

**Aus der Augenklinik und Poliklinik
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. A. Kampik**

**Klinische Ergebnisse nach stereotaktischer Präzisionsbestrahlung
großer uvealer
Melanome mit dem Gamma-Knife**

**Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnheilkunde
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München**

**Vorgelegt von
Sabine Schonenbach
aus
Stuttgart
2006**

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: **Prof. Dr. med. Arthur J. Mueller**

Mitberichterstatter: **Priv. Doz. Dr. F.W. Kreth**
Prof. Dr. E. Dühmke

Dekan: **Prof. Dr. med. D. Reinhardt**

Tag der mündlichen Prüfung: **03.04.2006**

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	S. 1
2. Patienten und Methoden	S. 8
2.1 Patienten	S. 8
2.2 Methoden	S.10
3. Ergebnisse	S.13
3.1.1 Demographische Verteilung und Tumorcharakteristika der Patienten	S.13
3.1.2 Demographische Verteilung und Tumorcharakteristika bei Behandlungsbeginn <u>vor stereotaktischer Präzisionsbestrahlung</u>	S.14
3.1.3 Demographische Verteilung und Tumorcharakteristika mit einem Jahr <u>Nachbeobachtungszeit nach erfolgter Präzisionsbestrahlung</u>	S.18
3.1.4 Demographische Verteilung und Tumorcharakteristika mit zwei Jahren <u>Nachbeobachtungszeit nach erfolgter Präzisionsbestrahlung</u>	S.22
3.1.5 Demographische Verteilung und Tumorcharakteristika mit drei Jahren <u>Nachbeobachtungszeit nach erfolgter Präzisionsbestrahlung</u>	S.26
3.2.1. <u>Klinische Ergebnisse nach Bestrahlung mit dem Gamma-Knife</u>	S.29
3.2.2. <u>Daten der Patienten die ein Jahr nach Bestrahlung mit dem Gamma-Knife bulbuserhaltend behandelt werden konnten</u>	S.31
3.2.3. <u>Daten der Patienten die zwei Jahre nach Bestrahlung mit dem Gamma-Knife bulbuserhaltend behandelt werden konnten</u>	S.35
3.2.4. <u>Daten der Patienten die drei Jahre nach Bestrahlung mit dem Gamma-Knife bulbuserhaltend behandelt werden konnten</u>	S.39
3.2.5. <u>Allgemeine Entwicklungstendenz der uvealen Melanome nach Bestrahlung mit dem Gamma-Knife</u>	S.43

4. Diskussion S.45

5. Zusammenfassung S.51

6. Literaturverzeichnis S.54

1. Einleitung

Uveale Melanome sind die häufigsten intraokularen Augentumoren der erwachsenen Bevölkerung und kommen in der melanozyten- und gefäßreichen Uvea (Aderhaut, Ziliarkörper, Iris) vor. Sie sind zu etwa 85 % in der Aderhaut lokalisiert, seltener im Ziliarkörper und sehr selten in der Iris (Tabelle 1). Maligne Melanome können auch in der Bindehaut und vereinzelt im Bereich der Lider oder noch seltener in der Orbita oder den abführenden Tränenwegen auftreten.

Tabelle 1: Tumorlokalisation, mittleres Alter der Patienten und relative Häufigkeit intraokulärer maligner Melanome

Lokalisation	Mittleres Alter	Häufigkeit
Iris	48 Jahre	5 %
Ziliarkörper	56 Jahre	5-10 %
Aderhaut	55 Jahre	85 %

Chorioidale und Ziliarkörpermelanome treten pro Jahr in rund 6-7 Fällen bei einer Millionen Erwachsenen auf (Egan KM et al. 1988), (Wilkes SR et al. 1979). Die intraokulären malignen Melanome können selten von einem zuvor bestehenden Nävus ausgehen; meist entstehen sie jedoch de novo (Stefani FH und Mueller AJ 2000). Im allgemeinen treten intraokuläre Melanome einseitig auf, eine beidseitige Lokalisation ist äußerst selten zu verzeichnen. Das Wachstum der intraokuläre Melanome ist zu 90 % nodulär, zu 10 % flächig diffus.

Eine geschlechtsspezifische Prädisposition ist bei uvealen Melanomen nicht anzutreffen, so dass Frauen und Männer zu gleichen Teilen erkranken können. Wie auch bei den Melanomen der Haut ist bei den intraokulären Tumoren jedoch eine Einteilung nach dem Hauttypus der Personen möglich. So erkranken häufiger Menschen mit hellerer Haut und blauen Augen an einem intraokulären Melanom als Personen mit dunklerer Haut. Bei Kindern treten maligne Melanome kaum auf. Auch eine familiäre Prädisposition ist bei uvealen Melanomen extrem selten. Bei bestimmten Erkrankungen wie dem Morbus Recklinghausen (Neurofibromatose), der angeborenen Melanosis oculi und des angeborene Nävus Ota entwickeln jedoch die Betroffenen vermehrt intraokuläre Melanome.

Bei primärer Diagnosestellung ist eine Fernmetastasierung selten (unter 0,5 %). Intraokuläre Melanome metastasieren rein hämatogen, da Lymphgefäße in den Augen und der Orbita nicht vorhanden sind. Metastasierungen, die innerhalb der ersten 2-5 Jahre nach der Primärdiagnose auftreten, sind zu 95 % in der Leber anzutreffen und selten im zentralen Nervensystem (ZNS) lokalisiert. Bei der Feststellung von Lebermetastasen liegt die mittlere Überlebenszeit ohne Therapie bei 6-7 Monaten. Selbst eine systemische Chemotherapie verbessert die Prognose nicht nachweislich.

Die klinische Symptomatik hängt von der Lage und der Größe des Tumors ab. So findet man bei kleinen Melanomen am hinteren Augenpol frühe Degenerationen der Makula über dem Tumor, was in den meisten Fällen mit einer Verschlechterung der Sehschärfe einhergeht. Melanome, die nicht am hinteren Augenpol lokalisiert sind, können hingegen lange Jahre hinweg klinisch symptomlos bleiben. Sie werden erst durch sekundäre Veränderungen wie exsudative Netzhautablösung, intraokuläre Blutungen, Linsenveränderungen oder durch eine Augeninnendruckhöhung klinisch symptomatisch. Somit kann zwischen der Entstehung und der Diagnose eines Tumors anhand von Symptomen oftmals eine lange Zeitspanne liegen.

Die Diagnose intraokulärer maligner Melanome wird in der Regel durch eine rein klinische Untersuchung eines erfahrenen Ophthalmoonkologen gestellt (Tabelle 2). Ein histologischer Befund ist zur Bestätigung eines uvealen Melanoms in der Regel nicht notwendig. Die

klinische Untersuchung wird ophthalmoskopisch durchgeführt. Zur weiteren Untersuchung von Melanomen der Uvea stehen Methoden wie Sonographie mit A- Bild und B- Bild beziehungsweise Ultraschall- Biomikroskopie (UBM), Fluoreszenz- beziehungsweise Indozyaningrün- Angiographie, die Computertomographie, die Kernspintomographie (MRT) und in unklaren Fällen auch eine Biopsie zu Verfügung. Neben der klinischen Untersuchung nimmt die standardisierte Ultraschalluntersuchung des betroffenen Auges im A- Bild und B- Bild die weitaus wichtigste Stellung ein. Dies trifft insbesondere dann zu, wenn das tumorverdächtige Auge durch Medientrübung der Hornhaut, der Linse und des Glaskörpers verändert ist. Hier kann durch eine rein klinische Untersuchung kein Einblick in das Auge gewonnen werden, so dass eine eindeutige Diagnosestellung unmöglich ist. Mit dem A- Bild können die typischen Gewebscharakteristika des Melanoms dargestellt werden, im B- Bild erkennt man das extraokuläre Wachstum. Bei klaren Medien kann zusätzlich noch die Angiographie, welche die Gefäßmuster des Tumors zeigt, hinzugezogen werden. Damit wird auch die Auswirkung des Tumors auf die Netzhaut-Aderhaut-Schranke am retinalen Pigmentepithel dargestellt und zusätzlich mit Photos dokumentiert. Anhaltspunkte für eine weitere individuelle Prognose kann mittels der Indocyaningrün- Angiographie (ICG) anhand des Tumorgefäßmuster gewonnen werden. Das Computertomogramm, die Kernspintomographie oder eine Biopsie werden zum Nachweis eines uvealen Melanoms selten eingesetzt.

Tabelle 2: Diagnostik intraokularer maligner Melanome

Diagnostische Maßnahmen
<ul style="list-style-type: none">- Biomikroskopie (mit Ophthalmoskop/Spaltlampe)- Photodokumentation und Verlaufskontrolle- Intensivlichtdiaphanoskopie- Sonographie im A- Bild und B- Bild beziehungsweise im UBM- Fluoreszenz- beziehungsweise Indozyaningrün- Angiographie- Selten: Computertomographie, MRT, Biopsie

Für die Prognose uvealer Melanome ist einerseits die Lokalisation und andererseits die Größe entscheidend. So haben Aderhautmelanome eine 5-Jahres Mortalitätsrate von 25 %; bei Melanome des Ziliarkörpers steigt die 5-Jahres Mortalitätsrate auf circa 50 %. Diese Werte sind jedoch abhängig von der Größe und Zytologie der intraokulären Melanome des jeweiligen Tumors. Früher wurden uveale Melanome des Ziliarkörpers und der Aderhaut aufgrund der späten Diagnosestellung in den meisten Fällen enukleiert. Heute wird in den westlichen Ländern der überwiegende Teil der intraokulären Melanome bulbuserhaltend behandelt. Hierzu stehen eine Vielzahl von therapeutischen Möglichkeiten zu Verfügung:

- Die Photokoagulation mit Argon, Krypton oder Xenon ist nur für wenige kleinere, sehr flache Tumore von Bedeutung (Jalkh AE et al. 1988).
- Die lokale Bestrahlung mit Strahlenapplikatoren wie z.B. Ru-106 (Hallermann D und

Lommatzsch P 1979, Lommatzsch PK 1983) oder Jod-125 (Parker S und Rotman M 1980) ist bei kleinen Tumoren mit nachweislichen Tumorwachstum sowie bei mittelgroßen Tumoren die Standardtherapie. Die Applikatoren sind Betastrahler wie Ru-106, oder Gammastrahler wie Jod-125 und werden episkleral fixiert. Die Grenze für die strahlentherapeutische Anwendung von Betastrahlern (Ruthenium-106) liegt bei einer Tumorprominenz von 6 mm (Foerster MH et al. 1984) sowie einem Basisdurchmesser von 18 mm (Lommatzsch PK 1983). Mit niedrig energetischen Gamma-Strahlern (Jod-125 Applikatoren) können auch größere Tumoren einer Brachytherapy zugänglich gemacht werden. Bei dem Gamma-Strahler (Jod-125) wird das große Bestrahlungsvolumen mit erhöhter Eindringtiefe ausgenutzt, was aber den Nachteil hat, das bei diesen Strahlern die Komplikationsrate wesentlich erhöht ist.

- Eine Teletherapie am Cyclotron mit Protonen oder Heliumkernen (Shields JA et al. 1996) ist eine möglich Behandlung für mittelgroße bis große Tumore. Eine erhebliche Schwäche dieser Behandlungsform ist einmal der für die Therapie notwendige immense technische Aufwand und die hiermit verbundenen extremen Kosten. Zusätzlich kann es auch hier wie bei anderen Strahlentherapien von großen uvealen Melanomen zu erheblichen ophthalmologischen Komplikationen kommen (Blepharitis, Limbusstammzellinsuffizienz, Sekundärglaukom, Katarakt (Zehetmayer M et al. 1996). Bei der Teletherapie mit Protonen kann die Linse von der Bestrahlung oft nicht ausgenommen werden, so daß es zu einer subkapsulären Trübung dieser kommt (Gragoudas ES et al. 1995).

In einzelnen Fällen wird eine Enukleation aus folgenden Gründen durchgeführt:

- Bei sehr großer Ausdehnung des Tumors ist eine Bestrahlung nicht mehr möglich.
- Auch auf den Wunsch des Patienten wird eine Enukleation durchgeführt.

Die Bestrahlungstherapie großer uvealer Melanome war lange Zeit sehr umstritten. In den letzten Jahre hat sich jedoch gezeigt, dass auch große Melanome der Uvea durchaus für eine Bestrahlung zugänglich sind. So stehen durch Bestrahlung mit Protonen (Bonett D et al. 1993, Chauval P et al. 1996, Egger E et al. 1997, Gragoudas E et al. 1993, Gragoudas E et al. 1982, Habrand JL et al. 1995, Habrand JL et al. 1996), Helium-Ionen (Castro JR et al. 1997, Char DH et al. 1998, Daftari IK et al. 1997) und dem Gamma-Knife (Rennie I et al. 1996, Zehetmayer M et al. 1995, Zehetmayer M et al. 1997, Zehetmayer M et al. 1998) neue Behandlungsmöglichkeiten bei großen, ungünstig gelegene Aderhautmelanomen zur Verfügung. Die Radiochirurgie mit Protonen wurde in einem großen Rahmen am Massachusetts-General-Hospital der Harvard-Universität in Boston, USA, durchgeführt. Sie beruht auf der Ausnutzung physikalischer Eigenschaften schwerer, positiv geladener Teilchen. Bei dieser Studie wurden insgesamt 4300 Patienten bestrahlt (Kjellberg RN et al. 1987). Das Lawrence-Berkeley-Laboratory in Berkeley bei San Francisco, USA, bestrahlte ein Patientengut von insgesamt 1000 Patienten, davon 700 Tumorpatienten und 300 Personen mit Gefäßmißbildungen (AVM), mit Heliumionen am 184-Inch-Zyklotron. Weiterhin wurden 300 Patienten mit schweren Ionen am Bevalac behandelt (Castro JR und Reimers MM 1998). Sowohl die Protonenbestrahlung als auch die Bestrahlung mit schweren Ionen erbrachte sehr gute klinische Ergebnisse, waren aber aufgrund des technischen Aufwands und der hohen Kosten für eine erweiterte klinische Anwendung nicht geeignet (Becker G et al. 1996).

Im Jahre 1951 wurden von dem schwedischen Neurochirurgen Lars Leksell der Begriff der Radiochirurgie geprägt. Unter Radiochirurgie versteht man die von Leksell verwendeten Behandlungsmethoden und Techniken, die anhand von stereotaktischen Koordinaten eine kleinvolumige, hochdosierte, externe oder interstitielle Bestrahlung des Gehirns ermöglichen. Die Bedeutung der Radiochirurgie lag darin, eine genaue Lokalisation des Zielvolumens durch ein stereotaktische Führungssystem anzustreben, die Bestrahlung aus vielen Richtungen gleichzeitig durchzuführen und die Strahlendosis innerhalb eines Zielvolumens zu konzentrieren. Dies ermöglicht, die Umgebung des Zielvolumens durch einen steilen Dosisgradienten zu schonen, und die Applikation in einer Einzeldosis zu applizieren. Die Konzentration auf ein Zielvolumen wird durch die räumliche Verteilung der 201 schwachen

Einzelstrahlbündel (Kobalt-Quellen) gewährleistet. Dadurch wird also das Zielvolumen mit einer ausreichenden Dosis bestrahlt, während das umgebende gesunde Gewebe nur einer geringen Teildosis ausgesetzt ist (Brennblaseneffekt). Mit der Radiochirurgie stand somit eine Alternative zu der chirurgischen Behandlung von Hirntumoren zu Verfügung (Debus J et al. 1998). Das erste Gamma-Knife wurde dann 1960 von Lars Leksell in Zusammenarbeit mit dem Radiobiologen Borje Larrson konzipiert (Backlund EO 1969, Backlund EO 1991, Leksell L 1951, Sarby B 1974).

So entstand eine neue und vielversprechende Therapieform, die stereotaktische Präzisionsbestrahlung mit dem Gamma-Knife. Das Gamma-Knife wird nur bei Melanomen, welche groß und ungünstig gelegen sind und mit einer konventionellen Therapie nicht behandelbar wären, eingesetzt. Hierbei wird ionisierende Strahlung verwendet, die von 201 feststehenden Co-Quellen erzeugt wird. Die Strahlen werden einzeln vorkollimiert. Durch einen Kollimatorhelm kommt es zur sekundären Kollimation (Becker G et al.1996). Damit wird eine gezielte Bestrahlung des Tumors mit gleichzeitiger Schonung des umgebenden Gewebes erreicht. Dieses Verfahren ermöglicht, auch relativ große Aderhautmelanome nicht-invasiv zu behandeln. Zusätzlich kann die Bestrahlung mit dem Gamma-Knife in einer Sitzung erfolgen.

Seit 1995 steht uns in München ein Gamma-Knife zu Verfügung, was uns ermöglicht Melanome der Uvea damit zu behandeln. Unsere Studie umfasst 97 Patienten mit großen oder ungünstig gelegenen uvealen Melanomen, die sich einer Bestrahlung unterzogen. Ziel dieser Arbeit war es, die 1-Jahres-, 2-Jahres- und 3 Jahres-Ergebnisse der Patienten, nach erfolgter Bestrahlung mit dem Gamma-Knife, zu erfassen.

2. Patienten und Methoden

2.1. Patienten

Im Zeitraum von Juni 1997 bis April 2001 wurden 97 Patienten der Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München in enger Zusammenarbeit mit dem Gamma-Knife-Zentrum München stereotaktisch behandelt, nachdem sie ihre Einverständnis zu diesem neuen Therapieansatz erklärten. Bei allen Patienten war aufgrund der Ausdehnung der Tumoren (mit einer maximalen apikalen Tumorphöhe $> 12,9$ mm und basalen Tumordurchmesser > 25 mm) und der Tumorlokalisation eine bulbuserhaltende Therapie mit Ruthenium-106 Applikatoren oder Jod-125 Applikatoren nicht möglich (Langmann G et al. 1995). Alle 97 Patienten wurden im Anschluss an die stereotaktische Präzisionsbestrahlung mit dem Gamma-Knife in eine engmaschige Tumornachsorge aufgenommen. So wurde in regelmäßigen Abständen (4 Wochen, 8 Wochen, 3 Monate und danach alle 6 Monate) neben der klinischen Untersuchung standardisierte A- und B- Bild Echographien gemacht. Eine zusätzliche Kontrolle wurde mittels eines hochauflösenden Kernspintomogramm (MRT) 6 Wochen beziehungsweise 3 Monate nach Gamma-Knife Behandlung und dann im Abstand von 6 Monaten durchgeführt.

Alle Daten dieser 97 Patienten wurden getrennt nach 1-Jahres-, 2-Jahres- und 3-Jahres-Ergebnissen ausgewertet. Die nach mehr als einem Jahr gewonnenen Daten der Patienten wurden in die 1-Jahres-Ergebnisse zusammengefasst. Dabei flossen die jeweiligen Daten der Patienten mit einer Nachbeobachtungszeit von mehr als 2-Jahren sowohl in die 2-Jahres als auch die 1-Jahres-Ergebnisse. Bei den Patienten mit einer Nachbeobachtungszeit von mehr als 3 Jahren flossen alle jeweiligen Daten in die 1-Jahres-, 2-Jahres- und 3-Jahres-Ergebnisse.

In die Auswertung wurden demographische Verteilung und Tumorcharakteristika mit

aufgenommen:

- Als demographische Daten das Alter und das Geschlecht der Patienten
- Alle Patienten wiesen ein unilaterales Melanom auf. So wurde die Seitenverteilung der Tumoren mit in die Auswertung aufgenommen.

