.

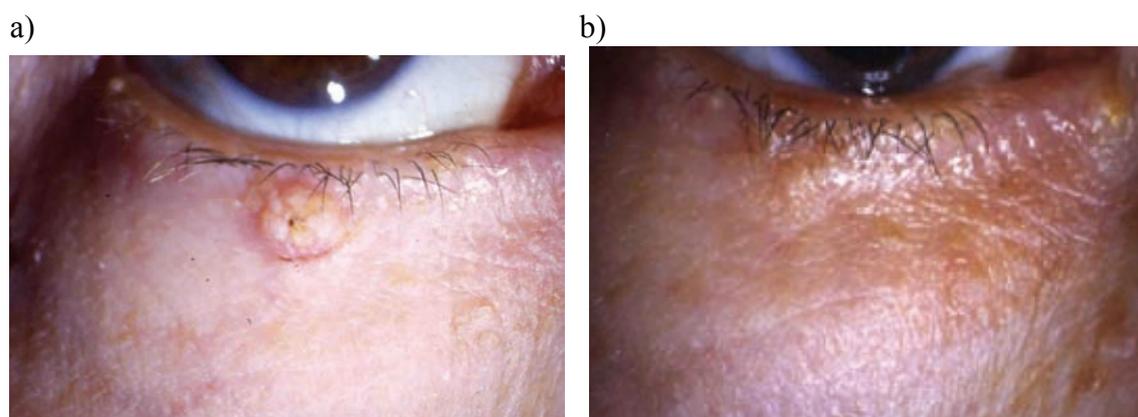


Abbildung 89: Dieses Plattenepithelkarzinom imponierte präoperativ (a) in der Mitte des Unterlides mit einer deutlichen derben Erhabenheit. Ein Zilienverlust ist nicht zu erkennen, der Tumor sitzt nicht an der Lidkante. Nach erfolgter chirurgischer Exzision (b) sind keine Konturunterbrechungen oder Narben erkennbar.

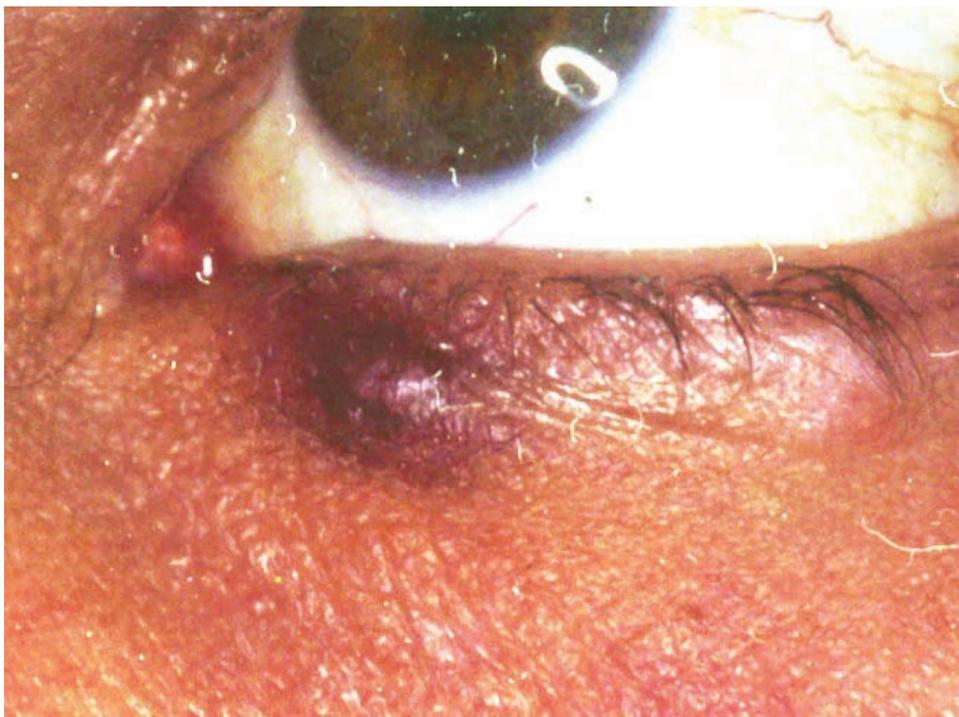


Abbildung 90: Klinisch bläulich-rot erscheinender Tumor, welcher ein Kaposi-Sarkom des medialen Unterlides darstellt

