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

Vergleich von Tumorregression basierend auf Magnetresonanztomographie beziehungsweise Ultraschall 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

Dr. med. Sebastian Schiel
aus
Stuttgart

2004

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	**Prof. Dr. med. A. J. Mueller**
Mitberichterstatter:	**Prof. Dr. med. Dr. med. dent. M. Ehrenfeld** **PD. Dr. med. T. Helmberger** **Prof. Dr. med. E. Dühmke**
Dekan :	**Prof. Dr. med. D. Reinhardt**
Tag der mündlichen Prüfung:	**21.06.2006**

Meiner Familie in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1.Einleitung 1

1.1 Uveales Melanom 1

1.2 Symptomatik und Diagnostik uvealer Melanome 2

1.3 A und B-Bild-Echographie (Ultraschall) 4

1.4 Hochauflösende Magnetresonanztomographie (MRT) 6

1.5 Therapie uvealer Melanome 10

1.6 Stereotaktische Präzisionsbestrahlung mit dem Leksell-Gamma-Knife 14

1.7 Fragestellung der Arbeit 18

2.Patienten und Methoden 20

2.1 Patienten 20

2.2 Methoden 20

3.Ergebnisse 25

3.1 Altersverteilung und Tumorlokalisation 25

3.2 Maximale apikale Tumorhöhe und Tumorvolumen 26

3.3 Meßungenauigkeit der hochauflösenden Magnetresonanztomographie 28

3.4 Tumorregression und Tumorremmision uvealer Melanome 29

3.4.1 Tumorregression uvealer Melanome 33

3.4.1.1 Tumorregression uvealer Melanome bei Tumorgröße ≤ 500 mm^3 38

3.4.1.2 Tumorregression uvealer Melanome bei Tumorgröße 500-1000mm^3 40

3.4.1.3 Tumorregression uvealer Melanome bei Tumorgröße >1000 mm^3 41

3.4.2 Tumorremission (Tumorgröße unterhalb der Nachweisbarkeitgrenze) 43

4.Diskussion 48

5.Zusammenfassung 59

6.Literaturverzeichnis 62

1. Einleitung

1.1 Uveales Melanom

Das Auge stellt nach der Haut die häufigste primäre Lokalisationsstelle eines malignen Melanoms dar. Das maligne Melanom ist der häufigste primär maligne Tumor im Auge und tritt meist einseitig in der melanozyten- und gefäßreichen Uvea auf. Die Uvea (**Abb. 1**) besteht aus drei Abschnitten: der Regenbogenhaut (Iris), dem Ziliarkörper (Corpus ciliare) und der Aderhaut (Choroidea). Dabei stellt die Aderhaut mit über 85% der intraokulären malignen Melanome die Hauptlokalisation dar, gefolgt von der selteneren Lokalisation am Ziliarkörper mit 5 - 10%. Auf die Iris entfallen nur etwa 5 % der intraokulären malignen Melanome. Dagegen treten extrabulbäre maligne Melanome im Augenbereich nur selten auf. Prädilektionsstellen dieser extrabulbären malignen Melanome sind neben den Bindehäuten, die nur etwa 2% aller okulären Malignome ausmachen, die noch seltenere Lokalisation an den Lidern, den abführenden Tränenwegen und die Orbita. Primär maligne Melanome der abführenden Tränenwege und der Orbita stellen ein extrem seltenes Ereignis dar.

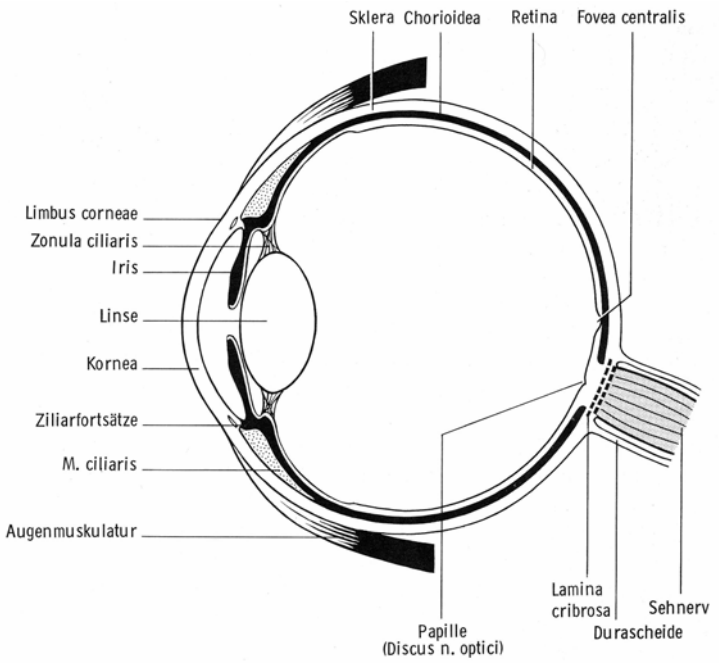


Abbildung 1. Schematische Darstellung der Schichten des Auges. Uvea (Iris, Corpus ciliare und Choroidea) schwarz. (nach Rohen 1977)