Bei den Tumorcharakteristika war die Lokalisation der Tumoren (an der Fovea, am Ziliarkörper, juxtapapillär oder chorioidal gelegen) für die Auswertung entscheidend. Abhängig von der Lokalisation der Tumoren traten bei einigen Patienten verschiedene strahlenbedingte Komplikationen auf.

Ausgewertet wurden folgende klinische Daten:

- Die Tumorregression oder auch weitere Tumorprogression wurde anhand des MRT's und der Echographie ausgewertet. Dabei wurden die präoperativen Daten mit den jeweiligen 1-, 2-, oder 3- Jahres- Ergebnissen verglichen.
- Der Visus wurde anhand klinischer Untersuchungen gewonnen. Dabei wurden ebenfalls die Ausgangsdaten bei Behandlungsbeginn mit denjenigen Daten, die nach mehr als 1-, 2- und 3- Jahren erfasst wurden, verglichen und ausgewertet.
- Daneben flossen die durch die Bestrahlung mit dem Gamma-Knife aufgetretenen Komplikationen in die 1-, 2-, 3- Jahres-Ergebnisse mit ein. Erfasst wurden folgende strahleninduzierte Veränderungen bzw. Komplikationen: Katarakt, Begleitablatio, sekundäres Glaukom, Rubeosis iridis, Iritis, Optikusatrophie und sekundäre Enukleation.

2.2. Methoden

Die Behandlung uvealer Melanome kann mit dem Gamma-Knife über eine stereotaktische Einzeldosis-Präzisionsbestrahlung erfolgen. Das Gamma-Knife ist ein geschlossenes System, bestehend aus einer Strahlungsquelle und einem hydraulisch steuerbaren Lagerungstisch. Durch die 201 Kobalt-Quellen, die in 5 Ringen angeordnet sind, wird die ionisierende Strahlung erzeugt. Die Kobaltquellen sind zylindrisch mit einem Durchmesser von 1 mm und einer Länge von 20 mm und haben eine spezifische Aktivität von 150 Curie/g.

Die Strahlen jeder Quelle werden vorkollimiert, die weitere Kollimation erfolgt durch den Kollimatorhelm. Der Kollimatorhelm wird durch einen stereotaktischen Metallrahmen am Kopf des Patienten in die richtige Position gebracht. Die Befestigung des stereotaktischen Metallrahmens erfolgt bei dem Patienten in Lokalanästhesie, der durch Periostschrauben am Schädel des Patienten fixiert wird (Mueller AJ et al. 2000, Zehetmayer M et al. 1996). Zur weiteren Kollimation, der Sekundärkollimation, stehen vier verschiedene Kollimatorhelme zu Verfügung, die unterschiedlich große Kollimatoröffnungen von 4 mm, 8 mm, 14 mm oder 18 mm besitzen und entsprechend der Tumorgröße ausgesucht werden. Diese Kollimatoröffnung können einzeln oder in Gruppen verschlossen werden, so dass keine Strahlung mehr durchtreten kann. Die selektive Ausblockung erfolgt über 6 cm hohe Propfen (Legierung mit 96% Wolfram), die in die Sekundärkollimatorbohrungen positioniert werden können.

Vor der eigentlichen Bestrahlung wird zur dreidimensionalen Erfassung des Tumors bzw. des Zielvolumens ein Bestrahlungsplan aufgestellt. Als bildgebendes Verfahren steht in erster Linie das Kernspintomogramm (MRT) zur Verfügung. Nur in Ausnahmefällen z.B. bei Patienten mit einem Herzschrittmacher kommt das Computertomogramm zum Einsatz.

Zusätzlich ist zur dreidimensionalen Erfassung des Tumors die exakte Ruhigstellung des betroffenen Auges für die gesamte Zeit der Behandlung eine unabdingbar wichtige Voraussetzung. Die Patienten erhalten hierzu eine retrobulbäre Anästhesie auf der zu behandelnden Seite mit dem Ziel der kompletten Bulbusakinesie. Anschließend werden

hochauflösende MRT- Bilder (3D-MPR, T2w), die über die Projektion von Bezugspunkten und -linien (fiducial points and -lines) eine exakte Erfassung der dreidimensionalen Tumorausdehnung ermöglichen, angefertigt (Zehetmayer M et al. (1995). Mittels dieser Bilder wird das Zielvolumen so erfasst, dass der Tumor mit einem ausreichenden Sicherheitsabstand stereotaktisch behandelt werden kann.

Weiterhin ist für die Bestrahlung die korrekte Fixation des stereotaktischen Metallrahmens entscheidend. Er wird mittels eines dreidimensionalen Achsensystem (x-y-z-Achsensystem) so fixiert, dass das uveale Melanom im Zentrum des Endkollimators des Gamma-Knifes zum Liegen kommt. Die Zielgenauigkeit des Behandlungs- und Darstellungssystems ist zusätzlich durch die Voxelgröße des MRT's, das 1,5 mm beträgt, begrenzt. Das Darstellungs- und Behandlungssystem liegt nach regelmäßigen Messungen in 95 % der beobachteten Fälle unter 0,5 mm in jeder Bildebene. Neben dem eigentlichen Zielvolumen werden auch Risikostrukturen wie das kontralaterale Auge, Nervus opticus, Linse, Tränendrüse in Schnittbildern dreidimensional segmentiert. Hierdurch lassen sich die räumlichen Beziehungen der einzelnen Strukturen zueinander klar abgrenzen und bei der Bestrahlung leichter schonen. Die partielle Ausblendung der einzelnen Strahlen über den Kollimatorhelm und durch die Konformationstechnik ermöglicht auch nicht-kugelige Strahlenvolumina zu erzeugen. Damit wird das Bestrahlungsfeld dem zu bestrahlenden dreidimensionalen Zielvolumen genau angepasst ("beam shaping") und der Schutz radiosensibler Strukturen gewährleistet (Mueller AJ et al. 2003). Es gibt nun eine Vielzahl von Möglichkeiten den Tumor je nach seiner geometrischen Ausdehnung zu bestrahlen. Diese ist abhängig von der Kombination der Variablen "Größe und Verschluss der Öffnungen des Kollimatorhelms", "Kopfpositionierung", "Anzahl und Lage der Zielpunkte" und "Bestrahlungsdauer".

Damit kann also eine optimale, mögliche Bestrahlungsgeometrie für jeden individuellen Fall erreicht werden.

Die Maximaldosis, mit der das Zielvolumen, d.h. der Tumor behandelt wurde, lag bei unserem Patientengut bei 50 Gy. Dabei wurde darauf geachtet, dass sich das Zielvolumen der Bestrahlung vollständig innerhalb der 50 % Isodose (25 Gy) befand. Alle Bereiche des

Tumors wurden dadurch mit einer Dosis von 50 % bestrahlt, was einer Dosis von 25 Gy entspricht (Mueller AJ et al. 2000). Nach jeder Dosisapplikation wurde eine stereotaktische MRT-Kontrolle durchgeführt, um zu überprüfen, ob sich bei der radiochirurgischen Behandlung die Position des Tumors im Bezug zu dem stereotaktischen Rahmens nicht verändert hatte.

3. Ergebnisse

3.1.1 Demographische Verteilung und Tumorcharakteristika der Patienten

Die demographischen Daten der Patienten und die Tumorcharakteristika wurden bei Behandlungsbeginn, d.h. vor der stereotaktischen Präzisionsbestrahlung sowie nach ein-, zwei und dreijähriger Nachbeobachtungszeit ausgewertet. Das Altersmedian der Patienten wurden in einem Diagramm aufgenommen (Diagramm 1).

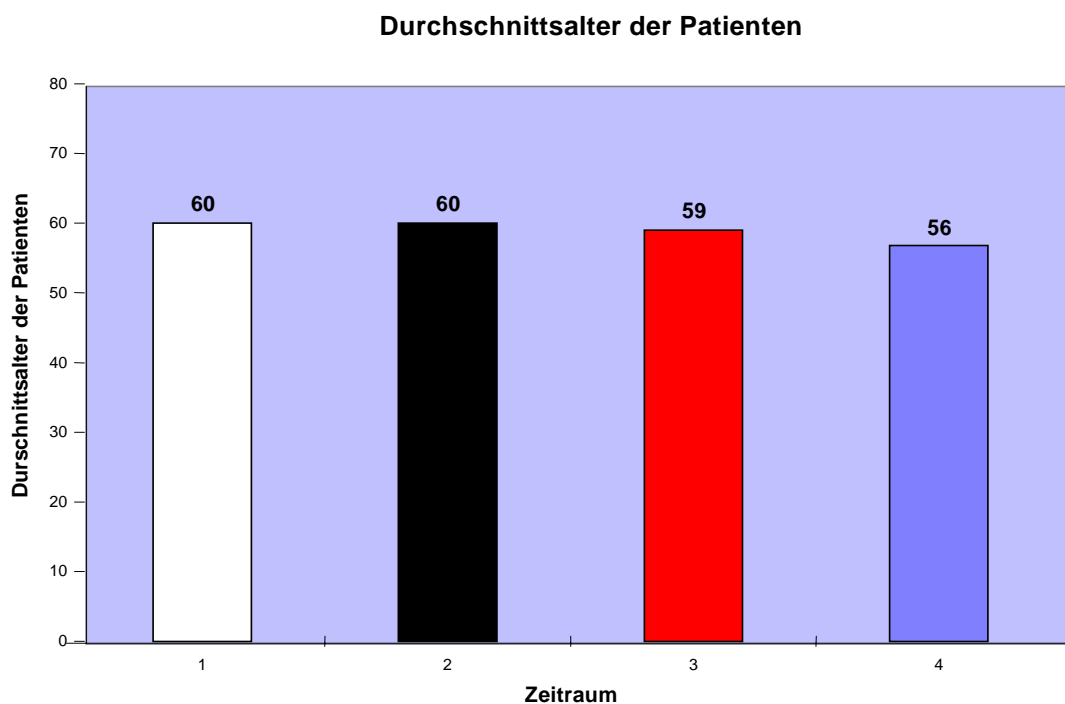


Diagramm 1: Darstellung des Durchschnittsalters der Patienten bei Diagnosestellung, sowie nach ein-, zwei- und dreijährigem Nachbeobachtungsintervall. Säule 1 zeigt, dass das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung bei 60 Jahren lag; bei der Säule 2 d.h. bei median 1 Jahr Nachbeobachtungszeit lag das Durchschnittsalter ebenfalls

bei 60 Jahren, während es bei Säule 3 (mediane Nachbeobachtungszeit bei 2 Jahren) auf 59 Jahre und bei Säule 4 (mediane Nachbeobachtungszeit bei 3 Jahren) weiter auf 56 Jahre sank.

3.1.2. Demographische Verteilung und Tumorcharakteristika bei Behandlungsbeginn vor stereotaktischer Präzisionsbestrahlung

Von den 97 Patienten waren 50 (51 %) männlich und 47 (49 %) weiblich (Diagramm 2).

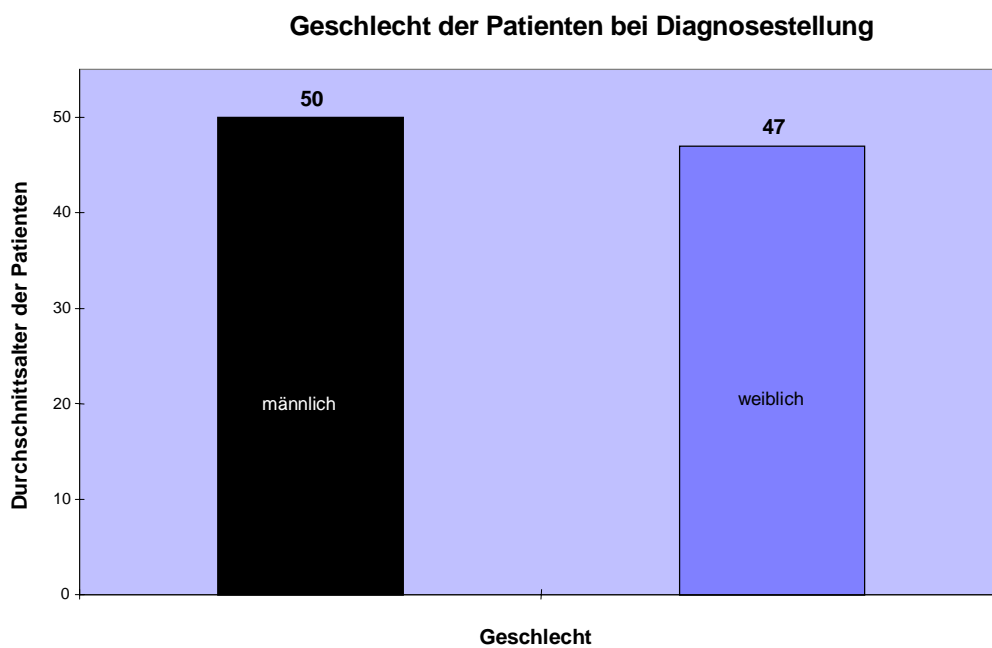


Diagramm 2: Bei Diagnosestellung konnten das gesamte Patientengut von 97 Patienten in 50 männliche und 47 weibliche Patienten eingeteilt werden.

Der Altersmedian der Patienten lag bei 62 Jahren mit einem 95 % Konfidenzintervall (KI) von 24 bis 84 Jahre, wobei sich das Durchschnittsalter der Frauen und der Männer bei 60

Jahren befand (Diagramm 3).

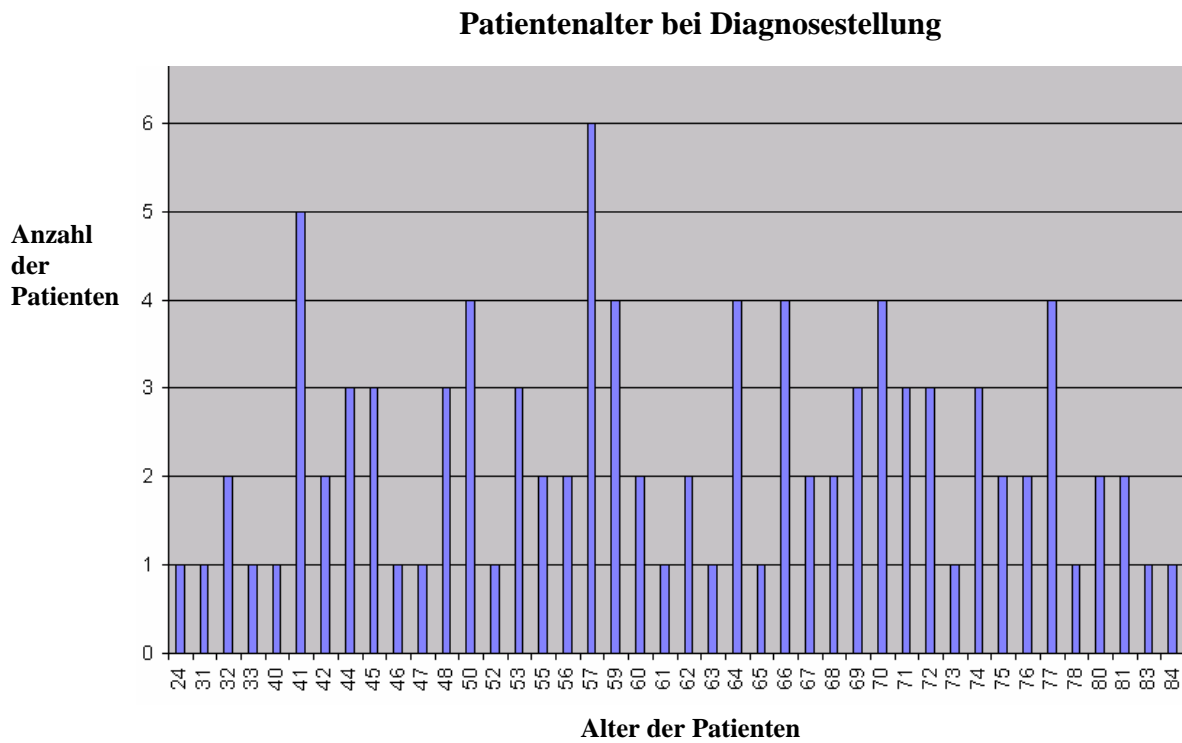


Diagramm 3: Anhand eines Säulendiagramms lässt sich die Altersverteilung der 97 Patienten bei Diagnosestellung zeigen.

Die Tumoren verteilten sich zu 55 % (53 Patienten) auf das rechte und zu 45 % (44 Patienten) auf das linke Auge (Diagramm 4).

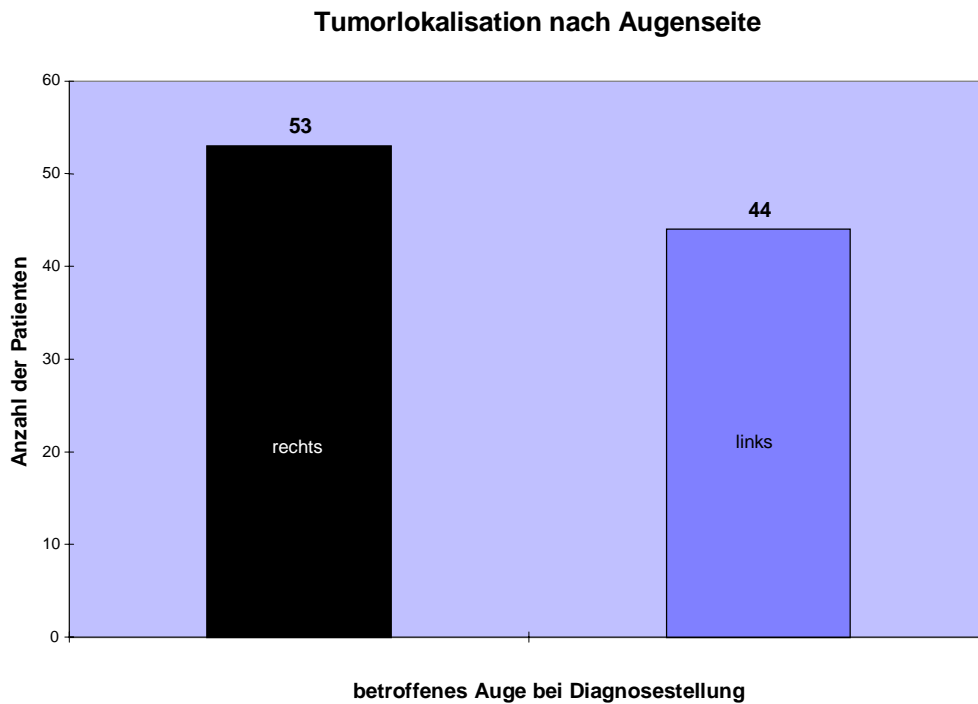


Diagramm 4: Bei Diagnosestellung lokalisierte sich bei 53 der 97 Patienten das uveale Melanom im rechten Auge, während bei 44 Patienten das linke Auge betroffen war.

Bei 43 Patienten (44 %) lokalisierte sich der Tumor chorioidal in der mittleren Peripherie, bei 21 Patienten (22 %) hatte der Tumor eine juxtapapilläre Lage. Weitere 17 Tumoren (18 %) befanden sich in der Makula. Die restlichen 16 Patienten (16 %) hatten einen Tumor im Ziliarkörper (Diagramm 5).