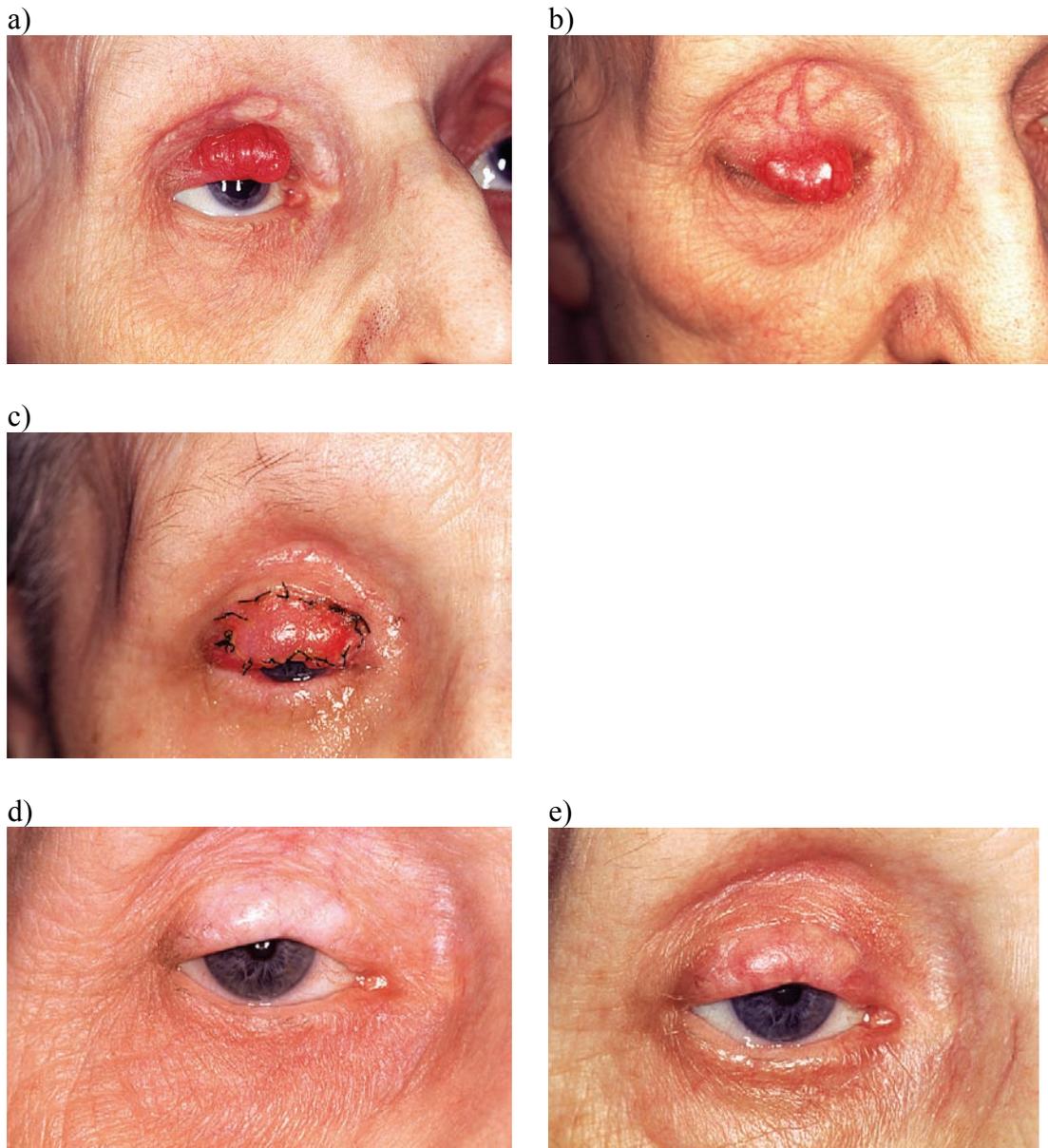


Abbildung 91: (a) und (b) zeigen die klinische Ausdehnung dieses Merkel-Zell-Karzinoms. Der Tumor präsentiert sich meist als solitärer, rötlicher Knoten mit starker Vaskularisation und glatter Oberfläche. In (c) ist der Zustand nach erfolgreicher operativer Tumoresektion und Deckung der entstandenen Läsion mittels Vollidtransplantat einige Tage post-Op erkennbar. Das Transplantat fügt sich harmonisch ((d) und e)) in die umgebenden Strukturen ein; der komplette Lidrand wird frei von Zilien bleiben

Literaturverzeichnis

- Abe M, Ohnishi Y, Hara Y, Shinoda Y, Jingu K (1983) Malignant tumor of the eyelid—clinical survey during 22-year period. *Jpn J Ophthalmol* 27: 175 – 84.
- Amir J, Metzker A, Krikler R, Reiser SH (1986) Strawberry hemangioma in preterm infants. *Pediatr Dermatol* 3: 331 – 322.
- Ashinoff R, Geronemus RG (1993) Failure of the flashlamp-pumped pulsed dye laser to prevent progression to deep hemangioma. *Pediatr Dermatol* 10: 77 – 80.
- Aurora AL, Blodi FC (1970) Lesions of the eyelids: A clinicopathological study. *Surv Ophthalmol* 15: 94 – 103.
- Baresel (2000) Die Ergebnisse der chir. Therapie von Lid- und Orbitabasalomen des Krankengutes der Kl. Und Polikl. Für HNO-Kranke der FAU Erlangen-Nürnberg. Med. Diss. Erlangen.
- Barile P, Leroy C, Bolle S, Arrese JE, Hermanns-Le T, Pierard GE, Duchesne B (2004) Merkel cell carcinoma. *J Fr Ophtalmol* 27: 432 – 436.
- Barlow CF, Priebe C, Mulliken JB, Barnes PD, MacDonald D, Folkman J, Ezekowitz RA (1998) Spastic diplegia as a complication of interferon alfa 2a treatment of hemangiomas of infancy. *J Pediatr* 17: 625 – 638.
- Bart R, Schragr D, Kopf A, Bromberg J, Dubin N (1978) Scalpel Excision of Basal cell Carcinomas. *Arch Dermatol* 114: 739 – 742.
- Bergin DJ, Lapins NA, Deffer TA (1986) Intralesional 5-fluorouracil for keratoacanthoma of the eyelid. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2: 201 – 204.
- Beyer CK, Hughes S (1981) Lower lid reconstruction and complications. In: A. Hornblass (Hrsg) *The third international Symposium of plastic and reconstructive surgery of the eye and the adnexa*. Williams and Wilkins Co., Baltimore.
- Beyer-Machule CK (1982) *Plastische Chirurgie der Lider. Wundversorgung, Stellungskorrektur und Rekonstruktion*. Ferdinand Enke Stuttgart.
- Beyer-Machule CK (1993) *Plastische und rekonstruktive Lidchirurgie*. In: Wollensak J: *Ophthalmologische Komplikationen*. Thieme Stuttgart.
- Bhattacharya AK, Nayak SR, Kirtane MV, Ingle MV (1995) Sebaceous adenoma in the region of the medial canthus causing proptosis. *Dept of Otolaryngology and Head and Neck Surgery, Seth GS Medical College, Parel, Mumbai*. 87 – 88.
- Blei F, Walter J, Orlow SJ, Marchuk DA (1998) Familial segregation of hemangiomas