Überwiegend entstehen diese intraokulären malignen Melanome de novo und nur selten aus vorbestehenden Nävi (Stefani und Mueller 2000). Vermutlich entwickeln sich maligne Melanome der Uvea aus pigmentierten Zellen der Aderhaut, eine genaue Ätiologie ist jedoch weiterhin unbekannt. Intraokuläre maligne Melanome treten fast ausschließlich einseitig auf, ein beidseitiges Uveamelanom ist eine seltenes Ereignis. Ähnlich dem malignen Melanom der Haut können intraokuläre Melanome zwar in jedem Alter auftreten, der Häufigkeitsgipfel liegt jedoch im 6. Lebensjahrzehnt. Geschlechtsspezifische Unterschiede gibt es nicht. Im Gegensatz zum malignen Melanom der Haut, bei dem in den letzten 25 Jahren eine deutliche Zunahme der Inzidenz beobachtet wurde (Marks und Kopf 1995, Sober et al. 1991), läßt sich dieser Trend der Zunahme für intraokuläre maligne Melanome in diesem Zeitraum nicht erkennen (Stefani und Mueller 2000). Die Inzidenz in Westeuropa und den Vereinigten Staaten beträgt jährlich 6-7 neue Fälle pro 1 Mio. Einwohner (Mueller 2003, Schüler und Bornfeld 2000, Bechrakis et al. 2002, Egan et al. 1998, Wilkes et al 1979). Wie auch beim malignen Melanom der Haut zeigt sich ein bevorzugtes Auftreten bei Menschen mit hellerem Hautkolorid und rotblonden Haaren auch beim malignen intraokulären Melanom. Patienten mit blauer Iris sind signifikant häufiger von uvealen Melanomen betroffen (Schüler und Bornfeld 2000). Ein malignes Melanom im Augenbereich ist bei Menschen mit dunklem Hautkolorid äußerst selten.

1.2 Symptomatik und Diagnostik uvealer Melanome

Die Symptomatik intraokulärer maligner Melanome hängt hauptsächlich von der Größe als auch von der Lokalisation des Tumors ab. Bei der Lokalisation am hinteren Augenpol kann es frühzeitig durch das Melanom zu degenerativen Veränderungen an der Makula kommen, die sich in der Verschlechterung der Sehschärfe äußern und den Patienten frühzeitig zum Augenarzt führen. Dagegen bleiben uveale Melanome außerhalb des hinteren Augenpols klinisch über lange Zeit unbemerkt. Das intraokuläre Melanom wird dann erst durch die im Zuge des Tumorwachstums auftretenden sekundären Veränderungen wie Ablatio retinae, Linsenveränderungen, intraokuläre Blutungen oder einer Steigerung des Augeninnendrucks diagnostiziert. Dabei liegt jedoch zwischen den ersten klinischen Symptomen und der Tumorentstehung häufig eine längere Zeitspanne. Klinisch sehr eindrucksvolle Bilder wie einen durch weit fortgeschrittenes Tumorwachstum bedingten Exophthalmus

oder ein aus dem Auge herausproliferierender Tumor beziehungsweise subkonjunktivale Absiedlungen sieht man äußerst selten und gehören mittlererweile der Vergangenheit an. In der Regel kann die Diagnose intraokulärer maligner Melanome meist durch eine rein klinische Untersuchung gestellt werden. Einer histologischen Beurteilung bedarf es meist nicht. So wird dann auch der überwiegende Anteil der Uveamelanome einer Behandlung ohne vorheriger pathohistologischer Bestätigung zugeführt. Abbildung **2** zeigt ein malignes Melanom im Bereich des Ziliarkörpers im histologischen Schnitt.

Abbildung 2. Malignes Melanom des Ziliarkörpers im histologischen Schnitt durch das Auge (nach Newell 1992)

Der klinischen Untersuchung durch den erfahren Ophtalmologen mit Spaltlampe oder indirektem Ophtalmoskop wird bei der Diagnose eines intraokulären Melanoms der größte diagnostische Wert beigemessen. Darüber stehen mit der Fluoreszenz-Angiographie, der A- und B-Bild Sonographie beziehungsweise der Ultraschallbiomikroskopie (UBM) sowie ferner der Computertomographie und der Magnetresonanztomographie weitere diagnostische Hilfsmittel zur Verfügung. Bei klaren Medien kann mit der Fluoreszenz- und der Indocyaningrün-Angiographie das Gefäßmuster des Tumors dargestellt und seine Auswirkung auf die Netzhaut-Aderhaut-Schranke am retinalen Pigmentepithel festgestellt werden. Zusammen mit

der klinischen Untersuchung kann somit mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit ein malignes Melanom der Aderhaut oder des Ziliarkörpers diagnostiziert werden.
Die Ultraschalldiagnostik des Auges mit A- und B-Bild stellt jedoch ein unverzichtbares bildgebendes Verfahren dar und ist insbesondere bei größeren uvealen malignen Melanomen zur Diagnosesicherung unentbehrlich. Hingegen werden die Computertomographie und das Magnetresonanztomogramm nur in seltenen Fällen zur Diagnostik eines uvealen Melanoms verwendet. Bei der Tumornachsorge findet die A- und B-Bild Ultraschalldiagnostik insbesondere bei der Verlaufskontrolle der Tumorregression nach der stereotaktischen Präzisionsbestrahlung mit dem Gamma-Knife bei großen uvealen Melanomen neben der Magnetresonanztomographie unabdingbar ihre Verwendung. Auf beide bildgebenden Verfahren insbesondere bei der weiteren Verlaufskontrolle im Anschluß an die stereotaktische Präzisionsbestrahlung mit dem Gamma-Knife und vor allem im Hinblick auf die Fragestellung dieser Arbeit soll zum besseren Verständnis im folgenden näher eingegangen werden.