Lokalisation der Tumoren im Auge

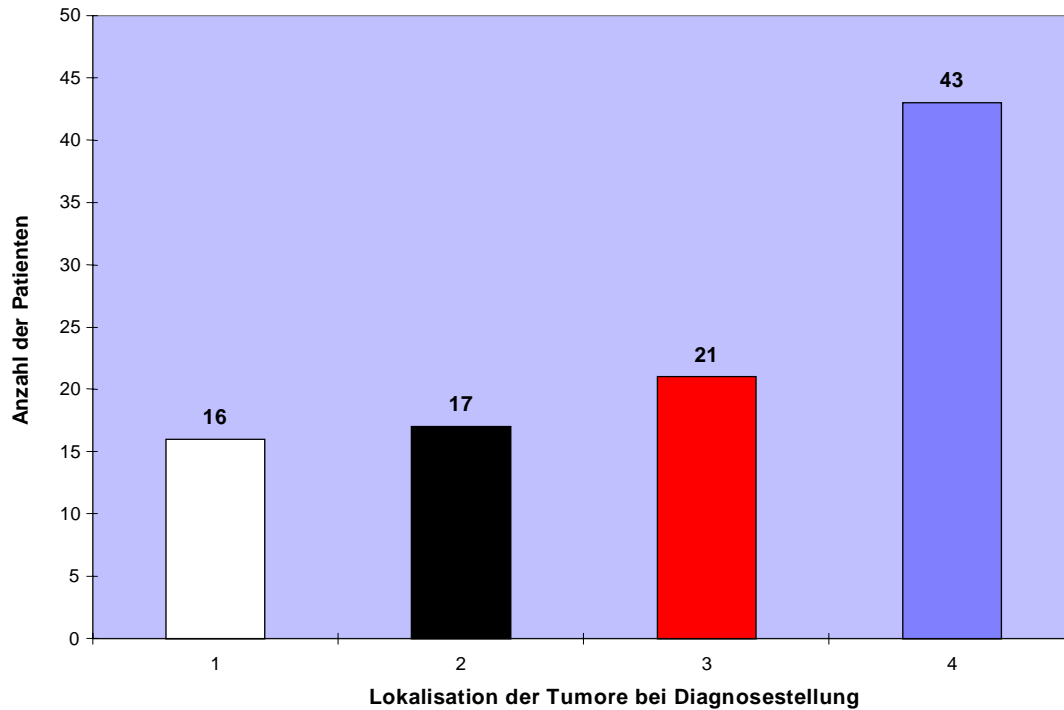


Diagramm 5: In diesem Diagramm wird die genaue Lage des Tumor im Auge dargestellt. Bei 16 lokalisierte sich der Tumor am Ziliarkörper (Säule 1), bei 17 an der Makula (Säule 2), bei 21 war die Lage juxtapapillär (Säule 3) und bei 43 war der Tumor chorioidalen in der mittleren Peripherie (Säule 4) gelegen.

3.1.3. Demographische Verteilung und Tumorcharakteristika mit einem Jahr Nachbeobachtungszeit nach erfolgter Präzisionsbestrahlung

Bei 73 Patienten lagen Daten mit einem Jahr Nachbeobachtungszeit nach erfolgter Bestrahlung vor (Diagramm 6). Von den 73 Patienten waren 37 männlich (51 %) und 36 (49%) weiblich (Diagramm7).

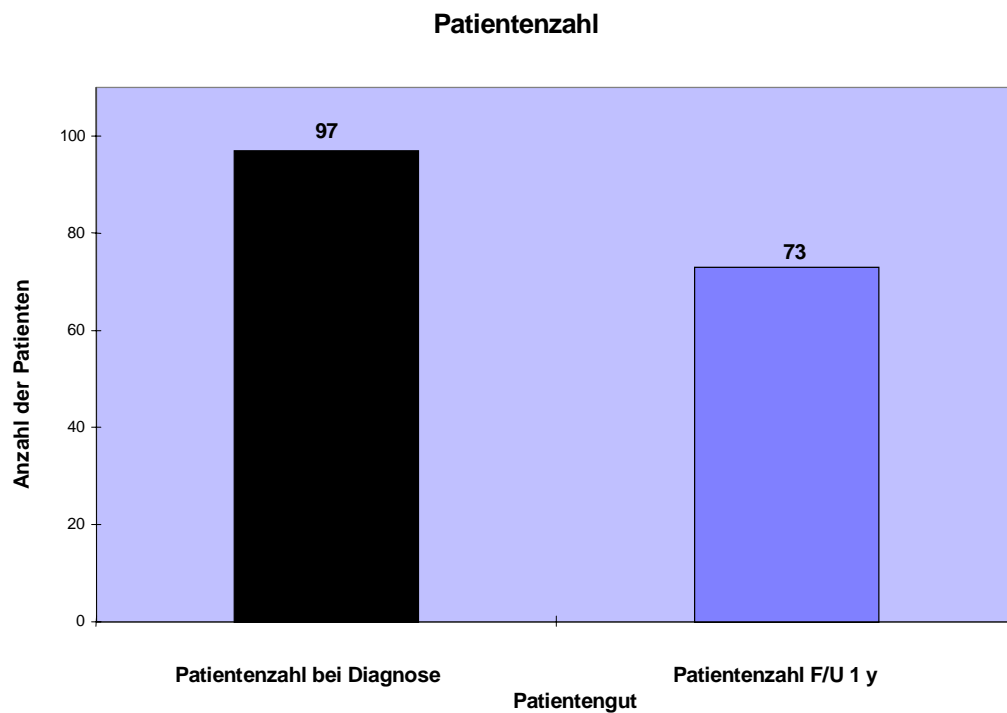


Diagramm 6: Darstellung der Anzahl der Patienten bei Diagnosestellung (97 Patienten) und nach einem Jahr Nachbeobachtungszeit (73 Patienten).

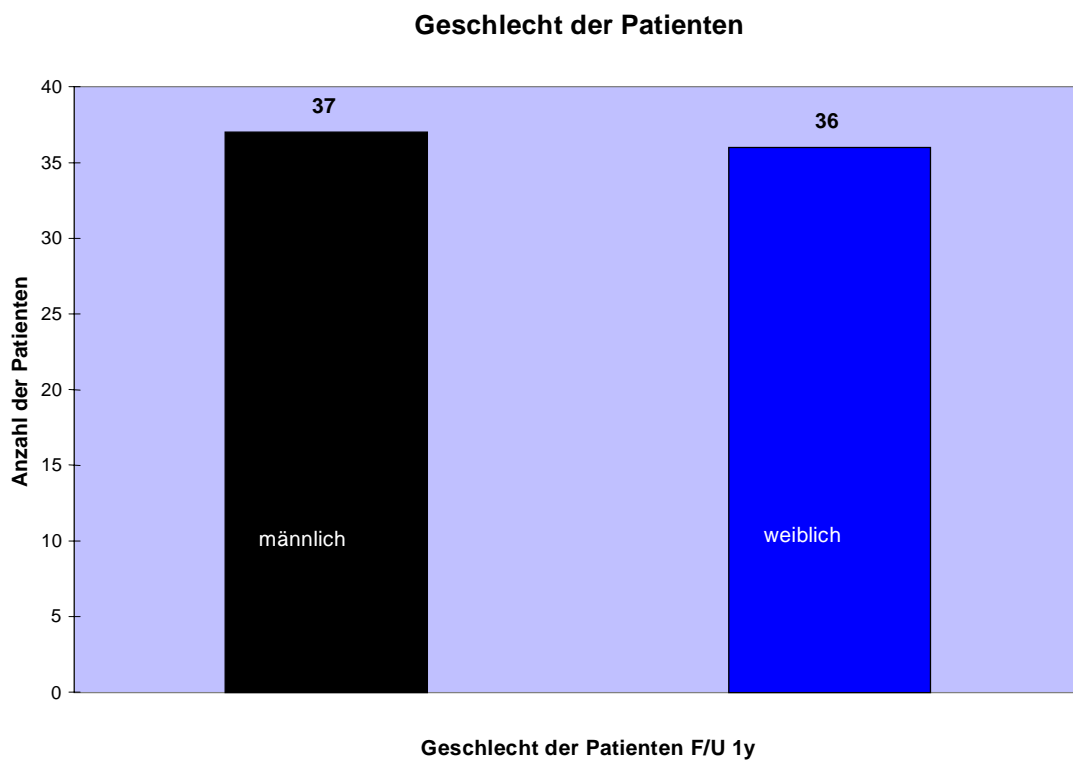


Diagramm 7: Einteilung der 73 Patienten nach dem Geschlecht.

Der Altersmedian lag bei 61 Jahren mit einem 95 % KI 24 bis 84 Jahren, wobei das Durchschnittsalter der Frauen bei 56 Jahren und das der Männer bei 64 Jahren lag. Die Tumoren lokalisierten sich zu 55 % (40) im rechten und zu 45 % (33) im linken Auge (Diagramm 8).

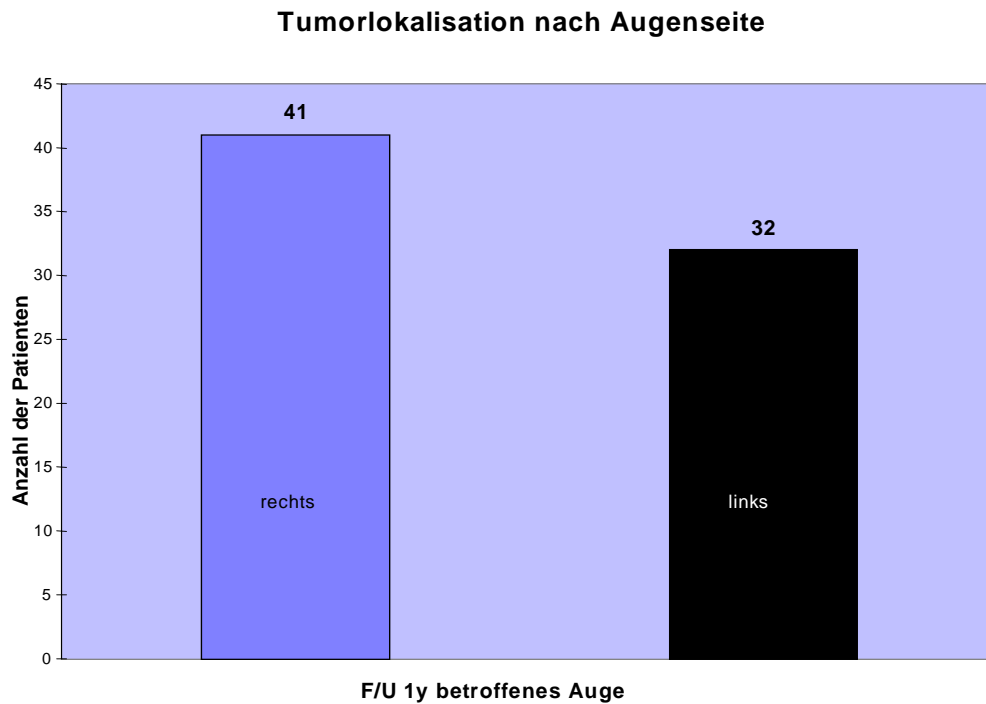


Diagramm 8: Bei 41 der 73 Patienten lokalisierte sich der Tumoren im rechten Auge, bei 32 Patienten im linken Auge.

Bei 29 der 73 Patienten (40 %) lag der Tumor chorioidal in der mittleren Peripherie, 15 Patienten (20,5 %) wiesen einen juxtapapillär gelegenen Tumor auf. Bei weitere 15 Patienten (20,5 %) befanden sich der Tumor im Ziliarkörper. Die restlichen 14 Patienten (19 %) hatten Tumoren, die sich in der Makula lokalisierten (Diagramm 9).

Lokalisation der Tumoren im Auge

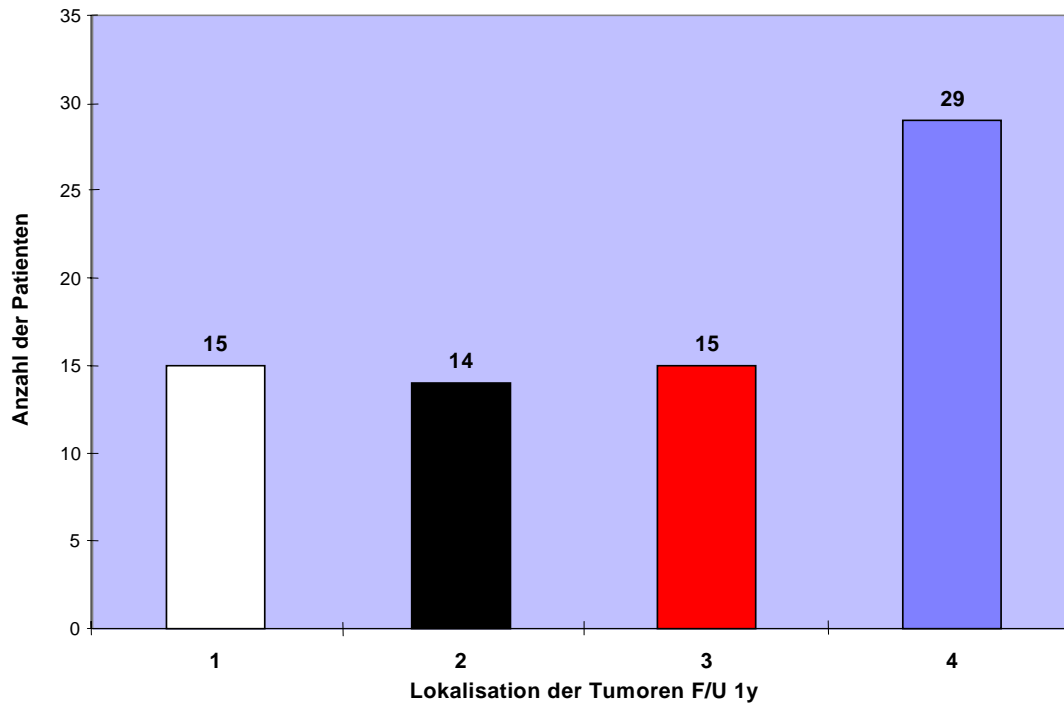


Diagramm 9: In diesem Diagramm wird die genaue Lage des Tumor im Auge dargestellt. Bei 15 lokalisierte sich der Tumor am Ziliarkörper (Säule 1), bei 14 an der Makula (Säule 2), bei 15 war die Lage juxtapapillär (Säule 3) und bei 29 war der Tumor chorioidalen in der mittleren Peripherie (Säule 4) gelegen.

3.1.4. Demographische Verteilung und Tumorcharakteristika mit zwei Jahren Nachbeobachtungszeit nach erfolgter Präzisionsbestrahlung

Die nach zwei Jahren erfolgte Nachbeobachtung umfasst 33 Patienten (34 %), wie in Diagramm 10 veranschaulicht.

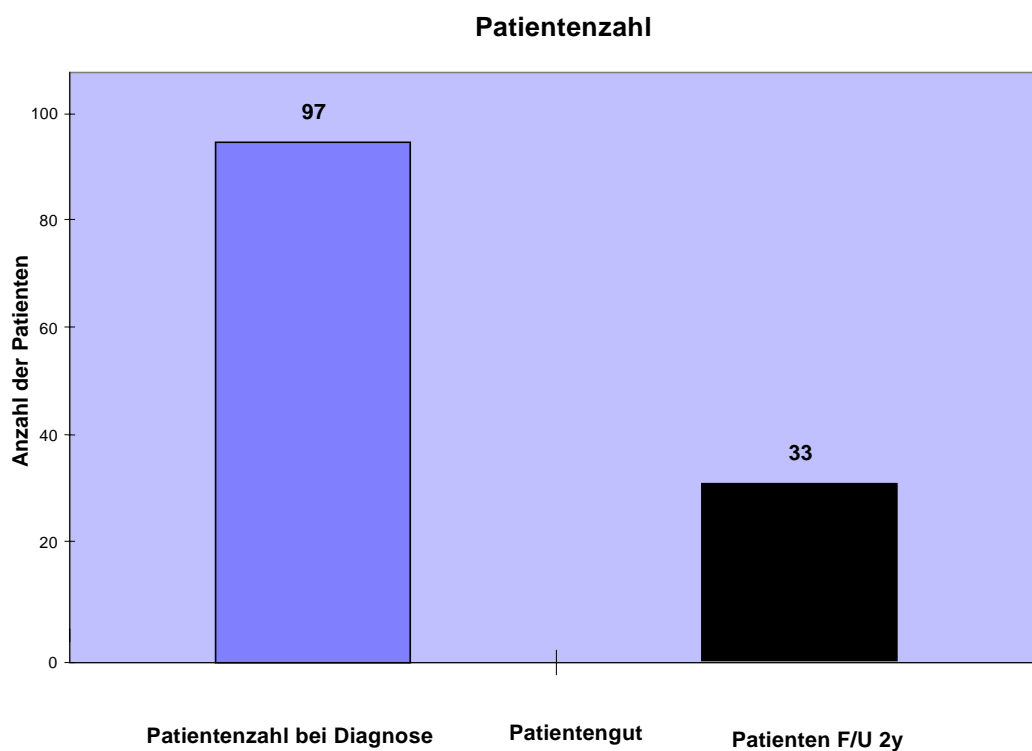


Diagramm 10: Darstellung der Anzahl der Patienten bei Diagnosestellung (97 Patienten) und nach zwei Jahren Nachbeobachtungszeit (33 Patienten).

Von den 33 Patienten waren 20 männlich (60 %) und 13 (40 %) weiblich (Diagramm 11).

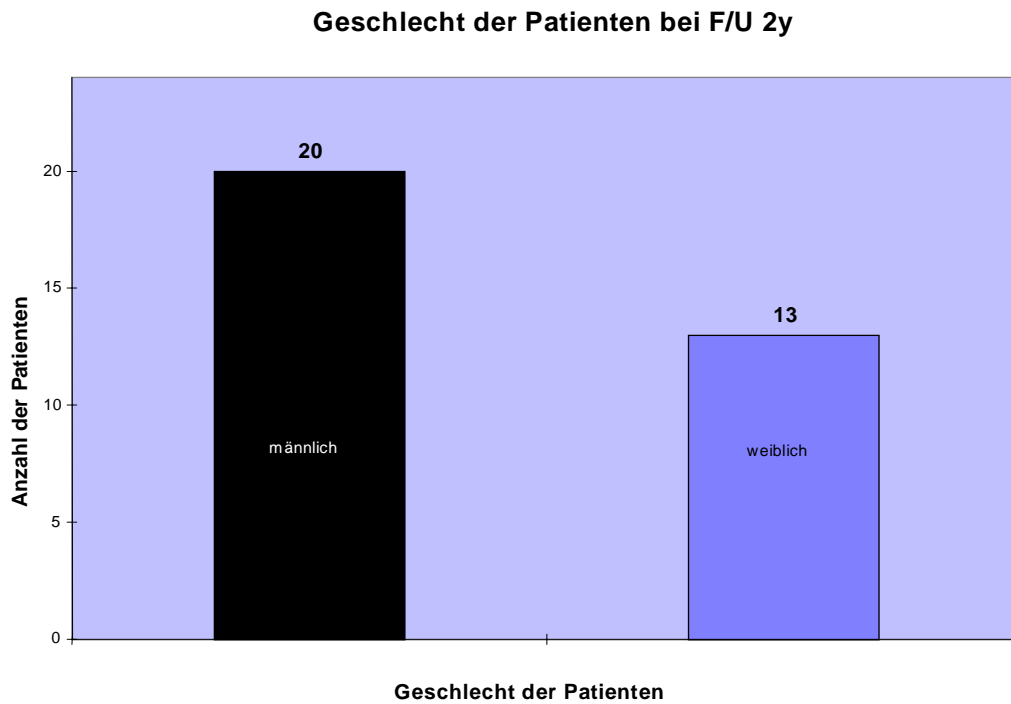


Diagramm 11: Einteilung der 33 Patienten nach dem Geschlecht.