- and vascular malformations as an autosomal dominant trait. *Arch Dermatol* 134: 718 – 722.
- Boniuk M, Zimmermann LE (1968) Sebaceous carcinoma of the eyelid, eyebrow, caruncle and orbit. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 72: 619 – 642.
- Bornebusch M (2004) Basaliome der Lidregion. Med Diss Würzburg.
- Boulanger JM, Larbrisseau A (2005) Neurofibromatosis type 1 in a pediatric population: Ste-Justine's experience. *Can J Neurol Sci* 32: 225 – 31.
- Boynton JR, Searl SS, Caldwell EH (1986) Large periocular keratoacanthoma: the case for definitive treatment. *Ophthalmic Surg* 17: 565 – 569.
- Breuninger H, Becker G, Bootz F, Cornelius CP, Datz B, Garbe C, Horny HP, Laniado M, Plinkert PK, Reuß-Borst M, Stroebel W (1996) Solide Hauttumoren – Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Interdisziplinäres Tumorzentrum Tübingen.
- Brisko M (1988) Maligne epitheliale Tumoren des Gesichts. Med Diss. Tübingen
- Brodland DG, Zitelli JA (1992) Surgical margins for excision of primary cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2: 241 – 248.
- Brown ST, Nalley JF, Kraus SJ (1981) Molluscum contagiosum. *Sex Transm Dis*. 8: 227 – 234.
- Brun SC, Jakobiec FA (1997) Kaposi's sarcoma of the ocular adnexa. *Int Ophthalmol Clin*. 37: 25 – 38.
- Buchi ER, Daicker B, Huber P, Buchner SA (1995) Granuloma annulare of the eyelid. *Klein Monatsbl Augenheilkd* 207: 91 – 94.
- Bukal J, Fries R, Engleder R, Platz H (1982) Zur Klinik der Basaliome, Plattenepithelkarzinome und Keratoakanthome der Gesichts- und Halshaut. In: Pfeifer G, Schwenger N: Fortschritte der Kiefer- und Gesichtschirurgie. Band 27. Maligne Epitheliome der Gesichtshaut. Thieme Stuttgart.
- Buschmann W (1992) Stickstoff-Kryotherapie und Excision. *Ophthalmologie* 89: 237 – 242.
- Buschmann W (1999) Kryochirurgie von Tumoren in der Augenregion – Weiterentwicklung der Kryochirurgie in der Ophthalmologie / Dermatologie. Thieme Verlag Stuttgart.
- Busse H, Hollwich F (1992) Erkrankung der Lider in: Pau H: Lehrbuch der Augenheilkunde. Fischer Stuttgart.

- Calabrese L, Fleischer AB (2000) Thalidomide: current and potential clinical applications. *Am J Med* 108: 487 – 95.
- Ceballos PI, Ruiz-Maldonado R, Mihm MC (1995) Melanoma in children. *N Engl J Med* 332: 656 – 662.
- Chang E, Boyd A, Nelson CC, Crowley D, Law T, Keough KM, Folkman J, Ezekowitz RAB, Castle VP (1997) Successful treatment of infantile hemangiomas with interferon alfa-2b. *J Pediatr Hem Onc* 19: 237 – 244.
- Clark jr WH, From L, Bernardino EA, Mihm MC (1969) The histiogenesis and biologic behaviour of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res* 29: 705 – 727.
- Cook BE Jr, Bartley GB (1999) Epidemiologic characteristics and clinical course of patients with malignant eyelid tumors in an incidence cohort in Olmsted County, Minnesota. *Ophthalmology*. 106: 746 – 750.
- Day CL, Mihm MC, Sober AJ (1982) Narrower margins for clinical stage I malignant melanoma. *New Engl J Med* 306: 479 – 482.
- Descheemaeker MJ, Ghesquiere P, Symons H, Fryns JP, Legius E (2005) Behavioural, academic and neuropsychological profile of normally gifted Neurofibromatosis type 1 children. *J Intellect Disabil Res* 49: 33 – 46.
- Desjardins L, Dendale R, Schlienger P (2003) Radiotherapy in the treatment of eyelid tumors. *J Fr Ophtalmol*. 26: 84 – 87.
- D'Hermies F, Elmaleh C, Gemin Y, Renard G, Pouliquen Y (1992) Pigmented seborrheic wart on the skin of the eyelid. *J Fr Ophtalmol* 15: 633 – 635.
- D'Hermies F, Meyer A, Morel X, Bairi R, Elmaleh C, Renard G. Black hidrocystoma of the free margin of the eyelid (1999) *J Fr Ophtalmol*. 22: 599 – 601.
- D'Hermies F, Meyer A, Morel X, Halhal M, Sam H, Elmaleh C, Fayet B, Behar-Cohen F, Renard G (2002) Eyelid precancerous keratosis. *J Fr Ophtalmol*. 25: 337 – 340.
- D'Hermies F, Meyer A, Paycha A, Morel X, Sam H, Elmaleh C, Chauvaud D, Renard G (2003) Multilocular eyelid hidrocystoma: an anatomical and clinical observation. *J Fr Ophthalmol* 26: 106 – 9.
- Diegel JT (1986) Eyelid problems. Blepharitis, hordeola, and chalazia. *Postgrad Med*. 80: 271 – 272.
- Dithmar S, Daus W, Völcker HE (1993) Gedeckte Ruptur bei periorbitalen Dermoidzysten. *Klein Monatsbl Augenheilkd* 203: 403 – 407.