1.3 A- und B-Bild-Echographie (Ultraschall)

Bei der Echographie (Ultraschall) werden zur Bildgebung keine ionisierenden Strahlen sondern Schallwellen benutzt. Unter Schallwellen sind mechanische Schwingungen zu verstehen, die sich in einer Materie longitudinal ausbreiten. Dabei ist die Schalleitfähigkeit der unterschiedlichen Gewebe ein entscheidender Parameter für die Bildgebung. Diese Schallwellen werden durch piezoelektrische Elemente erzeugt, die sich im Schallkopf befinden. In dem zu dem Schallkopf benachbarten Gewebe wird eine der Spannungsfrequenz synchrone mechanische Schwingung erzeugt, die durch Deformierungen der Kristalloberfläche entstehen. Diese Deformierung der Kistalloberfläche wird durch eine dem piezoelektrischen Kristall angelegte elektrischen Wechselspannung induziert. Umgekehrt wird durch zurückgeworfenen Schallwellen die Kistalloberfläche derart deformiert, daß elektrisch meßbare Potentialänderungen entstehen. Im medizinischen Bereich werden Schallwellen mit einer Schallfrequenz von 2-20 MHz benutzt.
Treffen nun diese Schallwellen ein Gewebe mit einer unterschiedlichen Schalleitungsfähigkeit, so wird an den Grenzflächen ein Teil dieser Schallwellen gebeugt, ein Teil reflektiert, ein Teil absorbiert und ein Teil weitergeleitet. An Grenzflächen zu Gas und Luft erfolgt eine Totalreflexion, so daß hinter lufthaltigen

Strukturen kein Bild produziert werden kann. Dabei hängt die Absorption einerseits vom jeweiligen Gewebe andererseits von der gewählten Schallfrequenz ab. Bei hohen Frequenzen ist sie höher als bei niedrigeren. Die Schallintensität verringert sich mit zunehmender Eindringtiefe, so daß bei geringerer Eindringtiefe mit höheren Frequenzen eine bessere räumliche Auflösung erzielt wird als mit niedrigeren Frequenzen.

Aufgrund des zeitlichen Intervalls zwischen der Aussendung und dem Empfang einer Schallwelle kann der Abstand zwischen der Grenzfläche, an der die betreffende Schallwelle reflektiert wird, und der Oberfläche des piezoelektrischen Kristalls berechnet werden. Dies bildet die Grundlage bei der räumlichen Zuordung der jeweiligen Schallsignale zur Tiefe der Bildmatrix. Mit der Laufzeit einer Schallwelle und der Echointensität werden im A- und B- Mode akustische Signale sichtbar gemacht. Das A steht für Amplitude. Das Prinzip des A-Modes ist folgendes: ein reflektierter Schallimpuls von einem einzelnen Schallelement wird nach der Laufzeit auf einer Zeitachse als Amplitude dargestellt. Dabei ist die Höhe der Amplitude abhängig von der Signalintensität des Echos. Das B steht für „brightness“. Beim B-Mode wird die reflektierte Schallwelle nicht als Amplitude, sondern auf einer Grauskala dargestellt. Die Höhe der Amplitude entspricht dabei einem Farbwert zwischen weiß und schwarz. Die einzelnen eindimensionalen Bildzeilen werden gespeichert und auf dem Monitor zu einem zweidimensionalen Bild zusammengesetzt.

Bei der echographischen Untersuchung des Auges kommt standardmäßig sowohl die A- als auch die B-Bild Ultraschalldiagnostik zum Einsatz. Die Ultraschalluntersuchung des Auges mit A- und B-Bild ist bei der Diagnostik von malignen Melanomen der Uvea unentbehrlich, insbesondere wenn durch eine Trübung der Medien eine Beurteilung des Auges erschwert ist. Durch dieses Standarddiagnostikum können sowohl die Lage als auch die Größenverhältnisse intraokulärer Tumoren hervorragend diagnostiziert werden. Für ein Uveamelanom typische, jedoch nicht pathognomonische Zeichen im Ultraschall sind ein Gefäßschwirren oder eine niedrige Binnenreflektivität im A-Bild sowie ein eine choroidale Exkavation und selten eine extraokuläre Extension des Tumors im B-Bild. Bei der A- und B-Bild-Echographie wird sowohl in der Diagnostik uvealer Melanome als auch in der Verlaufskontrolle der transversale und longitudinale Tumordurchmesser sowie die maximale apikale Tumorhöhe (MAH) bestimmt. Dabei wird bei der standardisierten

A-Bild-Echographie neben der maximalen apikalen Tumorhöhe auch die Reflektivität, die innere Struktur und die Vaskularisation erfaßt (Haritoglou et al. 2002, Ossoinig et al. 1975, Ossoinig und Seher 1966). Die B-Bild-Echographie findet bei echographischen Bestimmung der transversalen und longitudinalen Tumordicke sowie bei topographischen und morphologischen Zuordnung ihre Anwendung (Haritoglou et al. 2002, Ossoinig und Seher 1966, Nicholson et al. 1985). Optimale Ergebnisse in der Ultraschalluntersuchung können jedoch nur erzielt werden, wenn die gewonnen Informationen aus der A-Bild- und B-Bild-Echographie miteinander betrachtet (Ossoinig 1979).