Der Altersmedian lag bei 59 Jahren mit einem 95 % KI von 31-84 Jahren, das Durchschnittsalter lag bei 59 Jahren. Die Tumoren lokalisierten sich zu 55 % (18) im rechten und zu 45 % (15) im linken Auge (Diagramm 12).

Tumorlokalisation nach Augenseite

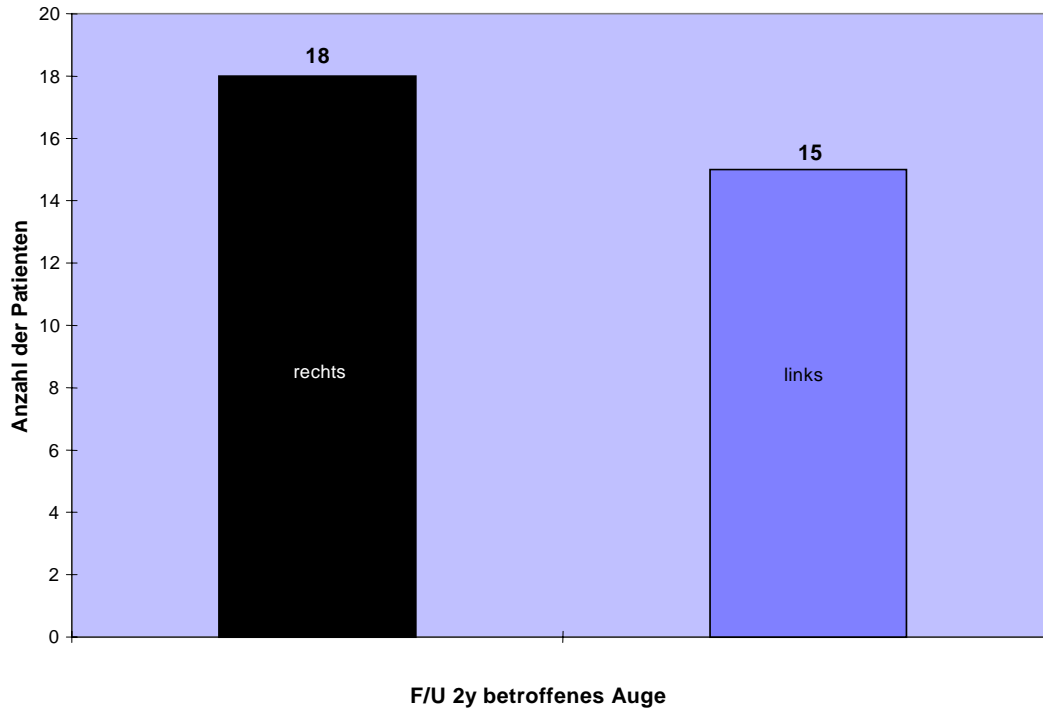


Diagramm 12: Bei 18 der 33 Patienten lokalisierte sich der Tumor im rechten Auge, bei 15 im linken Auge.

Bei 9 Patienten (28 %) lag der Tumor juxtapapillär, 8 der Tumoren (24 %) lokalisierten sich chorioidal in der mittleren Peripherie, 11 (33 %) befanden sich im Ziliarkörper und 5 (15 %) in der Makula (Diagramm 13).

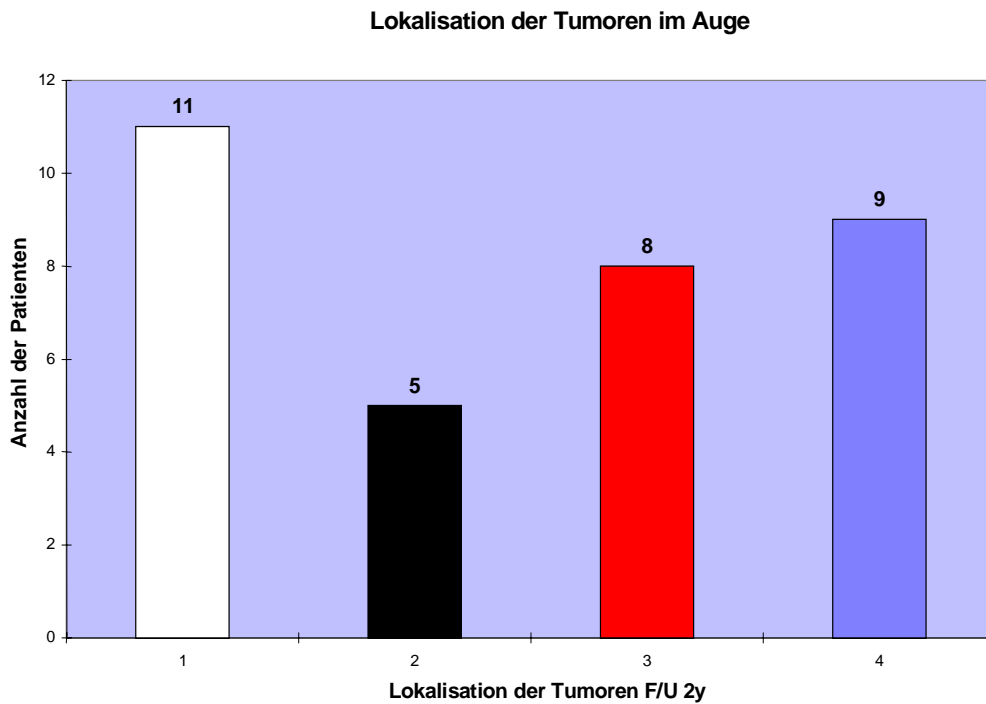


Diagramm 13: In diesem Diagramm wird die genaue Lage des Tumors im Auge dargestellt. Bei 11 lokalisierte sich der Tumor am Ziliarkörper (Säule 1), bei 5 an der Makula (Säule 2), bei 9 war die Lage juxtapapillär (Säule 3) und bei 8 war der Tumor chorioidalen in der mittleren Peripherie (Säule 4) gelegen.

3.1.5. Demographische Verteilung und Tumorcharakteristika mit drei Jahren Nachbeobachtungszeit nach erfolgter Präzisionsbestrahlung

In der nach drei Jahren erfolgten Nachbeobachtung befanden sich 15 Patienten (16 %), wie in Diagramm 14 veranschaulicht.

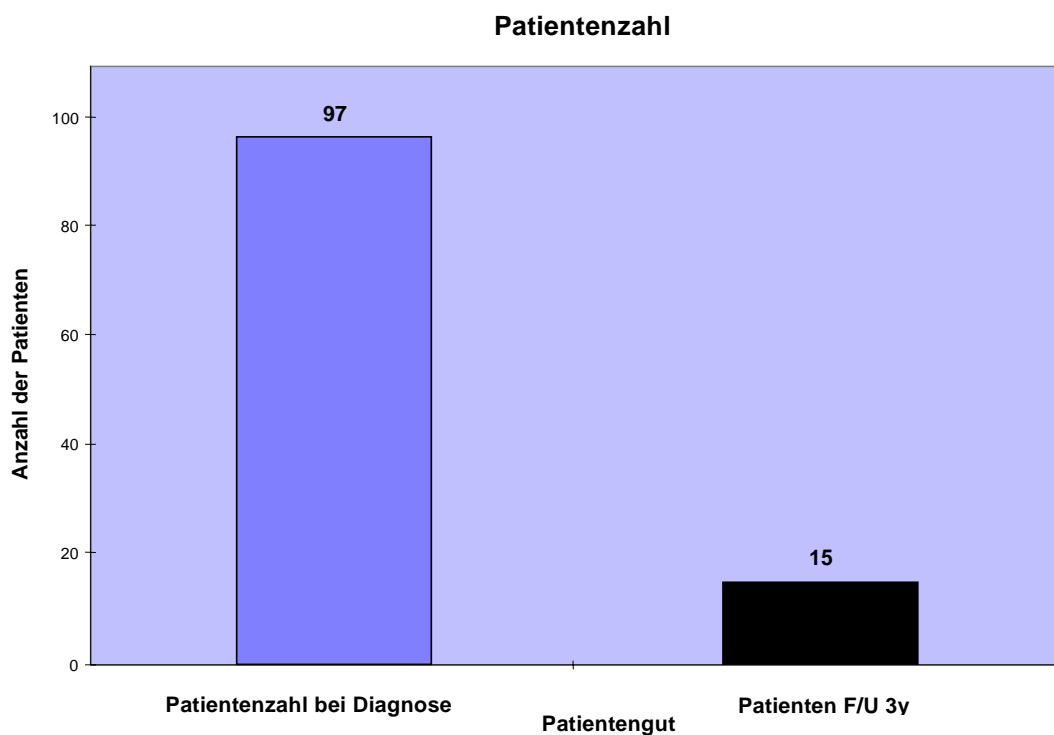


Diagramm 14: Darstellung der Anzahl der Patienten bei Diagnosestellung (97 Patienten) und nach drei Jahren Nachbeobachtungszeit (15 Patienten).

Von den 15 Patienten waren 10 (67 %) männlich und 5 (33 %) weiblich (Diagramm 15).

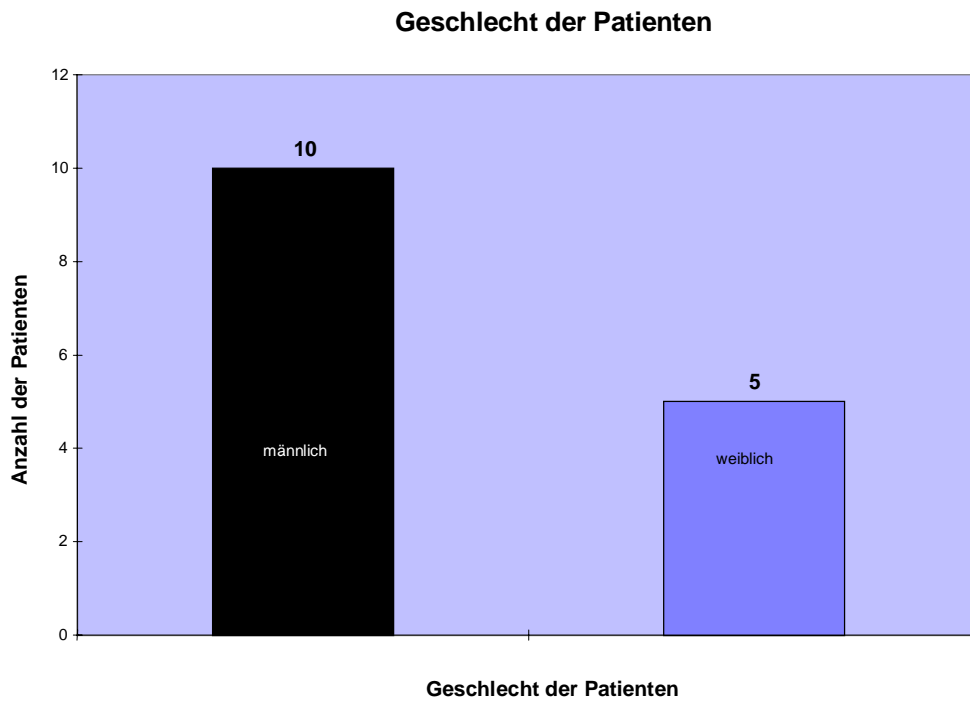


Diagramm 15: Einteilung der 15 Patienten nach dem Geschlecht.

Der Altersmedian lag bei 56 Jahren mit einem 95 % KI 31 bis 81 Jahren, das Durchschnittsalter bei 56 Jahren. Die Tumoren lokalisierten sich zu 53 % (8) im rechten und zu 47 % (7) im linken Auge (Diagramm 16).

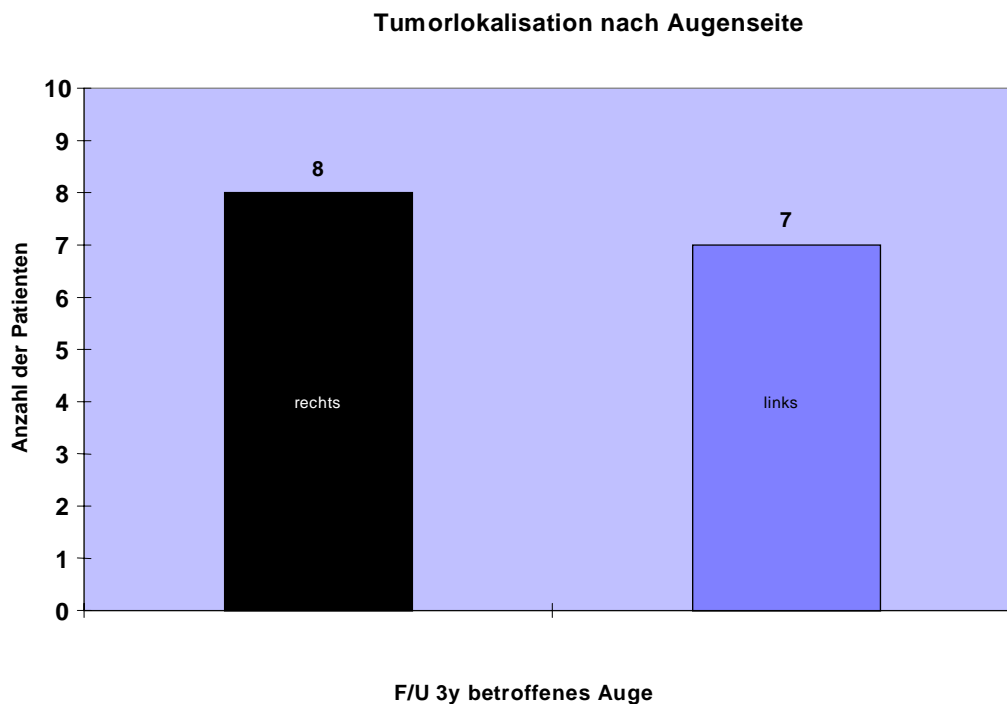


Diagramm 16: Bei 8 der 15 Patienten lokalisierte sich der Tumoren im rechten Auge, bei 7 Patienten im linken Auge.

Bei 3 Patienten (20 %) lag der Tumor juxtapapillär, 3 der Tumoren (20 %) lokalisierten sich chorioidal in der mittleren Peripherie, 5 (33 %) befanden sich im Ziliarkörper und 4 (27 %) in der Makula. Diagramm 17 zeigt die Tumorlokalisation.

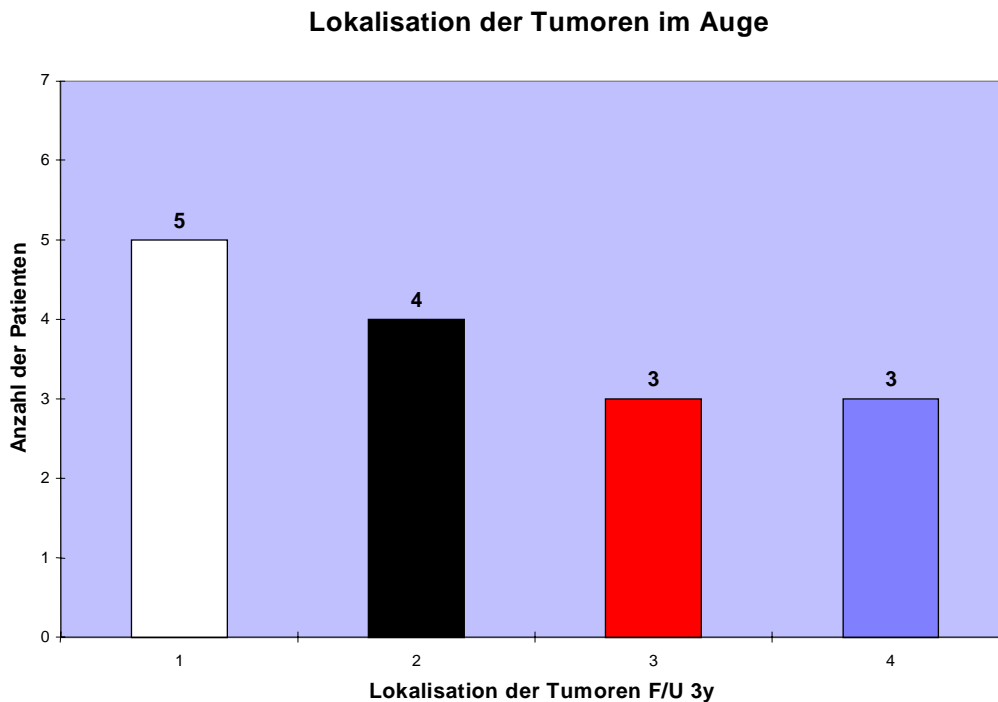


Diagramm 17: In diesem Diagramm wird die genaue Lage des Tumor im Auge dargestellt. Bei 5 lokalisierte sich der Tumor am Ziliarkörper (Säule 1), bei 4 an der Makula (Säule 2), bei 3 war die Lage juxtapapillär (Säule 3) und bei 3 war der Tumor chorioidalen in der mittleren Peripherie (Säule 4) gelegen.

3.2.1 Klinisch Ergebnisse nach Bestrahlung mit dem Gamma-Knife

Die 97 Patienten wurden in ein engmaschige Nachsorge aufgenommen. Mittels klinischer und echographischer Untersuchung konnte eine Progression oder eine Regression des Tumors bei den Patienten eindeutig bestimmt werden. Die lokale Tumorkontrolle wurde als andauernde Tumorregression oder als stoppende Tumorprogression definiert. Mit dem MRT konnte ein Rückgang des Tumolvolumens bestätigt werden. Über Verlaufsbefunde eines uvealen Melanoms in der stereotaktischen MRT (T2 w-Aufnahme) konnten zusätzliche Informationen über das Tumorwachstum oder -regression gewonnen werden. Abbildung 1 zeigt ein Aderhautmelanom vor der Bestrahlung mit dem Gamma-Knife, Abbildung 2 die Regression

des Tumors nach der Gamma-Knife-Behandlung im Verlauf.

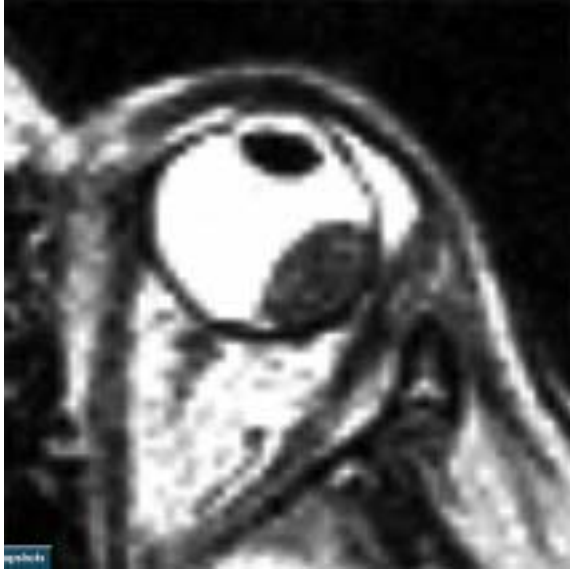


Abbildung 1: Aderhautmelanom im MRT (T2w) zum Zeitpunkt der Bestrahlung mit dem Gamma-Knife (Tumorvolumen 1,0 ccm)

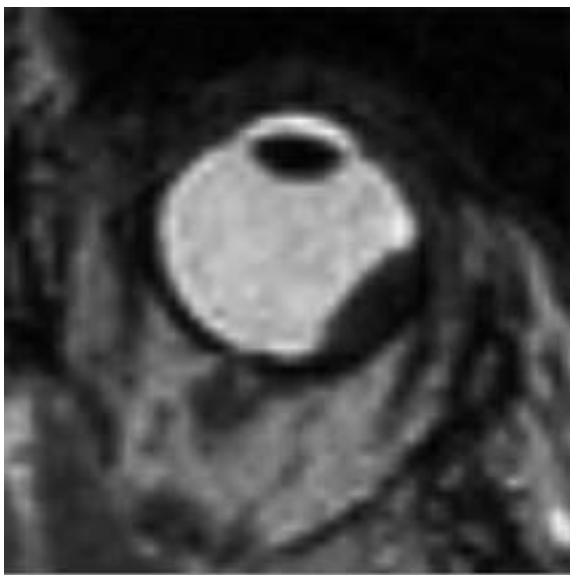


Abbildung 2: Aderhautmelanom im MRT (T2w) nach der Bestrahlung mit dem Gamma-Knife in der Verlaufskontrolle bei deutlicher Tumorregression (Tumorvolumen 0,25 ccm)

3.2.2. Daten der Patienten die ein Jahr nach Bestrahlung mit dem Gamma-Knife bulbuserhaltend behandelt werden konnten

Seit Beginn der Behandlung mit dem Gamma-Knife konnten 73 der insgesamt 97 Patienten in die einjährige Nachbeobachtungszeit von median 12 Monaten (95 % KI: 9-15 Monate) aufgenommen und in diesem Zeitintervall erfolgreich bulbuserhaltend therapiert werden. Bei den übrigen Patienten war die Behandlungszeit und damit die Tumorkontrolle zu kurz für die Aufnahme in die einjährige Nachbeobachtungszeit.