- Domarus D von, Hinzpeter EN, Naumann GOH (1976) Klinische Fehldiagnose „Chalazion“. *Klein Monatsbl Augenheilkd* 168: 175 – 181.
- Donaldson MJ, Sullivan TJ, Whitehead KJ, Williamson RM (2002) Squamous cell carcinoma of the eyelids. *Br J Ophthalmol* 86: 1161 – 1165.
- Donaldson MJ, Sullivan TJ, Whitehead KJ, Williamson RM (2003) Periocular keratoacanthoma: clinical features, pathology and management. *Ophthalmol* 110(7): 1403 – 1407.
- Doxanas MT, Green WR, Arentsen JJ, Elsas FJ (1976) Lid lesions of childhood: A histopathologic survey at the Wilmer institute (1923 – 1974). *J Pediatr Ophthalmol* 13: 7 – 39.
- Dummer R, Graf P, Greif C, Burg G (1998) Treatment of vascular lesions using the VersaPulse® variable pulse width frequency doubled neodymium:Yag laser. *Dermatology* 197: 158 – 161.
- Eder M, Pathologie des Wachstums und der Differenzierung (1990) In: Eder M, Gedigk P: *Allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie*. Springer Berlin
- Elder DE, Murphy GF (1991) Spindle and epithelioid nevi. In: *Melanocytic tumors of the skin: atlas of tumor pathology*. Third series, fascicle 2 Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC 40 – 57.
- Ellis FJ, Eagle RC Jr, Shields JA, Shields CL, Fessler JN, Takemoto LJ (1993) Phakomatous choristoma (Zimmerman's tumor). Immunohistochemical confirmation of lens-specific proteins. *Ophthalmology* 100: 955 – 960.
- Ernst K, Hundeiker M (1998) Stellenwert der kryochirurgie in der dermatologischen Praxis. *Z. Hautkr*, 73: 8 – 16.
- Esmaeli B, Youssef A, Naderi A, Ahmadi MA, Meyer DR, McNab A (2003) Margins of excision for cutaneous melanoma of the eyelid skin: the Collaborative Eyelid Skin Melanoma Group Report. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2: 96 – 101.
- Esterly NB (1995) Current problems in dermatology, cutaneous hemangiomas, vascular stains and malformations, and associated syndromes. *Mosby VII* 3: 5 – 108.
- Fawcett IM, Lee WR (1986) Merkel cell carcinoma of the eyelid. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 224: 330 – 335.
- Felipe de I, Quintanilla E (1997) Neurocutaneous syndromes with vascular alterations. *Med* 294: 1019 – 1025.
- Fijan S, Honigsmann Ortel B (1995) Photodynamic therapy of epithelial skin tumours

- using delta-aminolaevulinic acid and desferrioxamine. *Br J Dermatol* 133: 282 – 288.
- Fitzpatrick PJ, Jamieson DM, Thompson GA, Allt WEC (1972) Tumors of the eyelids and their treatment by radiotherapy. *Radiology* 104: 661 – 665.
- Fitzpatrick PJ, Thompson GA, Easterbrook WM, Gallie BL, Payne DG (1984) Basal and squamous cell carcinoma of the eyelids and their treatment by radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 10: 449 – 454.
- Flegel H, Tessmann K (1967) Gibt es ein weiches Fibrom der Haut? *Hautarzt* 18: 251 – 256.
- Frenk E (1961) Zur Histologie der Fibrome und Histiocytome der Haut. *Hautarzt* 12: 15 – 19.
- Gabel VP, Birngruber R (1988) Neodym-YAG-Laser-Anwendung versus konventionelle Mikrochirurgie. In: Wollensak J: *Laser in der Ophthalmologie*. Enke Stuttgart.
- Gäckle HC, Spraul CW, Wagner P, Moller P, Lang GK (2000) Merkel cell tumor of the eyelids: review of the literature and report of 2 patients. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 216: 10 – 16.
- Glassberg E, Lask G, Rabinowitz LG, Tunnessen WW (1989) Capillary hemangiomas: Case study of a novel laser treatment and a review of therapeutic options. *J Dermatol Surg Oncol* 15: 1214 – 1223.
- Goder GJ (1999) Tumoren der Lider in: Lommatzsch PK: *Ophthalmologische Onkologie*. Enke Stuttgart.
- Gonnering RS, Kronish JW (1988) Treatment of periorbital Molluscum contagiosum by incision and curettage. *Ophthalmic Surg* 19: 325 – 327.
- Gouider R, Azaiz MI, Kchouk M, Lasram L, Ben Osman A, Mrabet A (2005) Type 1 neurofibromatosis in Tunisia: 66 cases. *Ann Dermatol Venereol* 121: 185 – 9.
- Green A, Battistutta D (1990) Incidence and determinants of skin cancer in a high-risk Australian population. *Int J Cancer*. 46: 356 – 361.
- Griep C, Davelaar J, Scholten AN, Chin A, Leer JW (1995) Electron beam therapy is not inferior to superficial x-ray therapy in the treatment of skin carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 32: 1347 – 1350.
- Grossniklaus HE, Wojno TH, Yanoff M, Font RL (1996) Invasive keratoacanthoma of the eyelid and ocular adnexa. *Ophthalmol* 103: 937 – 941.

-
- Gunnarson G, Larko O, Hersle K (1990) Cryosurgery of eyelid basal cell carcinomas. *Acta ophthalmol* 68: 241 – 245.
- Guthoff R (1999) Seltene mesenchymale Weichteiltumoren in: Lommatzsch PK: *Ophthalmologische Onkologie*. Enke Stuttgart.
- Haigh PI, DiFronzo LA, McCready DR (2003) Optimal excision margins for primary cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Can J Surg*. 6: 419 – 426.
- Hamming N (1983) Anatomy and embryology of the eyelids: a review with special reference to the development of divided nevi. *Pediatr Dermatol*. 1: 51 – 58.
- Härle F (1993) *Atlas der Hauttumoren*. Carl Hauser München.
- Harris C (2005) Neurofibromatosis type 2-living with the complications: a case study. *J Neurosci Nurs* 37: 156 – 8.
- Herz E (2003) Maligne Tumoren und Paraneoplasien. In : Jung EG, Moll I: *Dermatologie*. Thieme Stuttgart.
- Hewes EH, Sullivan JH, Beard C (1976) Lower eyelid reconstruction by tarsal transposition. *Am J Ophthalmol* 81: 512 – 514.
- Hidano A, Nakajima S (1972) Earliest features of the strawberry mark in the newborn. *Br J Dermatol* 87: 138 – 144.
- Hintschich C, Stefani FH (2003) Tumoren der Lider und der Orbita in: *Manual KopfHalsMalignome*. Zuckerschwerdt München.
- Hiscott P, Seitz B, Naumann GO (1998) Epithelioid cell spitz nevus of the eyelid. *Am J Ophthalmol* 126: 735 – 737.
- Hoerauf H, Hüttmann G, Diddens H, Thiele B, Laqua H (1994) Die photodynamische Therapie (PDT) des Lidbasalioms nach topischer Applikation von delta-Aminolävulinsäure (ALA). *Ophthalmologie* 91: 824 – 829.
- Hoffmann NE, Bischof JC (2001) Cryosurgery of normal and tumor tissue in the dorsal skin flap chamber- Part II – injury response. *J. Biomech. Eng.* 123, 310 – 316.
- Holak H, Weber U, Holak N, Donhuijsen K (2003) Neuroendocrine tumors of visual system-Merkel cell carcinoma. *Klin Oczna*. 105: 362 – 366.
- Hsu HC, Lin HF (2004) Eyelid tumors in children: a clinicopathologic study of a 10 – year review in southern Taiwan. *Ophthalmologica*. 218: 274 – 277.