1.4 Hochauflösende Magnetresonanztomographie (MRT)

Bei der Magnetresonanztomographie (MRT) wird ein statisches magnetisches Feld mit einem starken Magneten erzeugt. In der medizinischen Diagnostik werden überwiegend Geräte mit einer Feldstärke von 0,5-1,5 Tesla (T) verwendet. Zur Messung wird der Patient in das Zentrum des Magneten gebracht und ist hier von Gradientenspulen zur Ortskodierung und speziellen Spulen für den Empfang der ausgesendeten Hochfrequenzsignale umgeben. Bei der MRT nehmen mehrere gewebeabhängige Parameter in unterschiedlichem Ausmaß Einfluss auf die Bildgebung. Hauptsächlich handelte es sich um die T1 und T2 Relaxationszeiten und die Protonendichte des untersuchten Gewebes. Die MRT-Untersuchung macht sich die Verteilung von Wasserstoff im Körper zunutze, die gemessen wird. Wie alle Atome mit ungerader Kernladungszahl verfügt auch Wasserstoff über einen als Kernspin bezeichneten Eigendrehimpuls. Bei der Rotation der Kernladung wird ein magnetisches Moment erzeugt, weswegen der Kern auch als magnetischer Dipol angesehen wird. Legt man nun ein äußeres starkes Magnetfeld an, so orientieren sich die Wasserstoffatome an den Magnetfeldlinien derart aus, daß eine Komponente des magnetischen Moments entweder parallel oder antiparallel zum Magnetfeld steht. Bei einer vorgegebenen Feldstärke kreisen oder präzedieren die einzelnen Dipole mit einer sogenannten charakteristischen Lamourfrequenz (**Abb.3, S. 7**) um die Magnetfeldlinien des Hauptfeldes.

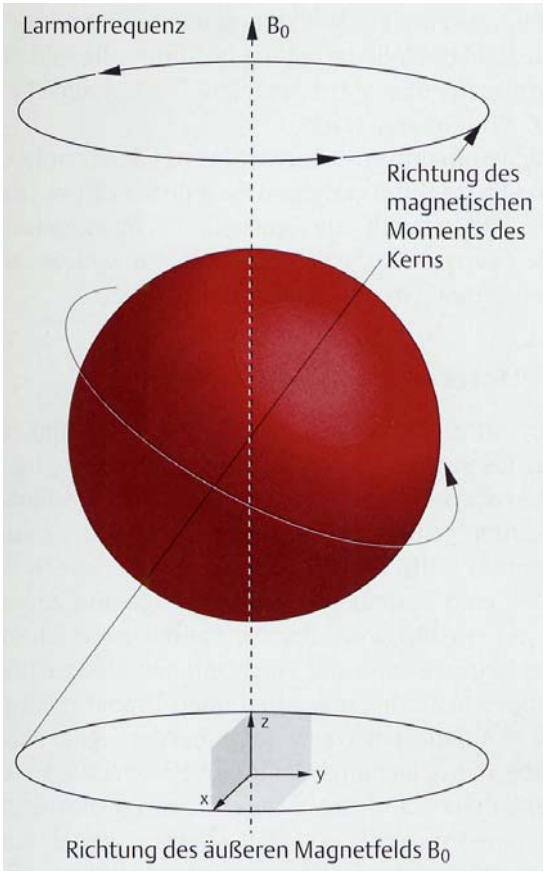


Abbildung 3. Präzession eines Atomkerns mit magnetischem Moment um die Achse eines äußeren Magnetfelds (nach Lackner 1998)

Es überwiegen aus energetischen Gründen Kerne, deren magnetisches Moment eine Komponente parallel zur den Magnetfeldlinien des Hauptfeldes hat, so daß ein meßbares sogenanntes magnetisches Summationsmoment entsteht. Da sich die Magnetisierungsvektoren aufgrund der gleichen Frequenz der Dipole bei zufälliger Verteilung in der Kreiselebene senkrecht zum Magnetfeld in der XY-Ebene bei der vektoriellen Addition auslösen, zeigt das magnetische Summationsmoment in die Z-Richtung. Durch die Einstrahlung eines starken magnetischen Wechselfeldes in die Lamourfrequenz wird das magnetische Summationsfeld aufgrund der Energieübertragung aus der Z-Richtung ausgelenkt. Der Winkel, um den der Summenmagnetisierungsvektor ausgelenkt wird, bestimmen die Amplitude und die Dauer des Hochfrequenzpulses. Das magnetische Summationsmoment präzediert nach Beendigung des Anregungspulses in der XY-Ebene um die Magnetfeldlinie des Hauptfeldes B_0. Dadurch wird in einer den Patient umgebenden Spule einen Wechselstrom erzeugt, der als Resonanzsignal gemessen wird (**Abb.4, S. 8**). Nach Beendigung des Anregungspulses nimmt der Anteil des magnetischen Summmstionsmoments, der in der XY-Ebene liegt, kontinuierlich ab.