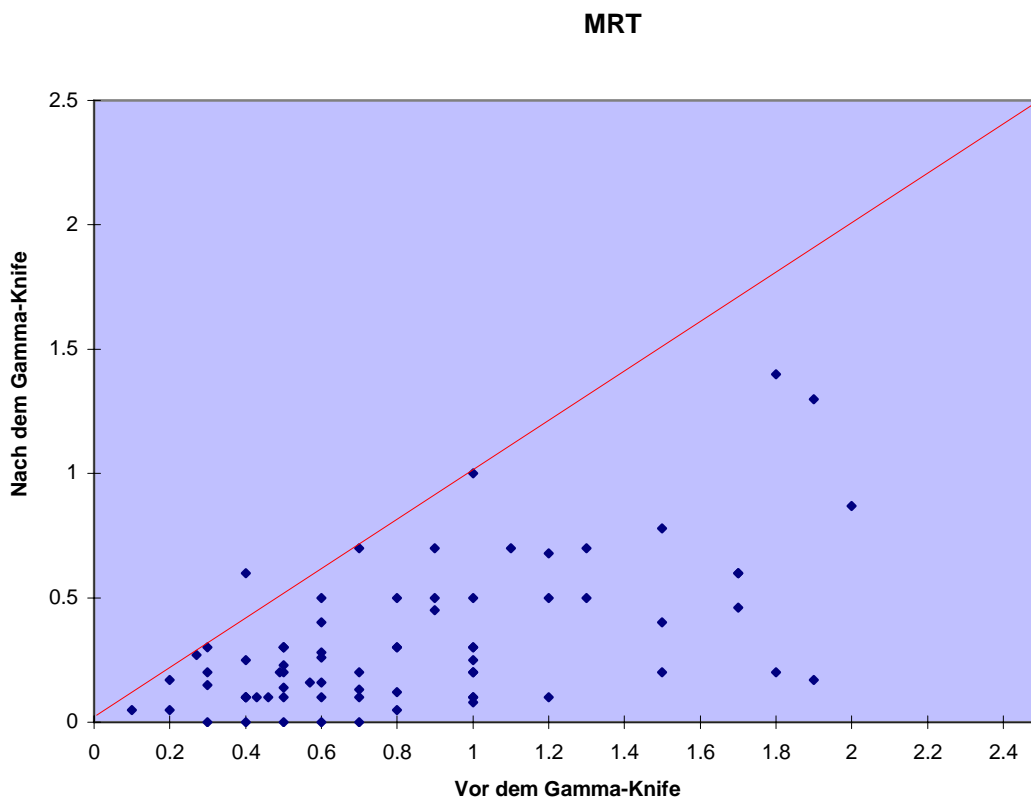


Diagramm 18: Punktediagramm zeigt die Werte des MRT's aller Patienten vor und nach der Behandlung mit dem Gamma-Knife. Bei 67 (92 %) der 73 Patienten war eine lokale Tumorkontrolle zu verzeichnen. Ein Patient (1 %) der 73 Patienten zeigte eine anhaltende Tumorprogression. Bei den restliche 5 Patienten (7 %) wich der Ausgangswert nicht von dem Wert ab der nach einem Jahr gemessen wurde

Im MRT war eine lokale Tumorkontrolle bei 67 Patienten (92 %) der insgesamt 73 Patienten zu verzeichnen (Diagramm 18). Bei einem der 73 Patienten (1 %) war eine anhaltende Tumorprogression deutlich zu erkennen und bei den restlichen 5 Patienten (7 %) wich der Wert nach einem Jahr nicht vom Ausgangswert ab. Die medianen Werte vor dem eigentlichen Behandlungsbeginn lagen bei $0,7 \text{ cm}^3$ (95 % KI: $0,1 \text{ cm}^3$ - 2 cm^3) und ein Jahr nach Therapiebeginn bei median $0,25 \text{ cm}^3$ (95 % KI: 0 cm^3 - $1,3 \text{ cm}^3$).

Ein weiterer wichtiger Parameter der Nachuntersuchung war das Echogramm, mit dem das Tumolvolumen überprüft wurde. Hier konnte bei 66 Patienten (91 %) von einer Vernarbung und/ oder eine deutliche Tumorregression gesprochen werden (Diagramm 19). Bei 4 Patienten (6 %) war ein progressives Tumorwachstum zu verzeichnen, bei 3 Patienten (4 %) blieb der Wert seit Beginn der Behandlung gleich.

Echographie

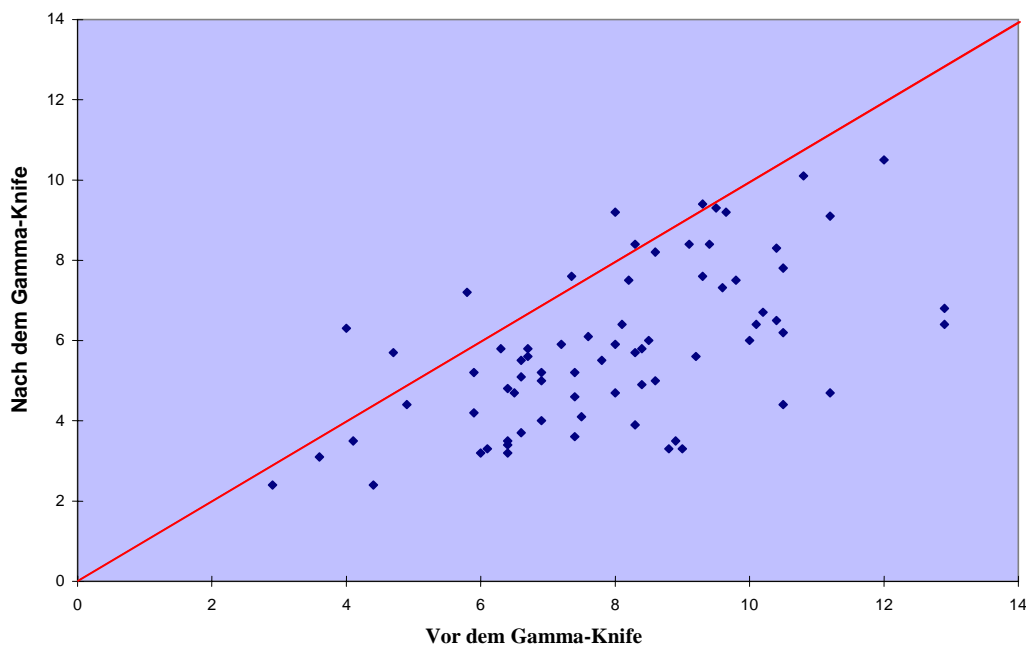


Diagramm 19: Punktediagramm zeigt echographische Werte aller 73 Patienten vor und nach der Behandlung mit dem Gamma-Knife. Bei 66 Patienten (91 %) konnte eine Tumorregression verzeichnet werden. 4 Patienten (5 %) zeigten eine Tumorprogression und bei 3 Patienten (4 %) blieb der Wert seit Beginn der Behandlung gleich.

Nach erfolgter Erstbehandlung wurden diese 4 Patienten, bei denen keine lokale Tumorkontrolle möglich war, einer weiteren Bestrahlung unterzogen. 2 der 4 Patienten, bei denen eine Progression des Tumors vorlag, musste dennoch im folgenden Jahr das betroffene Auge enukleiert werden.

Die maximale apikale Tumorphöhe betrug bei primärer Diagnosestellung im standardisierten A- Bild median 8,0 mm (95 % KI: 2,9 mm-12,9 mm). Nach der Behandlung mit dem Gamma-Knife war die maximale apikale Tumorphöhe auf den mediane Wert von 5,7 mm (95% KI: 2,4 mm-10,5 mm) abgesunken.

Bei 28 Patienten (38 %) war der Visus nach der Behandlung mit dem Gamma-Knife gleich geblieben, bei 4 Patienten (6 %) hatte sich der Visus gering verbessert und bei den restlichen 41 Patienten (56 %) war eine Verschlechterung des Visus zu erkennen (Diagramm 20).

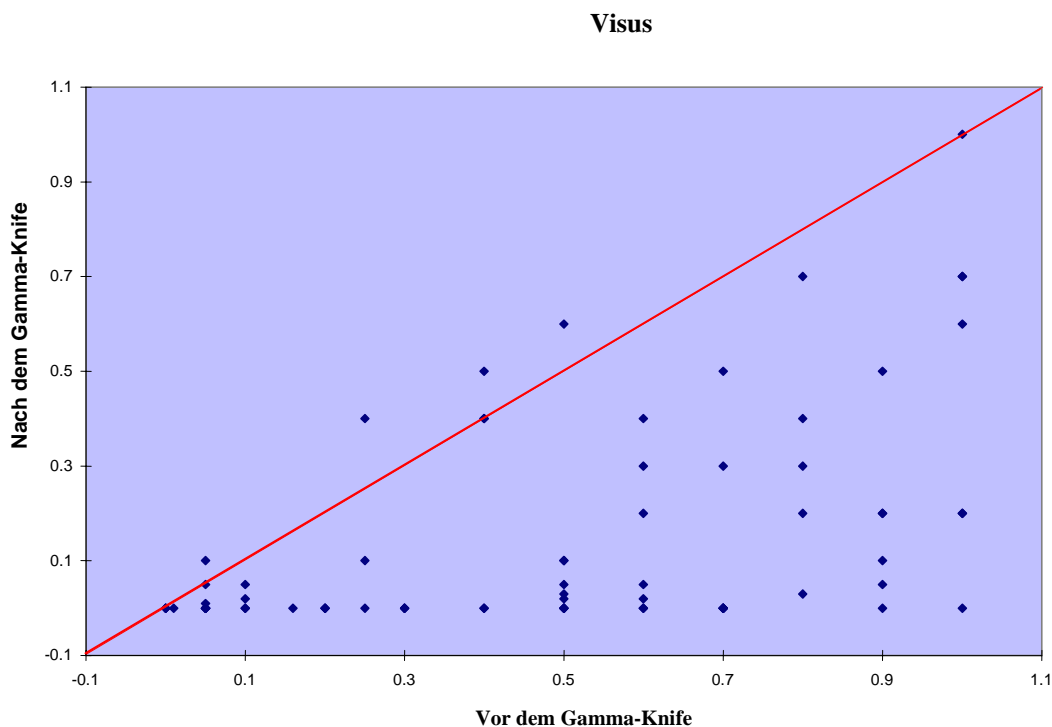


Diagramm 20: Das Punktediagramm zeigt den Visus der 73 Patienten vor und nach der Behandlung mit dem Gamma-Knife. Bei 28 Patienten (38 %) blieb der Visus nach der Behandlung mit dem Gamma-Knife gleich. 4 Patienten (6 %) zeigten eine geringe Verbesserung des Visus. Die restlichen 41 Patienten (56 %) zeigten eine deutliche Verschlechterung des Visus.

Bei 61 der 73 Patienten (69 %) konnte schon vor dem eigentlichen Behandlungsbeginn mit dem Gamma-Knife eine Begleitablatio beobachtet werden. Nach der stereotaktischer Bestrahlung mit dem Gamma-Knife war bei 17 Patienten der 61 eine Resorption der exsudativen Netzhautablösung zu verzeichnen. Bei den übrigen 45 Patienten konnten auch noch nach der Behandlung eine exsudative Netzhautablösung diagnostiziert werden.

12 (31 %) der 73 Patienten hatten bei Beginn der Bestrahlung mit dem Gamma-Knife keine Begleitablatio. Nach der einjährigen Nachbeobachtungszeit war bei 5 Patienten eine exsudative Netzhautablösung vorhanden, während bei 6 Patienten keine Begleitablatio zu diagnostizieren war. Somit zeigten 50 Patienten ein Jahr nach Bestrahlung mit dem Gamma-Knife eine Begleitablatio .

Neben der Begleitablatio tauchten noch weitere Komplikationen auf, die als Nebenwirkungen der Bestrahlung mit dem Gamma-Knife zu sehen waren. Durch die Lokalisation des Tumors und das damit notwendige Bestrahlungsfeld konnte auf bestimmte Strukturen (z.B. Linse) bei der Bestrahlung keine Rücksicht genommen werden was dementsprechend zu Nebenwirkungen (im Falle der Mitbestrahlung der Linse zum Katarakt) führte.

Als Nebenwirkung der stereotaktischen Bestrahlung mit dem Gamma-Knife traten folgende Komplikationen auf :

- 5 Patienten der 73 entwickelten während der Behandlung mit dem Gamma-Knife eine Iritis. Bei diesen 5 Patienten war das Melanom im Ziliarkörper lokalisiert.
- Weitere 10 der 73 Patienten hatten ein Melanom, welches am Ziliarkörper lokalisiert war. Nach der Bestrahlung mit dem Gamma-Knife entwickelten diese Patienten oftmals eine Rubeosis iridis verbunden mit einem sekundären Glaukom.
- Bei 1 Patienten der 73 trat ein sekundäres Glaukom ohne Verbindung mit einer Rubeosis

iridis auf.

- 20 der 73 Patienten entwickelten während des ersten Jahres ein massives Papillenödem mit späterer Optikusatrophie. Bei 15 Patienten musste die Papille mitbestrahlt werden, da sie an einem Melanom litten, welches eine juxtapapilläre Lage aufwies. Bei allen 15 Patienten war somit eine Optikusatrophie unumgänglich.
- 32 Patienten hatten postoperativ einen Katarakt entwickelt. Dieser konnte in fast allen Fällen auf die anteriore Lage des Melanoms zurückgeführt werden, da die Linse mit in das Bestrahlungsfeld einbezogen wurde.
- Bei 7 Patienten (10 %) der 73 Patienten musste in dem folgenden Jahr eine Enukleation durchgeführt werden. Grund für die Enukleation war meist ein starker Anstieg des Augeninnendrucks, so dass eine lokale Tumorkontrolle bei diesen Patienten nicht mehr möglich war.

3.2.3. Daten der Patienten die zwei Jahre nach Bestrahlung mit dem Gamma-Knife bulbuserhaltend behandelt werden konnten

Seit Beginn der Behandlung mit dem Gamma-Knife konnten von den insgesamt 97 Patienten 33 in die zweijährige Nachbeobachtungszeit von median 24 Monaten (95 % KI: 21-27 Monate) aufgenommen und in diesem Zeitintervall erfolgreich bulbuserhaltend therapiert werden. Bei den übrigen Patienten war entweder die Behandlungszeit/ Tumorkontrolle zu kurz, sie verstarben oder das betroffene Auge musste enukleiert werden. Wie zuvor beschrieben war eine Enukleation des Auges bei 7 Patienten im Verlauf des ersten Jahres notwendig.

Im MRT war bei 31 Patienten (94 %) der insgesamt 33 Patienten eine Tumorregression zu

verzeichnen (Diagramm 21). Bei 2 Patienten (6 %) entsprachen die Werte nach zwei Jahren den Ausgangswerten. Ein progressives Wachstum des Tumors war bei keinem der 33 Patienten zu erkennen. Die medianen Werte nach der stereotaktischen Bestrahlung mit dem Gamma-Knife lagen bei $0,16 \text{ cm}^3$ (95 % KI: 0 cm^3 - $0,7 \text{ cm}^3$). Anhand des Punktediagramms werden diese Werte veranschaulicht.

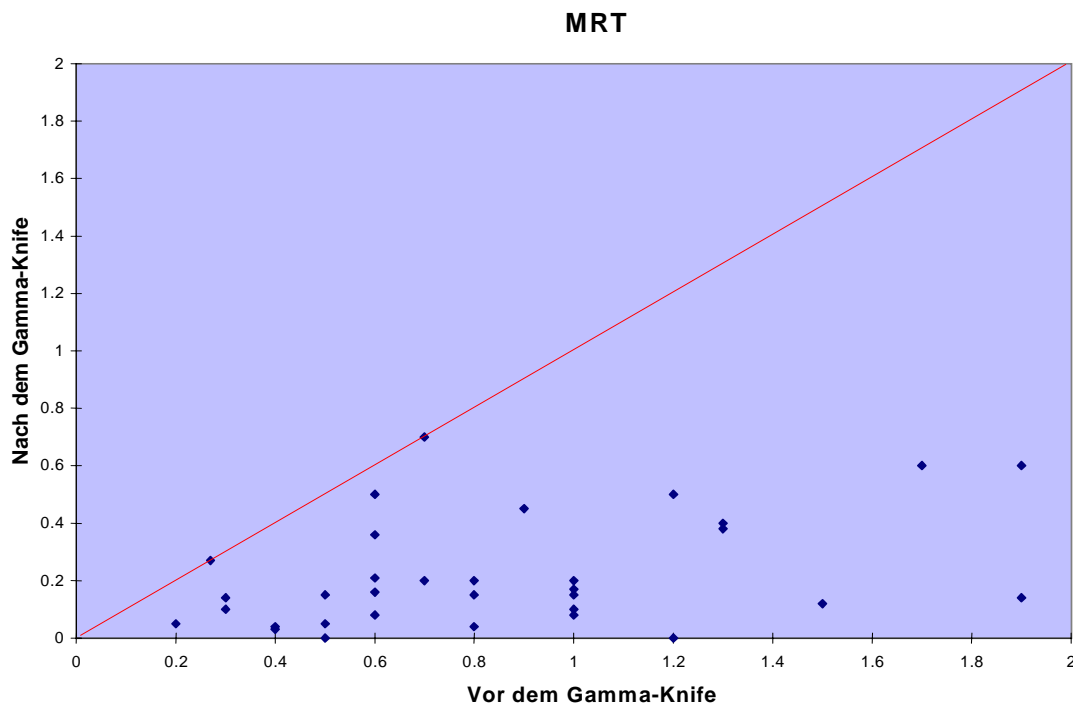


Diagramm 21: Punktediagramm zeigt die Werte des MRT's aller Patienten vor und nach der Behandlung mit dem Gamma-Knife. Bei 31 (94 %) der 33 Patienten war eine lokale Tumorkontrolle zu verzeichnen. 2 Patienten (6 %) wies der Ausgangswert nicht von dem Wert ab der nach zwei Jahren gemessen wurde.