- Hübner H (1976) Zur Wiederherstellung des inneren Lidwinkels. *Klein. Mbl. Augenheilk.* 169: 207 – 211.
- Hübner H (1999) Chirurgische Therapie der Lidtumoren. In: Lommatzsch PK: *Ophthalmologische Onkologie*. Enke Stuttgart.
- Hughes WH (1937) A new method for rebuilding a lower lid. *Arch Ophthalmol* 17: 1008 – 1017.
- Hughes WH (1976) Total lower lid reconstruction: Technical details. *Trans Amer Ophthalmol Soc* 74: 321 – 329.
- Hundeiker M, Sebastian G, Bassukas ID, Ernst K, Hölzle E (2003) Kryotherapie in der Dermatologie. *J Dt Dermatol Ges* 4: 322 – 327.
- Irvine ED (1935) A note on cutaneous cancer in cotton mulespinners. *Brit med J* 996f
- Iwamoto T; Jakobiec FA (1979) Ultrastructural comparison of capillary and cavernous hemangiomas of the orbit. *Arch Ophthalmol* 97: 1144 – 1153.
- Jäger R (1983) örtliche Invasion, vertikale Tumordicke und Exzisionsabstände bei Basaliomen und primären Plattenepithelkarzinomen der Haut. *Med Diss Gießen*.
- Jean B, Thiel HJ, Stumper K (1989) CO₂ laser vaporization of papilloma of the conjunctiva and eyelids. *Fortschr Ophthalmol* 86: 672 – 675.
- John SM, Hamm H, Happle R (1990) Divided nevus—an embryological experiment of nature. *Hautarzt* 41: 696 – 698.
- Johnson TE, Tse DT, Byrne GE Jr, Restrepo A, Whitcomb CC, Voigt W, Benedetto P, Curtin V (1999) Ocular-adnexal lymphoid tumors: a clinicopathologic and molecular genetic study of 77 patients. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 3: 171 – 179.
- Jung EG (2003) *Benigne Tumoren und Naevi*. In: Jung EG, Moll I: *Dermatologie*. Thieme Stuttgart.
- Jung EG (2003) *Neurofibromatosis generalisata*. In: Jung EG, Moll I: *Dermatologie*. Thieme Stuttgart.
- Karvonen SL, Kallioinen M, Yla-Outinen H, Poyhonen M, Oikarinen A, Peltonen J (2000) Occult neurofibroma and increased S100 protein in the skin of patients with neurofibromatosis type 1: new insight to the etiopathomechanism of neurofibromas. *Arch Dermatol.* 136: 1207 – 1209.
- Kersten RC (1988) The eyelid crease approach to superficial lateral dermoid cysts. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 25: 48 – 51.
- Khan JA (2001) Laser Blepharoplasty 165 – 176. In: Chen WP: *Oculoplastik Surgery* –

The Essentials. Thieme Stuttgart

- Khayat D, Rixe O, Martin G, Soubrane C, Banzet M, Bazex JA, Lauret P, Verola O, Auclerc G, Harper P, Banzet P; French Group of Research on Malignant Melanoma (2003) Surgical margins in cutaneous melanoma (2 cm versus 5 cm for lesions measuring less than 2.1-mm thick) *Cancer* 8: 1941 – 1946.
- Kivela T, Tarkkanen A (1990) The Merkel cell and associated neoplasms in the eyelids and periocular region. *Surv Ophthalmol* 35: 171 – 187.
- Kiyokane K, Sakatani S, Kusakabe H, Iki M, Hirayama K, Yasuhara M, Yoshida Y, Kono K (1992) A statistical study on clinical findings of solar keratosis. *J Med.* 23: 389 – 398.
- Kordic R, Sabol Z, Cerovski B, Katusic D, Jukic T (2005) Eye disorders in neurofibromatosis (NF1). *Coll Antropol* 29: 29 – 31.
- Kreysel HW, Fritz K, Schüller S (1982) Histologie und Klinik der malignen Epitheliome der Gesichtshaut. In: Pfeifer G, Schwenzer N: Fortschritte der Kiefer- und Gesichtschirurgie Band 27 Maligne Epitheliome der Gesichtshaut. Thieme Stuttgart.
- Kreysel HW, Schulte-Hermann N (1977) Die Tumoren der Haut. *Med Welt* 28: 233 – 293.
- Kronish JW, Dortzbach RK (1988) Upper eyelid crease surgical approach to dermoid and epidermoid cysts in children. *Arch Ophthalmol.* 106: 1625 – 1627.
- Kuflik EG (1994) Cryosurgery updated. *J.Amer.Acad. Dermatol.* 31: 925 – 944.
- Laffitte E, Revuz J (2004) Thalidomide: an old drug with new clinical applications. *Expert Opin Drug Saf* 3:47 – 56.
- Lammert M, Friedman JM, Kluwe L, Mautner VF (2005) Prevalence of neurofibromatosis 1 in German children at elementary school enrollment. *Arch Dermatol* 141: 71 – 4.
- Landthaler M, Hohenleutner M, El-Raheem T ABD (1995) Laser therapy of childhood hemangiomas. *Brit J Dermatol* 133: 275 – 281.
- Lapid-Gortzak R, Lapid O, Monos T, Lifshitz T. (2000) CO₂-laser in the removal of a plexiform neurofibroma from the eyelid. *Ophthalmic Surg Lasers.* 31: 432 – 434.
- Lee SB, Saw SM, Au Eong KG, Chan TK, Lee HP (1999) Incidence of eyelid cancers in Singapore from 1968 to 1995. *Br J Ophthalmol* 83:595 – 7.
- Lehner U (1992) Die chirurgische Therapie des Basalioms und des Melanoms der Kopf-Hals-Region, eine retrospektive Studie. *Med Diss Würzburg.*