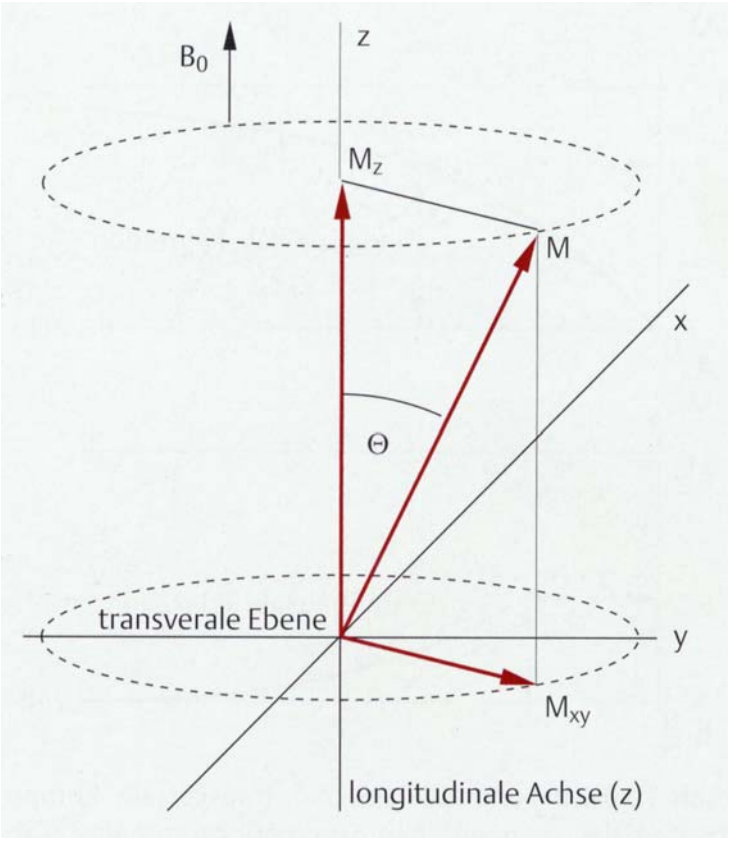


Abbildung 4. Das präzedierende magnetische Summationsmement M kann in 2 Vektorkomponenten aufgespalten werden: M_z zeigt in Richtung der longitudinalen Achse, M_{xy} rotiert in der transversalen Ebene. Während in der Ruhelage M parallel zu B_0 liegt, so dass keine transverasale Komponente existiert, wird durch die Anregung M teilweise oder ganz in die xy-Ebene gekippt und präzediert dann um die Z-Achse. Solange eine Komponente M_{xy} vorhanden ist, wird in der Empfangspule eine Wechselspannung induziert (nach Lackner 1998).

Diese wird als Relaxation bezeichnet und wird durch zwei gleichzeitig ablaufende Vorgänge mit unterschiedlichen Zeitkonstanten charakterisiert: Die Längs- oder Spin-Gitter-Relaxationszeit T1 charakterisiert die Zeitkonstante der Rückkehr der Z-Komponente des Summenmagnetisierungsvektors zum Ausgangswert (**Abb.5, S. 9**). Die Quer- oder Spin-Spin-Relaxationszeit T2 beschreibt die zeitliche Abnahme der Vektorkomponente der Summenmagnetisierung in der XY-Ebene.

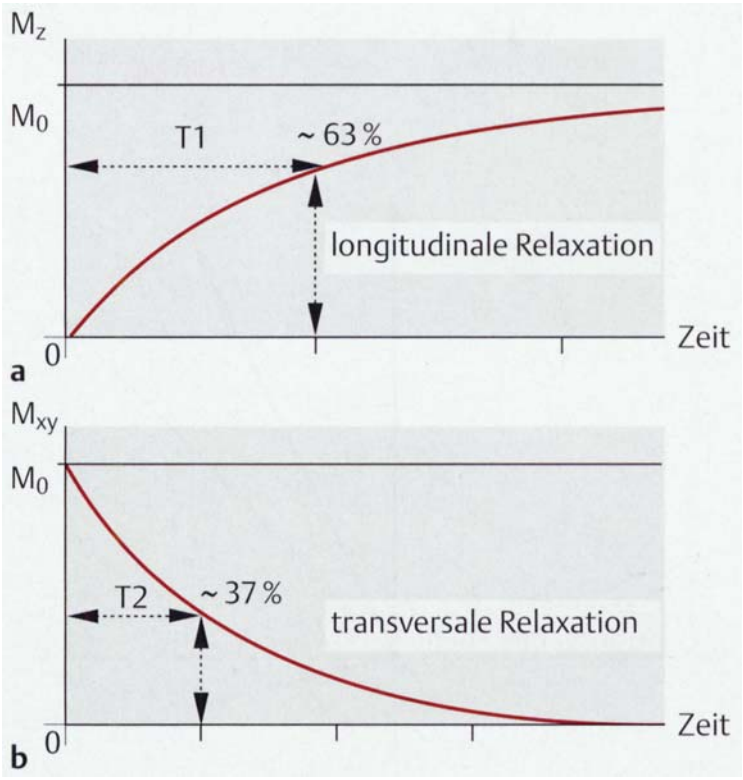


Abbildung 5. Longitudinale und transversale Komponenten des magnetischen Summationsmoments während der Relaxion. T1 ist die Zeit, die benötigt wird, bis die Z-Komponente des magnetischen Moments wieder zu einem Anteil (1-1/e, d.h. etwa 63%) ihren Ausgangswert vor der Anregung angenommen hat. T2 ist die Zeit bis zu der die XY-Komponente des magnetischgen Moments auf 1/e –entsprechend etwa 37%- ihres Ausgangswertes unmittelbar nach der Anregung abgefallen ist. T1 und T2 sind nicht unmittelbar voneinander abhängig, aber T2 ist stets kürzer als T1. (nach Lackner 1998)