Bei der Echographie kann bei 32 (97 %) der 33 Patienten von einem Rückgang oder einer Vernarbung des Tumors, bei 1 Patienten (3 %) der 33 Patienten von einer Progression des Tumors gesprochen werden (Diagramm 22).

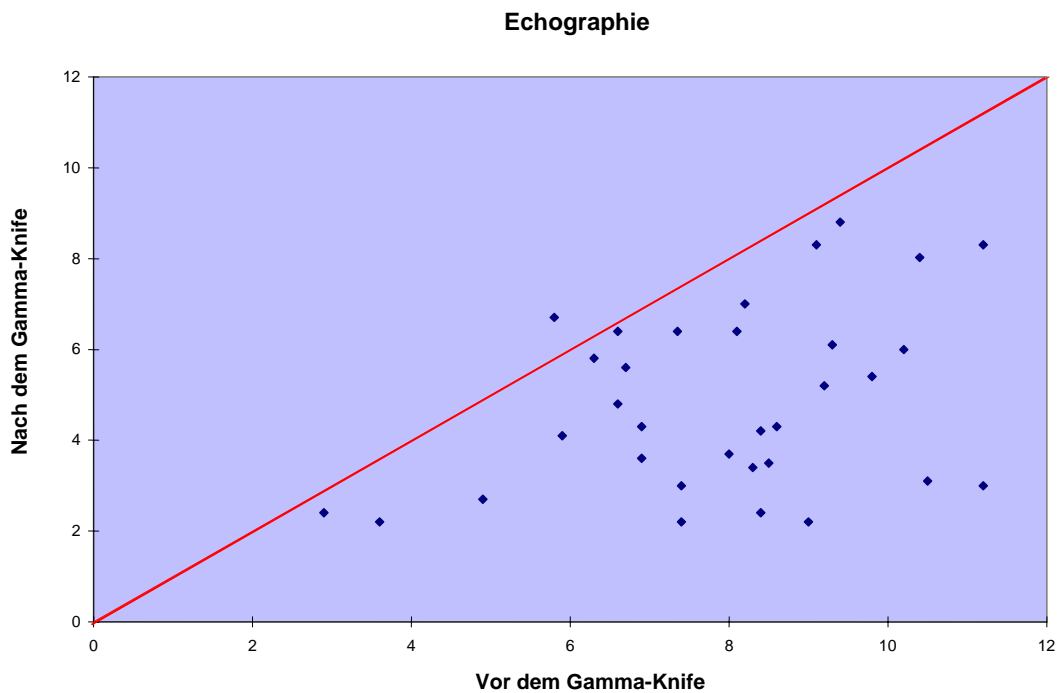


Diagramm 22: Punktediagramm zeigt echographische Werte aller 33 Patienten vor und nach der Behandlung mit dem Gamma-Knife. Bei 32 Patienten (97 %) konnte eine Tumorregression verzeichnet werden. 1 Patienten (3 %) zeigten eine Tumorprogression.

Die maximale apikale Tumorthöhe hatte nach der stereotaktischen Bestrahlung mit dem Gamma-Knife im standardisierten A- Bild einen medianen Wert von 4,3 mm (95 % KI: 2,2 mm-8,8 mm).

Der Visus verschlechterte sich bei 21 (64 %) der 33 Patienten (Diagramm 23). Bei den übrigen 12 (36 %) Patienten war der Visus mit dem Ausgangswert übereinstimmend.

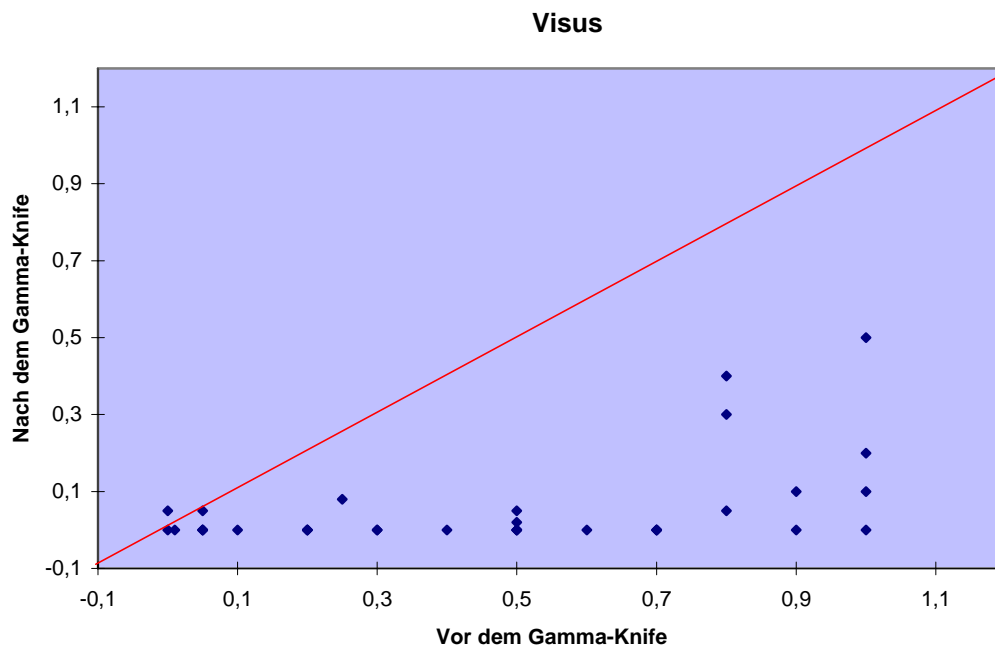


Diagramm 23: Das Punktediagramm zeigt den Visus der 33 Patienten vor und nach der Behandlung mit dem Gamma-Knife. Bei 21 Patienten (64 %) verschlechterte sich der Visus nach der Behandlung mit dem Gamma-Knife. 12 Patienten (36 %) blieb der Visus nach der stereotaktischen Bestrahlung gleich. Verschlechterung des Visus.

Bei 26 (79 %) der 33 Patienten konnte vor dem eigentlichen Behandlungsbeginn mit dem Gamma-Knife eine Begleitablatio diagnostiziert werden. Nach Abschluss der zweijährigen Beobachtungszeit des Tumors konnte bei 6 Patienten eine Resorption der Netzhautablösung festgestellt werden, bei 20 Patienten war die Begleitablatio jedoch noch vorhanden . 7 Patienten (21 %) der 33 wiesen vor der stereotaktischen Bestrahlung keine Begleitablatio auf. Bei 6 dieser Patienten war auch nach zwei Jahren keine Begleitablatio vorhanden, 1 Patient entwickelte während der zwei Jahre eine Begleitablatio. Somit zeigten 21 Patienten zwei Jahre nach Bestrahlung mit dem Gamma-Knife eine Begleitablatio .

Komplikationen, die als Nebenwirkung der Bestrahlung anzusehen sind traten auch nach zweijähriger Behandlungszeit mit dem Gamma-Knife auf :

- 6 Patienten entwickelten während der Bestrahlung eine Iritis, bei 3 Patienten konnte eine Rubeosis iridis oder ein sekundäres Glaukom im Verlauf festgestellt werden. Alle 9 Patienten hatten ein Melanom, welches am Ziliarkörper lokalisiert war.
- Weitere 6 Patienten entwickelten im Verlauf der Bestrahlung mit dem Gamma-Knife ein Papillenödem mit nachfolgender Optikusathrophie. Bei allen war die Lokalisation des Melanoms juxtapapillär.
- Die Entwicklung eines Katarakts konnte bei 17 der 33 Patienten diagnostiziert werden. Dies ist auf die anteriore Lage des Melanoms zurückzuführen, da hier ein Teil der Linse mitbestrahlt werden musste.
- 1 Patient der 33 wurde das betroffene Auge in dem zweiten Jahr nach Behandlungsbeginn enukleiert. Auch hier war ein starker Anstieg des Augeninnendrucks zu verzeichnen. Eine lokale Tumorkontrolle war deshalb nicht mehr möglich.

3.2.4. Daten der Patienten die drei Jahre nach Bestrahlung mit dem Gamma-Knife bulbuserhaltend behandelt werden konnten

Seit Beginn der Behandlung mit dem Gamma-Knife konnten von den insgesamt 97 Patienten 15 in die dreijährige Nachbeobachtungszeit von median 36 Monaten (95 % KI: 33-39 Monate) aufgenommen werden. In diesem für die Therapie festgesetzten Zeitintervall konnten alle 15 Patienten erfolgreich bulbuserhaltend behandelt werden. Bei den übrigen Patienten war entweder die Behandlungszeit/ die Tumorkontrolle zu kurz, sie verstarben oder das

betroffene Auge musste enukleiert werden. Wie zuvor beschrieben, war bei einem der 33 Patienten eine Enukleation des Auges im Verlauf des zweiten Jahres notwendig.

Im MRT konnte bei 13 Patienten (87 %) der 15 von Tumorregression gesprochen werden (Diagramm 24). Bei 2 Patienten (13 %) waren die Werte nach dreijähriger Behandlung mit den Ausgangswerten übereinstimmend. Eine Verschlechterung/ Progression war bei keinem der 15 Patienten zu erkennen. Die medianen Werte nach der dreijährigen Behandlung lagen bei $0,15 \text{ cm}^3$ (95 % KI: $0,04 \text{ cm}^3$ - $0,7 \text{ cm}^3$)

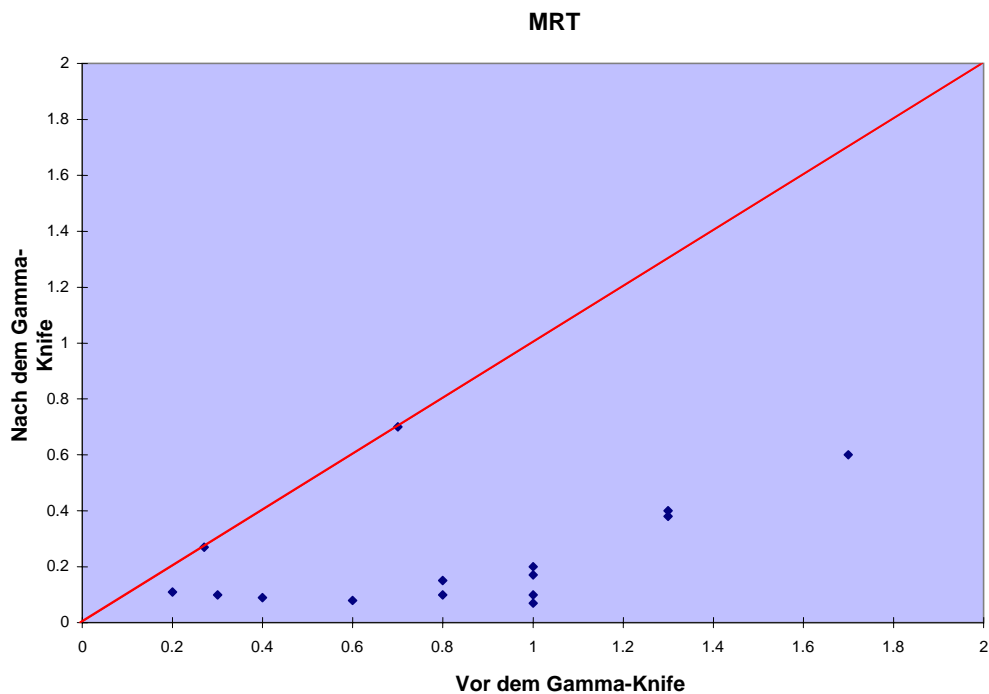


Diagramm 24: Punktediagramm zeigt die Werte des MRT's aller Patienten vor und nach der Behandlung mit dem Gamma-Knife. Bei 13 (87 %) der 15 Patienten war eine lokale Tumorkontrolle zu verzeichnen. 2 Patienten (13 %) wuch der Ausgangswert nicht von dem Wert ab der nach drei Jahren gemessen wurde.

Im Echogramm konnte von einer Vernarbung/ Regression des Tumor bei 13 (87 %) der 15 Patienten gesprochen werden (Diagramm 25). Gleichbleibende Werte (Ausgangswert und

Wert nach drei Jahren) wurden bei keinem der 15 Patienten beobachtet. Bei 2 (13 %) der 15 Patienten konnte ein progressives Wachstum des Tumors anhand des Echogramms bestätigt werden.

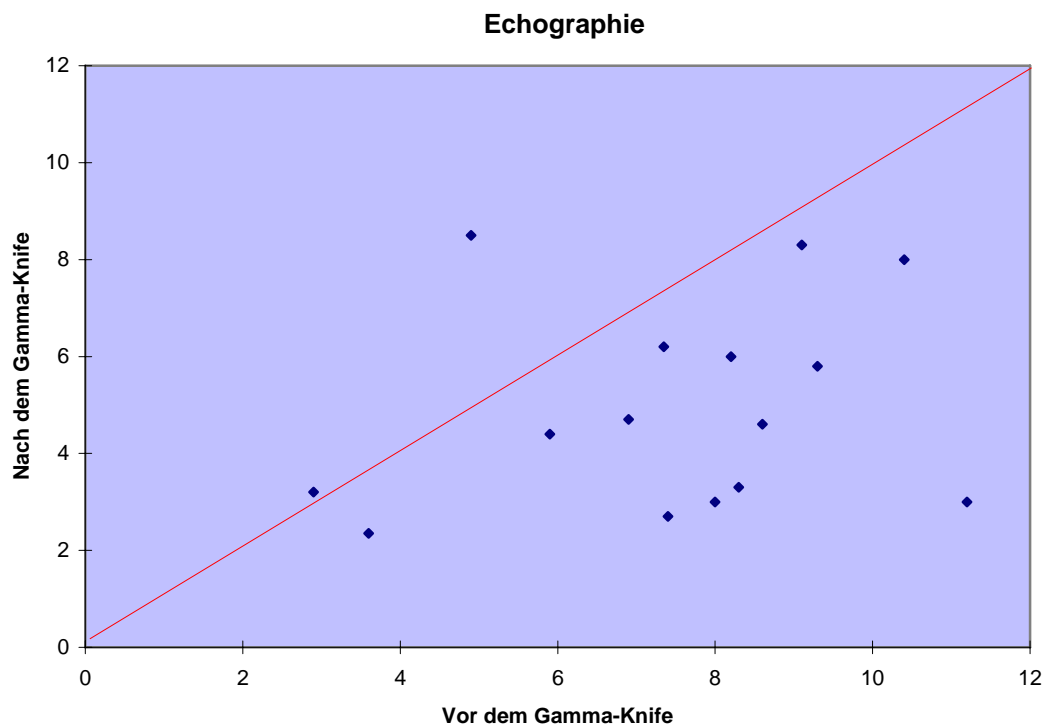


Diagramm 25: Punktediagramm zeigt echographische Werte aller 15 Patienten vor und nach der Behandlung mit dem Gamma-Knife. Bei 13 Patienten (87 %) konnte eine Tumorregression verzeichnet werden. 2 Patienten (13 %) zeigten eine Tumorprogression.

Die maximale apikale Tumorphöhe im standardisierten A- Bild hatte bei dreijähriger Behandlung einen medianen Wert von 4,6 mm (95 % KI: 2,35 mm-8,5 mm) erreicht.

Der Visus verschlechterte sich bei 9 (60 %) der insgesamt 15 Patienten und veränderte sich bei den übrigen 6 Patienten (40 %) nicht (Werte stimmten mit dem Ausgangswerten überein),

wie in Diagramm 26 veranschaulicht. Eine Verbesserung des Visus war bei keinem Patienten zu erkennen.

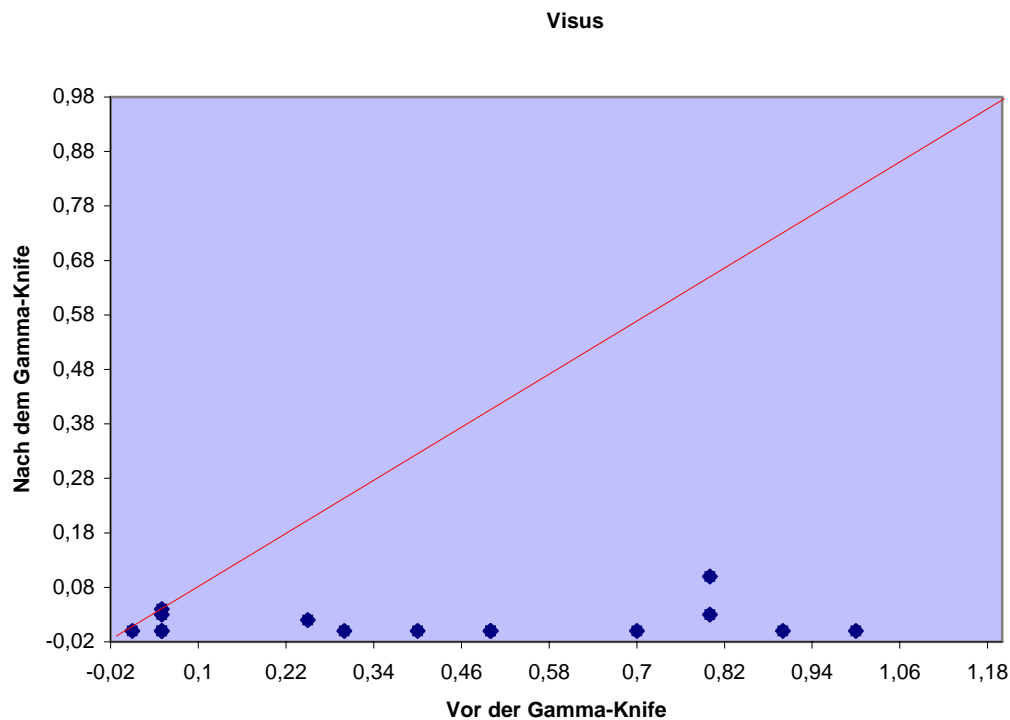


Diagramm 26: Das Punktediagramm zeigt den Visus der 15 Patienten vor und nach der Behandlung mit dem Gamma-Knife. Bei 9 Patienten (60 %) verschlechterte sich der Visus nach der Behandlung mit dem Gamma-Knife. 6 Patienten (40 %) blieb der Visus nach der stereotaktischen Bestrahlung gleich. Verschlechterung des Visus.

Vor der Behandlung mit dem Gamma-Knife konnte bei 14 (93 %) der 15 Patienten eine exsudative Netzhautablösung diagnostiziert werden, während nur bei 1 Patienten (7 %) keine Begleitablätio vorhanden war. Nach der dreijährigen Nachbeobachtungszeit war bei 6 (40 %) der 14 Patienten immer noch eine Begleitablätio zu erkennen, wobei bei 8 Patienten (60 %) der 14 eine Resorption der exsudativen Netzhautablösung aufgetreten war. Der zuvor erwähnte 1 Patient entwickelte während des Verlaufs der Behandlung eine exsudative

Netzhautablösung. Somit zeigten 7 Patienten drei Jahre nach Bestrahlung mit dem Gamma-Knife eine Begleitablatio .

Neben der Begleitablatio traten auch hier andere Komplikationen auf, anzuführen sind folgende Nebenwirkungen der Bestrahlung:

- Bei 2 Patienten der 15 trat eine Optikusatrophie mit einem zuvor bestehenden massiven Papillenödem auf. Beide Patienten hatten ein Melanom, welches juxtapapillär lokalisiert war.
- 8 Patienten der 15 entwickelten eine Rubeosis iridis und sekundäres Glaukom. Bei allen Patienten war die Lage des Melanoms am Ziliarkörper
- Bei 1 Patienten war während der Behandlung mit dem Gamma-Knife ein Iritis entstanden. Auch dieser Patient hatte ein Ziliarkörpermelanom.
- 14 Patienten hatten ein Katarakt, welches sich postoperativ entwickelte. Dies kann auf die anteriore Lage des Melanoms zurückgeführt werden, denn auch hier musste die Linse ins Bestrahlungsfeld einbezogen werden.
- Nach der dreijährigen Nachbeobachtungszeit war bei keinem der 15 Patienten eine Enukleation des betroffenen Auges durchgeführt worden.