- Leitner C (1997) Evaluierung der Risikofaktoren für erhöhte Rezidivhäufigkeit von im Gesichtsbereich lokalisierten Basaliomen. Med Diss Erlangen.
- Leone CR, Hand SI (1979) Reconstruction of the medial eyelid. *Am. J. Ophthalmol.* 87: 797.
- L'Esperance FA (1988) Lasers in ophthalmology – past, present and future. In: Wollensak J: *Laser in der Ophthalmologie*. Enke Stuttgart.
- Lieb WE, Klink T, Münnich S (2000) CO₂- und Erbium-YAG-Laser in der Lidchirurgie – Ein Vergleich. *Der Ophthalmologe* 97: 835 – 841.
- Lieb WE, von Scheven A (2001) Hämangiome im Lidbereich. *Ophthalmologie* 12: 1209 – 1225.
- Lund OE, Stefanie FH (1992) Das Auge und seine Schutzorgane in: Eder M, Gedigk P: *Allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie*. Springer Berlin.
- Mackensen G (1964) Plastische Deckung großer Defekte am nasalen Lidwinkel. *Klein. Mbl. Augenheilk.* 144: 903 – 908.
- Malhotra R, Chen C, Huilgol SC, Hill DC, Selva D (2003) Mapped serial excision for periocular lentigo maligna and lentigo maligna melanoma. *Ophthalmology* 110: 2011 – 2018.
- Mansour AM, Barber JC, Reinecke RD, Wang FM (1989) Ocular choristomas. *Surv Ophthalmol.* 33: 339 – 58.
- Marchac D, Papadopoulos O, Duport G (1982) Curative and Aesthetic Result of surgical treatment of 138 Basal Cell Carcinomas. *J Dermatol Surg Oncol* 8: 379 – 387.
- Margo CE, Mulla ZD (1998) Malignant tumors of the eyelid: a population-based study of non-basal cell and non-squamous cell malignant neoplasms. *Arch Ophthalmol.* 116: 195 – 198.
- Matthäus W (1989) Kryotherapie maligner Lid- und Bindehauttumoren. In: *Kryotherapie in Ophthalmologie und Dermatologie und Grundlagen der therapeutischen Kälteanwendung*. Fischer Stuttgart.
- Mauriello JA Jr, Lambert WC, Mostafavi R (1996) Granuloma annulare of the eyelid. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 12: 141 – 145.
- McKelvie PA, McNab A, Francis IC, Fox R, O'Day J (2001) Ocular adnexal lymphoproliferative disease: a series of 73 cases *Clin Experiment Ophthalmol.* 6: 387 – 393.

- Mencia-Gutierrez E, Fernandez Gonzalez MC, Gutierrez Diaz E, Garcia Suarez E, Julve San Martin A, Gomez Ledesma I (2000) Squamous cell carcinomas of the eyelids: 18 cases. *Arch Soc Esp Oftalmol* 75: 665 – 669.
- Mencia-Gutierrez E, Gutierrez-Diaz E, Ricoy JR, Sarmiento-Torres B (2003) Eyelid phakomatous choristoma. *Eur J Ophthalmol*. 13: 482 – 485.
- Merkel F (1875) Tastzellen und Tastkörperchen bei den Hausthieren und beim Menschen. *Arch Mikrosk Anat* 11:636 – 652.
- Metz KA, Jacob M, Schmidt U, Steuhl KP, Leder LD (1998) Merkel cell carcinoma of the eyelid: histological and immunohistochemical features with special respect to differential diagnosis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 236: 561 – 566.
- Miller S (1991) Biology of basal cell carcinoma Part 1+2. *J Am Acad Dermatol* 24: 1 – 13, 161 – 175.
- Mittelviehhaus H (1992) Tarsconjunctival transposition. Causes, prevention and possibilities for correction of postoperative complications. *Ophthalmologie* 89: 227 – 232.
- Mohs FE (1986) Micrographic surgery for the microscopically controlled excision of eyelid cancers. *Arch Ophthalmol* 104: 901 – 909.
- Mortada A (1977) Neurofibromatosis of lid and orbit in early childhood. *J Pediatr Ophthalmol*. 14: 148 – 150.
- Muhammad SJ (2000) Zur gefrierschnittmikroskopisch kontrollierten Exzision und plastischen Rekonstruktion bei preiokulären Basaliomen. *Med Diss Erlangen*.
- Mustardé JC (1991) *Repair and Reconstruction in the Orbital region*. Churchill Livingstone Edinburgh.
- Nerad JA, Anderson RL (1988) CO2 laser treatment of eyelid syringomas. *Ophthalm Plast Reconstr Surg*. 2: 91 – 94.
- Neubauer H (1974) Freie Volltransplantate in der Lidchirurgie. *Klin Mbl Augenheilk* 165: 85.
- Ni Z (1996) Histopathological classification of 3,510 cases with eyelid tumor. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 32: 435 – 7.
- Nicoletti AG, Matayoshi S, Santo RM, Ferreira VR (2004) Eyelid merkel cell carcinoma: report of three cases. *Ophthalm Plast Reconstr Surg*. 20: 117 – 121.