Die MRT besitzt aufgrund des hohen Weichteilkontrastes und des Fehlens von ionisierender Strahlung einen festen Platz in der Diagnostik orbitaler Raumforderungen. Dennoch wird diese bildgebende Untersuchung nur selten bei der Diagnostik uvealer Melanome eingesetzt, obwohl diese mit der hochauflösenden Magnetresonanztomographie (MRT) sehr gut dargestellt werden können. Die hochauflösende MRT der Orbita stellt eine Erweiterung der diagnostischen Möglichkeiten insbesondere bei unklaren Befunden oder Prozessen des Retrobulbärraums dar. Bislang mußten jedoch auch Nachteile wie eine ungenügende räumliche Auflösung beim Nachweis kleiner Läsionen oder eine starke Artefaktanfälligkeit durch unwillkürliche Augenbewegungen in Kauf genommen werden. Bei der kernspintomographischen Darstellung der Orbita wurden bisher üblicherweise Kopfspulen mit einem Durchmesser von 11cm verwendet. Jüngere Studien (Hosten et al. 1996, Lemke et al. 1996) zeigen, daß neu entwickelte

Oberflächenspulen mit einem Durchmesser von 5cm zu einer deutlich verbesserten Bildqualität führen. Während bisher orbitale Raumforderungen im MRT bis zu einer Größe von 2-3mm festgestellt wurden, können durch die neueren Geräte mit speziellen Oberflächenspulen sogar intraokuläre Veränderung bis zu einer Größe von 1mm nachgewiesen werden. Jedoch ist ähnlich wie beim Ultraschall eine sichere Artdiagnose auch mit dieser hochauflösenden Technik nicht möglich.

1.5 Therapie uvealer Melanome

Die primäre Therapie uvealer maligner Melanome wird einerseits durch die Tumorgröße andererseits aber auch durch die Lokalisation des Tumors entscheidend mitbestimmt. Noch bis vor wenigen Jahrzehnten galt die Enukleation des Auges bei allen malignen Melanomen der Uvea als Therapie der ersten Wahl. Bislang konnte jedoch in keiner Studie ein signifikanter Vorteil bezüglich der Überlebensraten derjenigen Patienten gezeigt werden, bei denen aufgrund eines uvealen Melanoms eine Enukleation durchgeführt wurde (Augsburger et al. 1998). Die therapeutischen Möglichkeiten zur Behandlung intraokulärer Melanome sind insbesondere bei choroidalen Melanomen vielfältig. In Tabelle **1** sind die derzeitig gängigen Therapieformen bei der Behandlung uvealer Melanome übersichtsartig abgebildet (Stefani und Mueller 2000).

Lokalisation	Therapeutische Möglichkeiten
Iris	Lokale Exzision
Ziliarkörper	Lokale Exzision Lokale Bestrahlung mit Applikator Enukleation
Aderhaut	Lokale Bestrahlung mit Applikatoren (Brachytherapie mit Ru-106 oder I-125) Protonenbestrahlung Strerotaktische Bestrahlung Enukleation Exenteratio orbitae

Tabelle 1. Therapeutische Möglichkeiten bei intraokulären Melanomen entsprechend Tumorcharakteristika und Zugänglichkeit (nach Stefani und Mueller 2000)

Bei der Therapie von kleinen und unklaren choroidealen melanozytären Tumoren wird heutzutage nach anfänglich kontrovers geführter Diskussion eine abwartende Haltung bis zu einen nachweisbaren Wachstum empfohlen. Ein nachgewiesenes Wachstum stellt derzeit das wichtigste Kriterium für Malignität dar, da bei uvealen Melanomen in nur sehr seltenen Fällen eine Biopsie zur histologischen Beurteilung vor der definitiven Therapie erfolgt (Lommatzsch 1999, Mueller 2003). Bei nachgewiesenem Tumorwachstum von kleinen uvealen Melanomen am einsehbaren Augenhintergrund wird meist zuerst die sogenannte transpupilläre Thermotherapie (TTT) durchgeführt (Shields et al. 1996). Durch eine direkte Laserbestrahlung des Tumorgewebes mittels eines Ga/Al/As-Dioden-Lasers (810nm) wird bei der TTT eine Temperatur im fokusierten Gewebe von über 60^0 C erreicht. Unter Ruhigstellung des Auges durch eine Retrobulbäranästhesie wird die gesamte Tumoroberfläche mit einander überlappenden Laserherden behandelt, wobei ein Randsaum von mindestens 1,5mm im klinisch gesund erscheinenden Randbereich des Tumors eingehalten werden sollte. Das Ausmaß der Lasereffekte läßt sich durch die zugeführte Energie, die Expositionszeit und die Laserfleckgröße bestimmen. In Abhängigkeit von der jeweiligen Tumorregression werden manchmal mehrere Behandlungen mit der TTT notwendig, die sowohl als alleinige Therapie als auch in Kombination mit anderen Therapiemethoden angewandt werden kann (Schneider et al. 1998)