3.2.5. Allgemeine Entwicklungstendenz der uvealen Melanome nach Bestrahlung mit dem Gamma-Knife

Im Verlaufe der dreijährigen Nachbeobachtungszeit ist anhand des MRT's ein lokale

Tumorrückgang erkennbar. So waren nach dem ersten Jahr bei 92 % der Patienten ein Rückgang des Tumor und bei 7 % eine Stoppen der Tumorprogression zu verzeichnen. Im zweiten Jahr waren die Werte der Regression bei 94 % der Patienten zu beobachten und bei 6 % war keine Veränderung des Tumolvolumens aufgetreten. Im dritten Jahr war bei keinem Patienten eine Progression des Tumors zu verzeichnen (Regression bei 87 % und Stoppende Progression bei 13 % der Patienten). So war bei dem Patientengut gemessen an dem MRT eine lokale Tumorkontrolle im Verlaufe der drei Behandlungsjahre möglich.

Die maximale apikale Tumorphöhe hatte einen medianen Ausgangswert von 8 mm. Ein Jahr nach erfolgter Behandlung mit dem Gamma-Knife lag der mediane Wert bei 5,7 mm. Nach zwei Jahren war der mediane Wert der maximalen apikalen Tumorphöhe auf 4,3 mm gesunken. Im dritten Jahr hatte sich der mediane Wert der maximalen apikalen Tumorphöhe auf 4,6 mm erhöht. Der Anstieg der maximalen apikalen Tumorphöhe im dritten Jahr im Vergleich zum Vorjahr ist dadurch zu erklären, dass die Gruppe der im dritten Jahr der Nachbeobachtung verbliebenen Patienten insgesamt eine größere maximale apikale Tumorphöhe auch schon im zweiten Jahr hatten. Im Gegensatz zu dem Ausgangswert war in allen drei Jahren der Nachbeobachtungszeit eine deutlich Verbesserung der maximalen apikalen Tumorphöhe zu verzeichnen.

Der Visus verschlechterte sich im ersten Jahr der Behandlung bei 56 %, im zweiten Jahr bei 64 % und im dritten Jahr bei 60 % der Patienten. Eine Verbesserung des Visus trat im ersten Jahr bei 6 % der Patienten auf. In den folgenden beiden Behandlungsjahren war bei keinem der Patienten eine Verbesserung des Visus zu verzeichnen. Das Gleichbleiben des Visus war im Gegensatz zu Verbesserung in den Folgejahren häufiger. Im ersten Jahr war bei 38 % , im zweiten Jahr bei 36 % und im dritten Jahr bei 40 % der Patienten der Visus gleichgeblieben.

Im ersten Jahr wurde bei 7 Patienten (11%) eine Enukleation des betroffenen Auges durchgeführt. Im zweiten Jahr war nur bei 1 Patienten (3%) eine Entfernung des Auges notwendig, wobei sich im dritten Jahr keiner der Patienten (0%) einer Enukleation unterziehen musste. So war die Wahrscheinlichkeit, dass das betroffene Auge enukleiert werden musste im ersten Jahr nach stereotaktischer Bestrahlung mit dem Gamma-Knife am größten, während sie in den folgenden Jahren rapide abnahm.

4. Diskussion

Einige Autoren konnten in den letzten 10 Jahren deutlich machen, dass auch große uveale Melanome erfolgreich einer Bestrahlungstherapie unterzogen werden konnten. Die erste Alternative zur Enukleation stellte die Bestrahlung mit Protonen (Gragoudas ES et al. 1980) bzw. Helium-Ionen (Char DH 1980) dar. Aufgrund des großen apparativen Aufwands, der für diese Bestrahlungsart notwendig war, konnte eine solche Behandlung nur wenigen Zentren der Welt durchgeführt werden (Bornfeld N et al. 1984). Auch die hohen Kosten, die bei der Bestrahlungstherapie auftraten, ermöglichten keine breite klinische Anwendung.

In die Augenklinik München (Klinikum Innenstadt) kommen pro Jahr etwa 25-30 Patienten mit uvealen Melanomen, die nicht mehr mit einer konventionellen Therapie bulbuserhaltender behandelt werden können. Die Behandlungsmöglichkeiten im Falle einer bulbuserhaltenden Therapieform bei mittelgroßen bis kleinen uvealen Melanomen beschränkt sich auf die konventionelle Brachytherapie mit Betastrahlern Ruthenium-106 (Lommatzsch PK und Vollmar R 1966, Lommatzsch PK 1983) oder Jod-125 (Packer S et al. 1984) bzw. der transpupillären Thermotheapie. Dieser Ansatz wäre bei dem obengenannten Patientengut keine erfolgsversprechende Behandlungsmöglichkeit, da die Lokalisation oder die Größe der uvealen Melanome für eine Therapie sehr ungünstig ist und mit einer Brachytherapie keine Erfolge mehr erzielt werden könnten.

Ermutigt durch experimentelle (Soulieres D et al. 1995, Logani S et al. 1995, Logani S et al. 1993) und klinische (Bellmann C et al. 2000, Marchini G et al. 1996, Zehetmayer M et al. 1998) Berichte, die große Tumoren mit dem Gamma-Knife erfolgreich behandelten, wurde in der Augenklinik München (Klinikum Innenstadt) in Zusammenarbeit mit dem Gamma-Knife Zentrum München ebenfalls bei Patienten mit ungünstig lokalisierten oder großen uvealen Melanomen die Therapie begonnen.

Der Grundstein für die Radiochirurgie wurde 1951 vom schwedischen Neurochirurgen Lars Leksell gelegt, der das Gamma-Knife für die Behandlung von Hirntumoren einsetzte. Leksells Studien veranschaulichten, dass die in der Gamma Einheit verwendeten konvergenten Cobalt 60 Strahlen fast identische radiobiologischen Eigenschaften wie Protonen aufweisen (Leksell L et al.1964). Das Verfahren der Radiochirurgie war im Fachgebiet der Neurochirurgie als Bestrahlungsmethode erfolgsversprechend (Tokuuye K et al. 1998, Siegfried J et al. 1998, Sturm V und Müller RP 1997, Wowra B et al. 1997, Wowra B et al. 1997). Durch Zambrano, Bung und Chineala, die die ersten positiven Erfahrungen bei der Behandlung von Aderhautmelanomen mit dem Gamma-Knife machten wurde diese Bestrahlungsmethode in verschiedenen Zentren Europas aufgegriffen (Zambrano AD et al. 1989). Das Gamma-Knife weist gegenüber den anderen Arten der Teletherapie eine Reihe grundlegender Vorteile auf:

- Die Behandlung mit dem Gamma-Knife ist eine nicht-invasive Therapieform. Voraussetzung für eine erfolgsversprechende Behandlung ist das Anbringen eines stereotaktischen Rahmens, welcher mit vier Periostschrauben an dem Kopf des Patienten befestigt wird. Die Fixation erfolgt bei dem Patienten unter lokaler Anästhesie. Während der ganzen Bestrahlung muss die Bulbusmotilität ausgeschaltet werden, was über die Applikation einer Retrobulbäreanästhesie erfolgt (möglich wären auch andere Bulbusfixationshilfen z.B. Saugringfixation). Zur weiteren Behandlungsplanung gehört die Darstellung und Ausdehnung des Tumors im Bezug auf den stereotaktischen Rahmen. Dies wird durch hochauflösende MRT-Bilder möglich, da der Tumor damit genau erfasst wird. Die Applikation anderer Lokalisationhilfen sind hierbei ganz im Gegensatz zu der Protonenbestrahlung, wie bei einigen Autoren beschrieben (Egger E et al. 1997, Gragoudas E et al. 1980), nicht notwendig. So war bei der Behandlungsplanung und nachfolgender Bestrahlung keine weiteren operative Eingriff am betroffenen Auge erforderlich.
- Der Umstand, dass die Behandlung mit dem Gamma-Knife in einer Sitzung erfolgt, macht die Radiochirurgie im Gegensatz zu der Protonen- oder Heliumionen-Therapie

(fraktionierte Bestrahlung über mehrere Tage und vorausgehende Behandlungsplanerstellung) wesentlich attraktiver (Chinela AB et al. 1992). Die Einzeldosisbestrahlung mit dem Gamma-Knife dauert rund 15-30 Minuten. Im Gegensatz zu der fraktionierten Bestrahlung, bei der eine geringere Dosisapplikation möglich ist, erfordert die Einzeldosisbestrahlung eine relativ höhere Dosis. Der prinzipielle Nachteil der Therapieform ist die notwendig höhere Dosisapplikation bei der Einzeldosisbestrahlung und die damit einhergehende Zunahme der radiogenen Nebenwirkungen (z.B. Sekundärglaukom, exsudative Begleitablato etc.). Bei den der Studie zugrundeliegenden Therapie wurde eine relativ geringe Dosierung gewählt. Das Zielvolumen d.h. der Tumor wurde mit einer Maximaldosis von 50 Gy bestrahlt, während die Tumorraddosis bei mindestens 25 Gy lag (Mueller AJ et al. 2000). In diesem Falle wurde von einer Fraktionierung abgesehen. Bei Zehetmayer wurde die Gesamtdosis bei ein- oder dreimaliger Fraktionierung auf 45-70 Gy festgelegt (Zehetmayer M et al. 2000), um eine lokale Tumorkontrolle bei uvealen Melanomen zu erreichen.

- Ein weiterer wesentlicher Vorteil der Behandlung mit dem Gamma-Knife ist der geringe Zeitaufwand der notwendig ist. So braucht die ganze Behandlungsabfolge bei idealer Logistik von der Fixation des stereotaktischen Rahmens, Verabreichung der Retrobulbärenanästhesie, um die Bulbusimmotilität zu erreichen, Herstellung des Basis-MRT's, Berechnung der Bestrahlungsparameter, bis hin zur eigentlichen Bestrahlung mit nachfolgender MRT-Kontrolle nach unseren gewonnenen Erfahrungen nur ca. 2-2,5 Stunden. Bei keinem der Patienten verlängerte sich dieser Zeitrahmen. Bei unseren Patienten wurde auf eine mechanische (Saugringfixation des Auges) oder optische (radio-opaque marker) Bulbusfixationshilfe, wie sie von einigen Autoren beschrieben wird (Zehetmayer M et al. 1994, Zehetmayer M et al. 1998), verzichtet und nur eine Retrobulbärenanästhesie verwendet. Sämtliche Patienten wurde nach der Bestrahlung mit dem Gamma-Knife ein Kontroll-MRT angefertigt. Das hergestellte Kontroll-MRT veranschaulichte, daß bei entsprechender Projektion auf das Basis-MRT keine erkennbare Verlagerung des Zielvolumens (Tumor) bzw. keine erkennbar Verlagerung des ganzen Bulbus gegenüber dem Basis-MRT erfolgte (Abb.1 Kontroll-MRT zum Basis-MRT).

Auf operative Eingriffe konnte vollständig verzichtet werden und somit war es möglich, die Einzeldosisbestrahlung mit dem Gamma-Knife insgesamt ambulant durchzuführen. Grundsätzlich wurden nur die Patienten mit dem Gamma-Knife behandelt, bei denen das uveale Melanom ungünstig lokalisiert war oder die Größe des uvealen Melanoms (maximale apikale Tumorphöhe > 6 mm und größter basaler Tumordurchmesser > 19 mm) für eine konventionelle Brachytherapie mit Ruthenium-106 Applikatoren unzulänglich war. Bei diesen Patienten war damit eine uns zu Verfügung stehende bulbuserhaltende Therapie nicht möglich. Bei Patienten mit kleinen bzw. mittelgroßen uvealen Melanomen (maximale apikale Tumorphöhe < 6 mm und größter basaler Tumordurchmesser < 19 mm) erfolgt die Therapie in der Regel mit Ruthenium-106 Applikatoren (Foerster M et al. 1986). Auch konnten keine Jod-125 Applikatoren, die bekanntlicherweise auch bei größere Tumoren Anwendung finden, bei dem Patientengut nicht verwendet werden.

Die Anzahl der 97 behandelten Patienten reduzierte sich mit einem Jahr Nachbeobachtungszeit von median 12 Monaten nach Bestrahlung mit dem Gamma-Knife auf 73 Patienten. Von diesen 73 Patienten konnten 65 (89 %) bulbuserhaltend therapiert werden. Bei den übrigen 7 Patienten (11%) war eine Eukleation des betroffenen Auges unumgänglich. Mit einer zweijährigen Nachbeobachtungszeit von median 24 Monate nach Bestrahlung konnten 32 Patienten (97 %) der insgesamt 33 bulbuserhaltend behandelt werden. Bei einem der 33 Patienten musste das Auge enukleiert werden. Von den 33 Patienten kamen 15 Patienten in die dreijährige Nachbeobachtungszeit nach Bestrahlung. Im dritten Jahr konnten alle Patienten bulbuserhaltend therapiert werden. Es kann damit deutlich gezeigt werden, dass das Risiko einer Eukleation im ersten Jahr nach erfolgter Bestrahlung mit dem Gamma-Knife am größten ist und in den folgende Jahren deutlich absinkt. Die häufigste Ursache dass der Bulbus nicht erhalten werden kann, wird durch eine Strahlenretinopathie mit nachfolgendem sekundären Glaukom hervorgerufen. Bei allen Formen einer Strahlentherapie im Bereiche des Auges muss mit radiogenen Nebenwirkungen gerechnet werden. So muss bei der Teletherapie mit Protonen und Heliumion mit strahlenbedingten Komplikationen wie Hornhautepithelstörungen, Lidkomplikationen und einem Neovaskularisationsglaukom gerechnet werden (Char DH et al. 1990, Decker M et al. 1990). Gragoudas et al. (1999)

stellten anhand eines großen untersuchten Patientenkollektivs dar, dass im zweiten Jahr nach Behandlung mit Protonenbestrahlung das größte Risiko einer radiogene Makulopathie bestand.

Die bei den Patienten im Verlauf der drei Jahre nach Bestrahlung mit dem Gamma-Knife auftretenden radiogenen Nebenwirkungen waren im Zusammenhang mit der Tumorlokalisation zu sehen. Diese Komplikationen durch die stereotaktische Bestrahlung mit dem Gamma-Knife waren wie auch bei anderen Strahlentherapien (Teletherapie, Brachytherapie) zu erwarten, da nach jeder Bestrahlung jeweilige ophthalmologische Komplikationen am Auge auftreten können. Bei dem Patientengut traten folgende Komplikationen durch die Bestrahlungstherapie auf:

- Eine Iritis oder eine Rubeosis iridis mit oftmals nachfolgenden sekundären Glaukom trat bei Patienten auf, die an einem Ziliarkörpermelanom litten.
- Katarakte waren bei Patienten anzutreffen, deren Melanom sich in anteriorer Lage befand. In diesen Fällen konnte nicht verhindert werden, die Linse mitzubestrahlen.
- Papillenödeme mit nachfolgender Optikusathrophie trat bei Patienten mit einer juxtapapillären Lage des Melanoms auf.

Die meisten der aufgeführten ophthalmologischen Komplikationen konnten medikamentös oder auch chirurgisch behandelt werden. In wenigen Fällen führten sie jedoch zu sekundären Enukleation.

Im ersten Jahr nach erfolgter Bestrahlung mit dem Gamma-Knife konnte im MRT bei 72 der 73 Patienten ein lokale Tumorkontrolle (Stoppen der Tumorprogression bzw. eine Regression des Tumolvolumens) erreicht werden. In der Echographie war bei 67 der 73 Patienten eine lokale Tumorkontrolle zu verzeichnen. Der Unterschied der Werte kommt dadurch zu Stande, dass der Wert der Regression/ Progression im MRT exakter zu verzeichnen ist als bei der Echographie. Weiterhin lässt sich der Wert im MRT wesentlich schneller erfassen. Zusätzlich

kann es wie bei jeder Bestrahlungstherapie von Melanomen zu sehr variablen Verläufen der maximalen apikalen Tumorprominenz kommen. Die Abbildung 1 stellt diesen variablen Verlauf anhand von zwei Patienten dar. Die gebildeten Erfahrungswerte verdeutlichen das es in vielen Fällen zu einem Initialen Anstieg der maximalen apikalen Tumorprominenz kommt. Der Prominenzanstieg des Tumors hält in der Regel 3 Monate an- Abb. 1 veranschaulicht dies- kann jedoch in einzelnen Fällen auch wesentlich länger andauern. Ob nun bei den Patienten ein intratumorales, interstizielles radiogenes Ödem oder kleine Hämorrhagien vorliegt, ist fallspezifisch abzuklären. Durch echographische, klinische und kernspintomographische Untersuchung mit einem Behandlungs- und Nachsorgeteam bestehend aus einem Ophthalmologen, Radiochirurgen und Neuroradiologen lässt sich mit Sicherheit klären, ob es sich um ein initialen Tumoranstieg, um eine Tumorschwellung (radiogenes Ödem, Hämorrhagie) oder eine Tumorprogression handelt.

Zwei Jahre nach erfolgter Bestrahlung mit dem Gamma-Knife war bei allen 33 Patienten im MRT eine lokale Tumorkontrolle möglich. In der Echographie war bei 32 der 33 Patienten eine lokale Tumorkontrolle zu erkennen.

Im dritten Jahr nach erfolgter Bestrahlung mit dem Gamma-Knife konnte bei allen 15 Patienten im MRT von einer lokalen Tumorkontrolle gesprochen werden. In der Echographie war bei 2 der 15 Patienten keine lokale Tumorkontrolle möglich.

Im allgemeinen lässt sich aus den bisher erworbenen Erfahrungen schließen, dass Melanome mit einer ungünstigen Lokalisation oder Größe die mittels einer konventionellen Brachytherapie nicht bulbuserhaltend behandelbar wären, aber durchaus einer Gamma-Knife Behandlung zugänglich gemacht werden können. Die initiale lokale Tumorkontrolle ist mit dem Gamma-Knife bei einem hohen Prozentsatz (nach einem Jahr 98% und nach zwei und drei Jahren bei 100 % in dem Patientengut) möglich. Auch die radiogenen Nebenwirkung sind meist im Rahmen einer medizinischen oder auch chirurgischen Therapie behandelbar. Das E nukleationsrisiko ist in dem ersten Jahr nach erfolgter Bestrahlung am höchsten und sinkt in den folgenden Jahren dann ab. So kann die Behandlung mit dem Gamma-Knife im Spektrum der bulbuserhaltenden Therapien, obwohl bisher keine Langzeiterfahrungen den exakten Stellenwert dieser Methode wiedergeben können, als erfolgsversprechende Behandlungsmöglichkeit bei großen und ungünstig gelegenen Melanomen definiert werden.

5. Zusammenfassung

Von Juni 1997 bis April 2001 wurden 97 Patienten, die an einem unilateralen uvealen Melanom litten, mit dem Gamma-Knife radiochirurgisch behandelt. Die Melanome aller 97 Patienten waren aufgrund der Lokalisation oder der Größe für eine Therapie mit Ruthenium-Applikatoren nicht geeignet.