- Ninomiya, Itoh, Henta, Ishibashi (1999) Photodynamic diagnosis of basal cell carcinoma of the lower eyelid using topical 5-aminolaevulinic acid and desferrioxamine. *Br J of Dermatol* 141: 580.
- Nola M, Lukenda A, Bollmann M, Kalauz M, Petrovecki M, Bollmann R (2004) Outcome and prognostic factors in ocular adnexal lymphoma. *Croat Med J* 3: 328 – 32.
- Orfanos CE, Doering C (1983) Malignes Melanom: Eine aktuelle Bestandsaufnahme. *Z Hautkr* 83: 881.
- Ozidal PC, Codere F, Callejo S, Caissie AL, Burnier MN (2004) Accuracy of the clinical diagnosis of chalazion. *Eye* 18: 135–138.
- Paredes BE (2004) Dermatopathologie. Institut für Pathologie der Universität Bern.
- Perez-Blazquez E, Villafruela I, Madero S (1999) Eyelid molluscum contagiosum in patients with human immunodeficiency virus infection. *Orbit*. 18:75 – 81.
- Management and prognosis of Merkel cell carcinoma of the eyelid (2001) Peters GB 3rd, Meyer DR, Shields JA, Custer PL, Rubin PA, Wojno TH, Bersani TA, Tanenbaum M. *Ophthalmology*. 108: 1575 – 1579.
- Philipp CM, Rohde E, Berlien HP (1995) Nd:YAG laser procedures in tumor treatment. *Semin Surg Oncol*. 4: 290 – 298.
- Piccinno R, Caccialanza M, Cusini M (1995) Role of radiotherapy in the treatment of epidemic Kaposi's sarcoma: experience with sixty-five cases. *J Am Acad Dermatol* 32:1000 – 3.
- Pinkus H (1958) Keratosis senilis. A biologic concept of its pathogenesis and diagnosis based on the study of normal epidermis and 1730 seborrheic and senile keratoses. *Am J Clin Pathol* 29: 193 – 207.
- Polito E, Leccisotti A, Frezzotti R (1993) Cosmetic possibilities and problems in eyelid neurofibromas. *Ophthalmic Paediatr Genet*. 14: 43 – 50.
- Puttermann AM (1978) Viable composite grafting in eyelid reconstruction. *Am. J. Ophthalmol*. 85: 237.
- Reisner K, Haase W (2005) Die Strahlentherapie von Hautkarzinomen aus heutiger Sicht. *Dtsch Arztebl* 102: A 1454 – 9.
- Rice A (1982) Rezidivraten epithelialer tumoren der Haut (Plattenepithelkarzinome und Basaliome) unter Berücksichtigung der Therapieform. *Med Diss Köln*.
- Riedel F, Windberger J, Stein E, Hormann K (1998) Treatment of peri-ocular skin

- lesions with the erbium:YAG laser. *Ophthalmologie* 11: 771 – 775.
- Rodenbach M, Gumbel H, Makabe R (1994) Laser therapy of eyelid and conjunctival tumors, especially in AIDS patients. *Ophthalmologie* 5: 691 – 3.
- Rogers GS, Kopf AW, Rigel DS (1986) Hazard-rate analysis in stage I malignant melanoma. *Arch Dermatol* 122: 999 – 1002.
- Rohrbach JM (1998) Tumoren der Lider. In: Rohrbach JM, Lieb WE: Tumoren des Auges und seiner Adnexe. Schattauer Stuttgart.
- Rossi P, Ducasse A, Pluot M, Brugniart C, Gotzamanis A, Jouhaud F (2002) Malignant fibrous histiocytoma of the eyelid. *J Fr Ophthalmol* 25: 1036 – 1042.
- Rulon DB, Helwig EB (1974) Cutaneous sebaceous neoplasms. *Cancer* 33: 82 – 102.
- Scherer E, Schietzel M (1976) Radiation therapy of eyelid carcinomas. *Strahlentherapie*. 151: 144 – 150.
- Schlienger P, Brunin F, Desjardins L, Laurent M, Haye C, Vilcoq JR (1996) External radiotherapy for carcinoma of the eyelid: report of 850 cases treated. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 34: 277 – 287.
- Schultz K (1987) Die Spinaliome, Basaliome und malignen Melanome der Haut an der Hals-, Nasen- und Ohrenklinik der Universität Tübingen zwischen 1968 und 1982. *Med Diss Tübingen*.
- Searl SS, Boynton JR, Markowitch W, diSant'Agnese PA (1984) Malignant Merkel cell neoplasm of the eyelid. *Arch Ophthalmol* 102: 907 – 911.
- Seregard S (1999) Phakomatous choristoma may be located in the eyelid or orbit or both. *Acta Ophthalmol Scand* 77: 343 – 346.
- Shorr N, Goldberg RA, David LM (1988) Laser treatment of juvenile hemangiomas. *Ophthalmol Plast Reconstruct Surg* 4: 131 – 134.
- Shuler JD, Holland GN, Miles SA, Miller BJ, Grossman I (1989) Kaposi sarcoma of the conjunctiva and eyelids associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Ophthalmol*. 107: 858 – 862.
- Sihota R, Tandon K, Betharia SM, Arora R (1996) Malignant eyelid tumors in an Indian population. *Arch Ophthalmol* 114:108 – 9.
- Solan MJ, Brady LW, Binnick SA, Fitzpatrick PJ, (1992) Skin; In: Perez CA, Brady RW, Principles and practice of radiation oncology. Lippincott Philadelphia 479 – 495.