In der Therapie mittelgroßen Melanomen hat sich die Brachytherapie mit radioaktiv beschichteten Applikatoren weitgehend durchgesetzt. Dabei finden neben den Betastrahler wie Ruthenium-106 (Hallermann und Lommatzsch 1979, Lommatzsch 1983) auch Jod-125 als Gammastrahler (Parker und Rotman 1980) als lokal eingebrachte und episkleral befestigte Strahlenapplikatoren ihre Verwendung. In Europa und Japan finden bei der Brachytherapie vorwiegend Ruthenium-106-Applikatoren ihre Verwendung, während in den USA und Südamerika vor allem Iod-125-Applikatoren gebraucht werden. Allerdings liegt die Begrenzung für die Anwendung von Betastrahlern (Ruthenium-106) bei einer Tumorprominenz von 6-8 mm (Foerster et al. 1984) sowie einem basalen Tumordurchmesser von 18 mm (Lommatzsch 1983). Die energetisch niedrigen Gammastrahler (Jod-125 Applikator) können dagegen prinzipiell aufgrund ihres größeren Bestrahlungsvolumens mit erhöhter Eindringtiefe auch bei großen Melanomen eingesetzt werden, haben aber eine deutlich höhere Komplikationsrate.

Während kleinere und mittelgroße uveale Melanome meist unstrittig bulbuserhaltend behandelt werden können (Bornfeld 1992, Foerster et al. 1986, Lommatzsch und Vollmar 1966, Messmer et al. 1992, Oosterhuis et al. 1998, Oosterhuis et al. 1995, Shields 1993, Zehetmayer und Menapace 1994), wird die Therapie großer uvealer Melanome seit längerer Zeit kontrovers diskutiert (Mueller 2003). Meistens wurden große uveale Melanome einer chirurgischen Primärtherapie zugeführt. Da eine Lokalresektion operativ extrem aufwendig ist und eines sehr erfahrenen Operateurs bedarf, hat sie sich bislang aus diesem Grunde in Deutschland nicht durchsetzen können (Damato 1993, Damato 1997, Foulds 1995).

In den vergangenen Jahren hat sich jedoch allmählich die Auffassung durchgesetzt, daß auch ein Großteil der großen uvealen Melanome einer bulbuserhaltenden Bestrahlungstherapie zugeführt werden können. Im Gegensatz zur Brachytherapie von kleinen und mittelgroßen uvealen Melanomen, bei der hauptsächlich radioaktive beschichtete Applikatoren (Ruthenium-106 als Betastrahler oder Jod-125 als Gammastrahler) verwendet werden, erfolgt die Behandlung großer uvealer Melanome und solcher mit sehr ungünstiger Lokalisation (juxtapapillär, hinterer Augenpol) meist durch externe Bestrahlungsapparate. Diese Bestrahlung des Tumors mit einem externen Bestrahlungsinstrument wird auch als Teletherapie bezeichnet. Diese sogenannte Teletherapie kann bei großen uvealen Melanomen und solcher mit sehr ungünstiger Lokalisation (juxtapapillär, hinterer Augenpol) durch eine Protonenbestrahlung (Bonnett et al. 1993, Chauvel et al. 1996, Egger et al. 1997, Gragoudas et al. 1993, Gragoudas et al. 1995, Gragoudas et al. 1980, Gragoudas et al. 1982, Habrandt et al. 1995, Habrandt et al. 1996), durch eine Bestrahlung mit Heliumkernen (Castro et al. 1997, Char et al 1998, Char et al 1980, Char et al 1990, Daftari et al. 1997), durch eine Photonenbestrahlung mit dem Linearbeschleuniger (Bellmann et al. 2000, Bornfeld et al. 1984, Tokuuye et al. 1997, Zehetmayer et al. 1999) oder mit dem Leksell Gamma-Knife (Rennie et al. 1996, Zehetmayer et al. 1995, Zehetmayer et al. 1997, Zehetmayer et al. 1998) erfolgen. Dabei ist eine konventionelle Teletherapie mit Protonen bei uvealen Melanomen aufgrund der erzielbaren Dosisverteilung in konventioneller Technik nicht möglich, da bei dieser Methode die vom Tumor nicht betroffenen Anteile des Auges nicht ausreichend aus dem Strahlenfeld ausgeblendet werden können. Erst die Anwendung von geladenen Teilchen zum Beispiel in Form von beschleunigten Protonen ermöglicht eine präzise Bestrahlung kleinerer Volumina im Auge.

Das Massachussetts General Hospital der Harvard-University in Bosten hat auf dem Gebiet der Protonenradiochirurgie die größte Bedeutung erlangt und kann auf die Erfahrung und Ergebnisse von über 4300 bestrahlten Patienten zurückblicken (Kjellberg 1987). Am Lawrence-Berkeley-Laboratory in Berkeley wurden seit 1975 über 1000 Patienten, darunter 700 Tumorpatienten, mit dem Heliumionen-184-Inch-Zyklotron radiochirurgisch therapiert. Zusätzlich wurden weitere 300 Patienten mit schweren Ionen am Bevalac behandelt (Castro und Reimers 1988). Aufgrund der sehr hohen Kosten und des hohen technischen Aufwandes hat die Bestrahlung mit Protonen und schweren Ionen trotz klinisch sehr guter Ergebnisse bislang keine breitere klinische Anwendung gefunden (Becker et al. 1996).