Alle 97 Patienten, die sich der Therapie mit dem Gamma-Knife unterzogen, wurden in eine engmaschige Nachsorge aufgenommen. Bei der Nachsorge wurden in regelmäßigen Abständen klinische, echographische und neuroradiologische Untersuchungen durchgeführt. Die Daten der Patienten beziehen sich auf einen Zeitraum von median drei Jahren nach erstmalig erfolgter Bestrahlung mit dem Gamma-Knife.

Bei 73 der 97 Patienten lagen Daten mit einem Jahr Nachbeobachtungszeit (median 12 Monate (Konfidenzintervall: 9-15 Monate)) nach erfolgter Bestrahlung vor. Alle 73 Patienten konnten bulbuserhaltend therapiert werden. Von einer lokalen Tumorkontrolle konnte bei 72 Patienten der 73 Patienten gesprochen werden. Die lokale Tumorkontrolle wurde als Stoppen der Tumorprogression oder als Tumorregression definiert. So war bei einem der 73 Patienten keine lokale Tumorkontrolle möglich.

Im Echogramm konnte nun die maximale apikale Tumorphöhe im standardisierten A- Bild gemessen und mit den Ausgangswerten bei primärer Diagnosestellung verglichen werden. Bei primärer Diagnosestellung ließ sich ein Wert von median 8,0 mm festhalten. Bei einjähriger Nachbeobachtungszeit nach Bestrahlung mit dem Gamma-Knife war die maximale apikale Tumorphöhe auf den medianen Wert von 5,7 mm abgesunken. Bei 7 Patienten musste innerhalb des folgenden Jahres nach Behandlung mit dem Gamma-Knife eine Eukleation durchgeführt werden.

Bei 33 Patienten lagen Daten mit zwei Jahren Nachbeobachtungszeit nach erfolgter Bestrahlung vor. Eine lokale Tumorkontrolle war bei allen 33 Patienten möglich.

Auch im Echogramm konnte nun median ein deutlich Rückgang der maximalen apikalen

Tumorhöhe verzeichnet werden. So war nun nach Ablauf der zweijährigen Nachbeobachtungszeit nach Bestrahlung mit dem Gamma-Knife die maximale apikale Tumorhöhe auf den medianen Wert von 4,3 mm abgesunken. Der Unterschied war statistisch hochsignifikant. Bei 1 Patienten musste innerhalb des folgenden Jahres eine Eukleation durchgeführt werden.

Bei 15 Patienten lagen Daten mit drei Jahren Nachbeobachtungszeit nach erfolgter Bestrahlung vor. Eine lokale Tumorkontrolle war bei allen 15 Patienten möglich.

Hier war ebenfalls ein deutlicher Rückgang der maximalen apikalen Tumorhöhe im Echogramm zu verzeichnen. So war die maximale apikale Tumorhöhe auf den medianen Wert von 4,6 mm abgesunken. Innerhalb des folgenden Jahres musste nun bei keinem der 15 Patienten eine Eukleation durchgeführt werden.

Die klinischen Ergebnisse der 97 Patienten haben gezeigt, dass mittels einer stereotaktischen Präzisionsbestrahlung mit dem Gamma-Knife Patienten mit großen oder ungünstig gelegenen uvealen Melanomen, die nur durch eine Eukleation hätten behandelt werden können, in hohem Prozentsatz erfolgsversprechend bulbuserhaltend therapiert werden konnten. Die Wahrscheinlichkeit einer Eukleation war im ersten Jahr nach erfolgter Bestrahlung mit dem Gamma-Knife am größten und nahm in der Behandlungsserie in den folgenden Jahren rapide ab.

6. Literatur

1. Backlund EO Stereotactic treatment of craniopharyngiomas. In: Hamberger CA, Wersall J, eds. Disorders of the skull base region. Proceedings of the Tenth Nobel Symposium, Stockholm, August 1968. Stockholm, Almqvist and Wiksell; New York, London. Wiley Interscience Division, John Wiley and Sons, 1969;237-249
2. Backlund EO The history and development of radiosurgery. In: Lunsford LD. Stereotactic radiosurgery update: Proceedings of the Int`l Stereotactic Radiosurgery Symposium held in Pittsburgh, Pa June 1991. New York: Elsevier, 1992;3-9
3. Becker G, Kortmann R, Kaulich ThW, Duffner F, Bamberg M (1996) Gamma-Knife versus stereotaktische Linearbeschleunigerbestrahlung. Radiologe 36:345-353
4. Bellmann C, Fuss M, Holz FG, Debus J, Rohrschneider K, Völcker HE, Wannemacher M (2000) Stereotactic Radiation Therapy for Malignant Chorioidal Tumors *Preliminary, Short-term Results*. Ophthalmology 107:358-365
5. Bonett D, Kacperek A, Sheen M, Goodall R, Saxton T (1993) The 62 MeV proton beam for the treatment of ocular melanoma at Clatterbridge. Br J Radiol 66:907-914
6. Bornfeld N, Alberti W, Foerster MH, Gerke E, Wessing A, Meyer-Schwickerath G (1984) Erste Ergebnisse in der perkutanen Strahlentherapie von malignen Melanomen der

Aderhaut mit dem Linearbeschleuniger. *Klin. Mbl. Augenheilk.* 185:181-184

7. Castro JR, Char DH, Petti PL, Daftari IK, Quivey JM, Singh RP, Blakely EA, Phillips TL (1997) 15 years experience with helium ion radiotherapy for uveal melanoma. *Int J Radiat Oncol, Biol, Phys* 39:989-996
8. Castro JR, Reimers MM (1998) Charged particle radiotherapy of selected tumors in the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 14:711-720
9. Char DH, Castro JR, Quibey J M, Chen GTY, Lyman JT, Stone RD, Irvine AR, Barricks M, Crawford JB, Hilton GF, Lonn LI, Schwartz A (1980) Helium ion charged particle therapy for chorioidal melanoma. *Ophthalmology* 87:565-70
10. Char DH, Castro JR, Kroll SM, Irvine AR, Stone RD (1990) Five- year follow-up of helium ion therapy for uveal melanoma. *ArchOphthalmol* 108:209-214
11. Char DH, Kroll SM, Castro JR (1998) Ten-year follow-up of helium ion therapy for uveal melanoma. *Am J Ophthalmol* 125:81-89
12. Chauvel P, Iborra-Brassart N, Courdi A, Herault J, Teissier E, Pignol JP, Bondiau PY, (1996) Proton therapy in ophthalmology: status report and problems encountered. *Bullatin du Cancer Radiotherapie* 83:215s-218s

13. Chinela AB, Zambrano A, Bunge HJ, Guevara JA, Antico JC, Alva O, Artes C, Coscia G (1992) Gamma-Knife radiosurgery in Uveal Melanomas. *Radiosurgery baseline and trends*. Raven Press New York 16:161-169
14. Daftari IK, Char DH, Verhey LJ, Castro JR, Petti PL, Meecham WJ, Kroll S, Blakely EA (1997) Anterior segment sparing to reduce charged particle radiotherapy complications in uveal melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 39:997-1010
15. Debus J, Fuß M, Engenhardt-Cabillic R, Holz F, Pastyr O, Rhein B, Bortfeld T, Wannemacher M (1998) Stereotaktische konformierende Bestrahlung von Aderhautmetastasen. *Ophthalmologe* 95:163-167
16. Decker M, Castro JR, Linstadt DE, Char D, Petti PL, Quivey JM, Ahn D (1990) Ciliary body melanoma treated with helium particle irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 19:243-247
17. Egan KM, Seddon JM, Glynn RJ, Gragoudas ES, Albert DM (1988) Epidemiologic aspects of uveal melanoma. *Surv. Ophthalmol.* 32:239-251
18. Egger E, Zografos L, Munkel G, Böhringer T, Bercher L, Chamot L (1997) Results of proton radiotherapy for uveal melanomas. *Front Radiat Ther Oncol* 30:111-122
19. Foerster MH, Bornfeld N, Wessing A, Schulz U, Schmitt G (1984) Die Behandlung von malignen Melanomen der Uvea mit ¹⁰⁶Ruthenium Applikatoren. Bericht über die ersten

hundert Essener Fälle. Klin. Monatsbl. Augenheilkd 185:490-494

20. Foerster MH, Bornfeld N, Wessing A, Schulz U, Schmitt G, Meyer-Schwickerath G (1986) Die Behandlung von malignen Melanomen der Uvea mit 106-Ruthenium-Applikatoren. Klin Monatsbl Augenheilkd 185:490-494
21. Gragoudas ES, Goitein M, Verhey L, Munzenreider J, Suit H, Koehler A (1980) Proton beam irradiation. An alternative to enucleation for intraocular melanomas. Ophthalmology 87:571-581
22. Gragoudas ES, Goitein M, Verhey L, Munzenreider J, Urie M, Suit H, Koehler A (1982) Proton beam irradiation of uveal melanomas. Results of 5 ½ -year study. Arch Ophthalmol 100:928-934
23. Gragoudas ES, Egan K, Saornil M, Walsh S, Albert D, Seddon J (1993) The time course of irradiation changes in proton beam-treated uveal melanomas. Ophthalmology 100:1555-1559
24. Gragadous ES, Egan KM, Walsh SM, Regan S, Muzenrider JE, Taratuta V (1995) Lens changes after proton beam irradiation for uveal melanoma. Am. J.Ophthalmol. 119:157-164
25. Gragoudas E, Li W; Lane A, Munzenrider J, Egan K (1999) Risk factors for radiation maculopathy and papillopathy after intraocular irradiation. Ophthalmology 106:1571-

26. Habrand JL, Schlienger P, Schwartz L, Pontvert D, Lenir-Cohen-Solal C, Helfre S, Haie C, Mazal A, Cosset JM (1995) Clinical application of proton therapy. Experiences and ongoing studies. *Radiat Environ Biophys* 34:41-44
27. Habrand JL, Schlienger P, Schwartz L, Pontvert D, Lenir-Cohen-Solal C, Helfre S, Mammar H, Hai-Meder C, Ferrand R, Mazal A (1996) Clinical applications of proton therapy. *Bull Cancer Radiother* 83:207s-211s
28. Hallermann D, Lommatzsch P (1979) Langzeitbeobachtungen nach Strahlentherapie des malignen Melanoms der Aderhaut mit dem 106 Ru/106 Rh-Applikator. *Ber.dtsch.opthalmol.Ges.* 76:177-180
29. Jalkh AE, Trempe CL, Nasrallah FP (1988) Treatment of small chorioidal melanomas with photocoagulation. *Ophthalmic Surg* 19:738
30. Kjellberg RN (1987) Proton beam therapy for inoperable arteriovenous malformations. *Neurosurgery Update Course*, Boston
31. Langmann G, Pendl G, Schröttner O, Stücklschweiger G, Faulborn J (1995) Die radiochirurgische Therapie mit der Leksell Gamma Einheit in der Behandlung von Aderhautmelanomen. *Spektrum Augenheilkd* 9/1:16-21

32. Leksell L (1951) The stereotactic method of radiosurgery of the brain. *Acta Chir Scand.* 102:316-319
33. Leksell L, Larson B, Anderson B (1964) Lesions on the depth of the brain produced by a beam of high energy protons. *Acta Radiol* 54:4
34. Lommatzsch PK, Vollmar R (1966) Ein neuer Weg zur konservativen Therapie intraokularer Tumoren mit Betastrahlern unter Erhaltung der Sehfähigkeit. *Klin.Monatsbl Augenheilkd* 148:682-686
35. Lommatzsch PK (1983) β -Irridiation of chorioidal melanoma with $^{106}\text{Ru}/^{106}\text{Rh}$ applicators. 16 years experience. *Arch Ophthalmol* 101:713-717
36. Logani S, Helenowski TK, Thakrar H, Pothiawala B (1993) Gamma Knife radiosurgery in the Treatment of Okular Melanoma. *Stereotact Funct Neurosurg* 61:38-44
37. Logani S, Cho A, Ali B, Withers R, McBride W, Kozlov K, Hall M, Lee D, Straatsma B (1995) Single-dose compared with fractionated-dose radiation of OM431 chorioidal melanoma cell line. *Am J Ophthalmol* 120:506-510
38. Marchini G, Gerosa M, Piovan E, Pasoli A, Babighani S, Rigotti M, Rossato M, bonomi L (1996) Gamma-Knife Stereotactic Radiosurgery for Uveal Melanoma: Clinical Results after 2 Years. *Stereotact Funct Neurosurg* 66:208-213

39. Mueller AJ, Talies S, Schaller UC, Hoops JP, Schriever S, Kampik A, Wowra B, Horstmann G, Mack A (2000) Die stereotaktische Präzisionsbestrahlung großer uvealer Melanome mit dem Gamma-Knife. *Ophthalmologie* 97:537-545
40. Mueller AJ, Talies S, Schaller UC, Horstmann G, Wowra B, Kampik A (2000) Stereotactic Radiosurgery of Large Uveal Melanomas with the Gamma-knife. *Ophthalmology* 107:1381-1388
41. Mueller AJ, Talies S; Schaller UC, Horstmann GA Bowra B, Kampik A (2003) Stereotaktische Konvergenzbestrahlung großer uvealer Melanome mit dem Gamma-Knife. *Ophthalmologie* 100:122-128
42. Packer S, Rotman M (1980) Radiotherapy of chorioidal melanoma with iodine-125. *Ophthalmology* 87:582-590
43. Packer S, Rotman M, Salanitro P (1984) Iodine-125 irradiation of chorioidal melanoma. Clinical experience. *Ophthalmology* 91:1700-1708
44. Rennie I, Forster D, Kemeny A, Walton L, Kunkler I (1996) The use of single fraction Leskell stereotactic radiosurgery in the treatment of uveal melanoma. *Acta Ophthalmol Scand* 74:558-562

45. Sarby B (1974) Cerebral radiation surgery with narrow gamma beams: physical experiments. *Acta Radiol Ther Phys Biol* 13:425-445
46. Shields JA, Shields CL, De Potter P, Singh AD (1996) Diagnose and treatment of uveal melanoma. *Semi-oncol.* 23/6:763-767
47. Siegfried J, Haller D, Heinzl F, Landolt AM, Lomax N, Scheib S, Schubiger O, Wellis G (1998) Gamma-Knife Radiochirurgie in der Neurochirurgie. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift* 128:115-122
48. Soulieres D, Rousseau A, Tardif M, Larochelle M, Tremblay M, Vaillancourt L, Pelletier G (1995) The radiosensitivity of uveal melanoma cells and the cell survival. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 233:85-89
49. Stefani FH, Müller AJ (2000) Maligne Melanome des Auges. *MANUAL Maligne Melanome* 5:106-109
50. Sturm V, Müller RP (1997) Strahlenchirurgie in der Behandlung von intrakraniellen Tumoren und Gefäßmißbildungen. *Dt Ärztebl* 94:A-1566-1571
51. Tokuuye K, Akine Y, Sumi M, Kagami Y, Murayama S, Nakayama H, Ikeda H, Tanaka M, Shibui S, Nomura K (1998) Fractionated Stereotactic Radiotherapy Of Small Intracranial Malignancies. *J Radiation Oncology Biol. Phys.* Vol.42 No.5:989-994

52. Wikes SR, Robertson DM, Kurland LT, Campbell RJ (1979) Incidence of uveal malignant melanoma in the resident population of Rochester and Olmsted County. MN.Am. J.Ophthalmol. 87:639-641
53. Wowra B, Czempel, H, Cibis R, Horstmann GA (1997) Profil der ambulanten Radiochirurgie mit dem Gamma-Knife-System. Teil 1: Methoden und multizentrisches Bestrahlungskonzept. Radiologe 37:995-1002
54. Wowra B, Horstmann GA, Cibis R, Czempel H (1997) Profil der ambulanten Radiochirurgie mit dem Gamma-Knife-System. Teil 2: Klinische Erfahrungsbericht. Radiologe 37:1003-1015
55. Zambrano AD, Chineala AB, Bunge HJ (1989) Stereotactic radiosurgery for uveal melanomas. Protocol for treatment. Archivos de ophthalmologica de Buenos Aires 64:49-54
56. Zehetmayer M, Menapace R, Kitz K, Ertl A (1994) Suction Attachment for Stereotactic Radiosurgery of Intraocular Malignancies. Ophthalmologica 208.119-121
57. Zehetmayer M, Menapace R, Kitz K, Ertl A (1995) Experience with a suction fixation system for stereotactic radiosurgery of intraocular malignancies. Stereotact Funct Neurosurg 64:80-86

58. Zehetmeyer M, Menapace R, Kitz K, Ertl A, Kainberger F (1995) Stereotaktische Radiochirurgie uvealer Melanome mit dem Leksell Gamma Knife. *Medizin im Bild* 6:7-13
59. Zehetmayer M, Menapace R, Strenn K, Kitz K, Ertl A (1996) Stereotaktische Radiochirurgie von großen Ziliarkörpermelanomen mit dem Leksell Gamma-Knife. *Spektrum Augenheilkd* 10/2:71-75
60. Zehetmayer M, Menaplace R, Kitz K, Ertl A, Strenn K, Ruhswurm I (1997) Stereotactic irradiation of uveal melanoma with the Leksell gamma unit. *Front Radiat Ther Oncol* 30:47-55
61. Zehetmayer M, Ruhswurm I, Georgopoulos M, Toma-Bständig S, Kitz K, Ertl A, Dieckmann K, Kren G, Pötter R, Heinzl H (1998) Stereotaktische Bestrahlung uvealer Melanome: Erste Wiener Ergebnisse. *Spektrum Augenheilkd* 12/5:171-174
62. Zehetmayer M, Schima W, Menaplace R, Kitz K, Radner W, Dieckmann K (1998) Radioopaque markers for stereotactic imaging of uveal melanoma. *Br J Radiol* 71:630-633
63. Zehetmayer M, Kitz K, Menapace R, Ertl A, Heinzl H, Ruhswurm I, Georgopoulos M, Dieckmann K, Pötter R (2000) Local tumor control and morbidity after one three fractions of stereotactic external beam irradiation for uveal melanoma. *Radiotherapy and Oncology* 55:135-144

Danksagung

Meinem Doktorvater, Professor Dr. med. Arthur Mueller, danke ich ganz besonders für die Überlassung des Themas sowie für seine intensive Betreuung und Geduld, mich im wissenschaftlichen Arbeiten anzuleiten.

Ebenso möchte ich Herrn Privatdozent Dr. med. Bernd Wowra, Gamma-Knife-Zentrum München, für seine Mitarbeit und die Bereitstellung der Daten danken.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Geburtsdatum: 04. November 1973
Geburtsort: Stuttgart
Eltern: Irmela Marion Schiel, geb. Kriele, Lehrerin
Dr. med. Hermann Erwin Schiel, Arzt für Allgemeinmedizin
Heirat: Oktober 2005 mit Ralph Schonenbach

Ausbildungsdaten

1980 – 1984 Grundschole in Schwäbisch Hall
1984 – 1994 Erasmus Widmann Gymnasium in Schwäbisch Hall
1994 Abitur in den Fächern: Englisch, Kunst, Geschichte und Mathematik
WS 94/95 Aufnahme des Studiums für Biologie an der Julius-Maximilians-Universität in Würzburg
SS 95 Aufnahme des Zahnmedizinstudiums an der Julius-Maximilians-Universität in Würzburg
2000 Beginn der Promotion in München
2000 Abschluss des Studiums der Zahnmedizin an der Julius-Maximilians-Universität in Würzburg
2001 – 2002 Tätigkeit als Zahnärztin in einer allgemeinen Zahnarztpraxis in Vilsbiburg
2003 Tätigkeit als Zahnärztin in der Zahnarztpraxis für Oralchirurgie in Mainburg
seit 2003 Tätigkeit als Zahnärztin an die Schulzahnklinik Schaffhausen (Schweiz)