- Spencer JM, Nossa R, Tse DT, Sequeira M (2001) Sebaceous carcinoma of the eyelid treated with Mohs micrographic surgery. *J Am Acad Dermatol* 44(6): 1004 – 1009.
- Staindl O (1993) Regionale lappen und freie Transplantate zur Defektrekonstruktion der Nase nach Basaliomresektion. In: Petres J, Lohrisch I: *Das Basaliom*. Springer Berlin.
- Steigleder GK (1990) Haut und Hautanhangsgebilde in: Eder M, Gedigk P: *Allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie*. Springer Berlin.
- Steigleder GK (1992) *Dermatologie und Venerologie*, 6. Auflage, Thieme Verlag Stuttgart.
- Stell AJ, Dobson JM, Langmack KJ (2001) Photodynamic therapy of feline superficial squamous cell carcinoma using topical 5-aminolaevulinic acid. *Small Anim Pract* 42: 164 – 169.
- Stevens A, Lowe J (1997) *Pathologie*. Ullstein Mosby Berlin
- Swanson MW, Cloud G (1991) A retrospective analysis of primary eye cancer at the University of Alabama 1958-1988. Part 2: Eyelid tumors. *J Am Optom Assoc*. 62: 820 – 3.
- Szeimies RM, Karrer S, Backer H (2005) Therapeutic options for epithelial skin tumors. Actinic keratoses, Bowen disease, squamous cell carcinoma, and basal cell carcinoma. *Hautarzt* 56:430 – 40.
- Talan-Hranilovic J, Cajkovic V, Gregurek-Novak T, Padovan S (1996) Frequency of skin cancer and other ultraviolet radiation provoked skin lesions of eyelid and periocular region in the 1981-1992 period. *Acta Med Croatica* 50: 29 – 32.
- Tenzel RR (1975) Reconstruction of the central one half of an eyelid. *Arch Ophthalmol*. 93: 125 – 126.
- Tenzel RR, Steward WB (1978) Eyelid reconstruction by semi circular flap technique. *Trans. Amer. Soc. Ophthalmol. Otolaryngol*. 85: 1164 – 1169.
- Tesluk GC (1985) Eyelid lesions: incidence and comparison of benign and malignant lesions. *Ann Ophthalmol* 17: 704 – 707.
- Thomas DJ, King AR, Peat BG (2003) Excision margins for nonmelanotic skin cancer. *Plast Reconstr Surg*. 1: 57 – 63.
- Thomas JM, Newton-Bishop J, A'Hern R, Coombes G, Timmons M, Evans J, Cook M, Theaker J, Fallowfield M, O'Neill T, Ruka W, Bliss JM; United Kingdom Melanoma Study Group; British Association of Plastic Surgeons; Scottish Cancer

- Therapy Network (2004) Excision margins in high-risk malignant melanoma. *N Engl J Med.* 8: 757 – 766.
- Timm A, Vick HP, Guthoff R (2002) Glabellar transposition flap for medial canthal reconstruction after tumour excision. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 10: 740 – 744.
- Tucker T, Wolkenstein P, Revuz J, Zeller J, Friedman JM (2005) Association between benign and malignant peripheral nerve sheath tumors in NF1. *Neurology.* 65: 205 – 11.
- Tur E, Brenner S (1998) Classic Kaposi's sarcoma: low-dose interferon alfa treatment. *Dermatology* 197:37 – 42.
- Vaziri M, Buffam FV, Martinka M, Oryschak A, Dhaliwal H, White VA (2002) Clinicopathologic features and behavior of cutaneous eyelid melanoma. *Ophthalmol* 109: 901 – 908.
- Vent S (1993) Behandlungsergebnisse nach operativer Therapie von Basaliomen im Kopf-Halsbereich. *Med Diss Erfurt.*
- Veronesi U, Cascinelli N (1991) Narrow excision (1-cm margin). A safe procedure for thin cutaneous melanoma. *Arch Surg.* 4: 438 – 441.
- Von Scheven A (2002) Klinischer Verlauf und Therapiemöglichkeiten kindlicher kapillärer Lidhämangiome mit besonderer Berücksichtigung der cw-Nd:YAG Laserkoagulation mit intraläsionaler Injektion von Kortikosteroiden. *Med Diss Würzburg.*
- Waldschmidt J, Berlien HP, Hauck GW, el-Dessouky M (1988) Selection of various types of lasers in the treatment of surface and deep vascular anomalies. *Z Kinderchir* 1: 6 – 10.
- Wananukul S (2002) Clinical manifestation and management of hemangiomas of infancy. *J Med Assoc Thai.* 85: 280 – 285.
- Weiß J (2003) Maligne Lymphome und ähnliche Erkrankungen. In : Jung EG, Moll I: *Dermatologie.* Thieme Stuttgart.
- Wohlrab TM, Rohrbach JM, Erb C, Schlote T, Knorr M, Thiel HJ (1998) Argon laser therapy of benign tumors of the eyelid. *Am J Ophthalmol* 5: 693 – 697.
- Yen MT, Tse DT, Wu X, Wolfson AH (2000) Radiation therapy for local control of eyelid sebaceous cell carcinoma: report of two cases and review of the literature. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 16: 211 – 215.

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Wolfgang LIEB möchte ich für die Überlassung des Themas der vorliegenden Arbeit und für die wertvollen Hinweise bei der Gestaltung herzlich danken.

Den Mitarbeitern des Archivs der Universitäts-Augenklinik Würzburg bin ich für die Mithilfe bei der Einsichtnahme der Krankenakten sehr dankbar.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Sebastian Riedel
Geburtsdatum: 13.10.1977
Geburtsort: Suhl
Eltern: Dr. med. Klaus Riedel und Dr. med. Mechthild Riedel
Familienstand: ledig
Nationalität: deutsch

Schulbildung

09/1984 – 08/1989 Polytechnische Oberschule Benshausen
09/1989 – 07/1997 Gymnasium Hassfurt am Main
07/1997 Abitur

Zivildienst

08/ 1997 – 08/ 1998 Deutsches Rotes Kreuz Hassfurt am Main

Hochschulbildung

11/ 1998 – 04/ 2003 Studium der Zahnmedizin an der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
11/ 2003 Zahnärztliche Prüfung (Staatsexamen)

Beruflicher Werdegang

09/ 2004 – 12/ 2004 Assistenz Zahnarzt in Zürich, Praxis
Dr. med. dent. Hans-Joachim Hartmann
Seit 01/ 2005 Assistenz Zahnarzt in Schwäbisch Gmünd,
Praxis Prof. Dr. A. Gutowski