Die radiochirurgische Therapie der Linearbeschleuniger beruht auf dem Prinzip der Konvergenzbestrahlung. Bei der Konvergenzbestrahlung wird durch die Rotationssegmente, Stehfelder und einer Kombination von beiden bei gleichbleibendem Isozentrum und bei unterschiedlichen Positionen des Patiententisches eine hohe Dosis im Zielvolumen bei gleichzeitigem Schutz des umgebenden gesunden Gewebes erreicht. Auf Weiterentwicklungen der Radiochirurgie mit dem Linearbeschleuniger wie der dynamische Rotationsbestrahlung oder ovaläre Kollimatoren soll hier nicht weiter eingegangen werden. Die Erkenntnis, dass die Einzeitbestrahlung möglicherweise in höherem Maße unerwünschte Wirkungen -insbesondere von radiogenen Spätfolgen- zur Folge hat, führte zur Fraktionierung bei der radiochirurgischen Therapie. Allerdings macht die Fraktionierung den Einsatz von Fixationshilfen zur Augenstabilisierung über mehrere Tage hinweg erforderlich. Die Präzision der radiochirurgischen Therapie mit dem Linearbeschleuniger kann durch Anwendung von Fixationssysteme deutlich verbessert werden. Bei Anwendung von stereotaktischen Lokalisationstechniken bei der Radiotherapie mit dem Linearbeschleuniger wird vom stereotaktischen Linearbeschleuniger gesprochen. Die klinischen Erfahrungen des Linearbeschleunigers decken sich prinzipiell mit denen des Gamma-Knifes (Becker et al. 1996, Mueller 2003, Zehetmayer et al. 1998). Möglicherweise kann jedoch durch die Fraktionierung bei der radiochirurgischen Therapie mit dem Linearbeschleuniger eine geringere unerwünschte Wirkung (Nebenwirkung) erreicht werden, als dies bei der fast ausschließlich als Einzeitbehandlung durchgeführten Therapie mit dem Gamma-Knife möglich ist. Ob nun bei der radiochirurgischen Therapie großen uvealen Melanomen und solcher mit sehr ungünstiger Lokalisation

(juxtapapillär, hinterer Augenpol) das Gamma-Knife oder der Linearbeschleuniger verwendet wird, hängt mehr von der Verfügbarkeit der Geräte als von theoretischen Überlegungen ab (Mueller 2003). Im nachfolgenden soll näher auf das technisch einfachere Verfahren mit dem Leksell Gamma-Knife eingegangen werden.

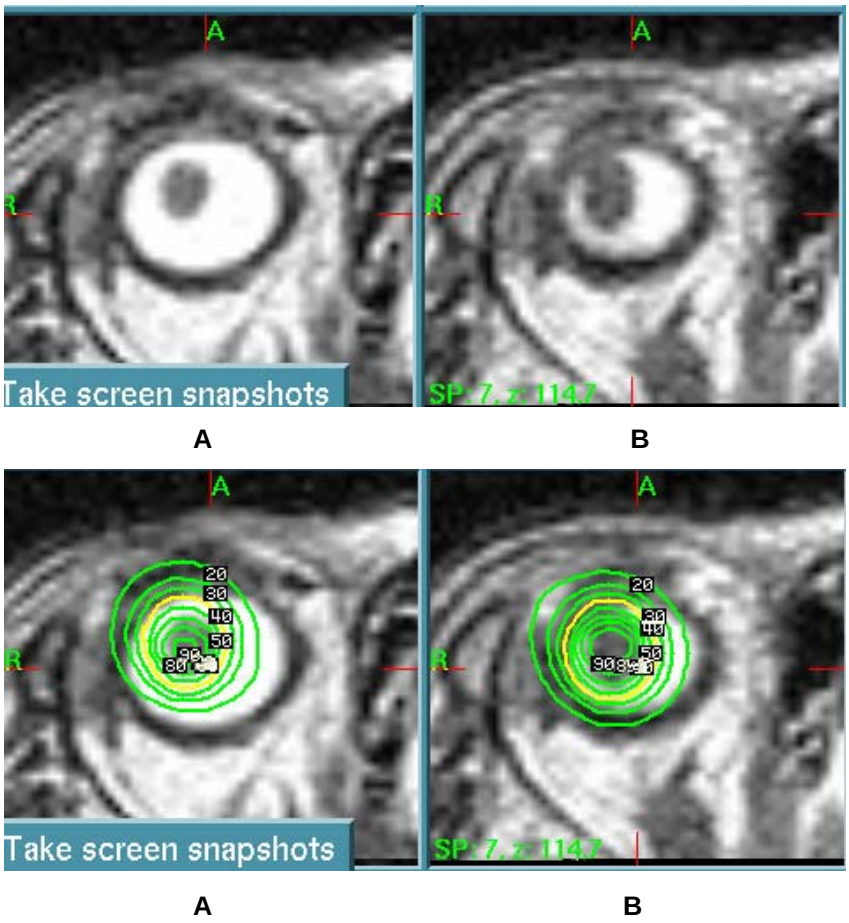
1.6 Stereotaktische Präzisionsbestrahlung mit dem Leksell-Gamma-Knife

Der schwedischen Neurochirurg Lars Leksell entwickelte im Jahre 1951 die Prinzipien der Radiochirurgie zur genauen lokalisierten Strahlenbehandlung bei tiefliegenden Funktionsstörungen im Gehirn als Alternative zum neurochirurgischen Eingriff (Leksell 1951). Bei diese Behandlungsmethode Leksells, die unter dem Begriff der Radiochirurgie zusammengefasst sind, wird mit Hilfe stereotaktischer Koordinaten eine genau lokalisierte hochdosierte, kleinvolumige externe oder interstitielle Bestrahlung des Gehirns erreicht. Damit wird eine Konzentrierung einer Strahlendosis innerhalb kleiner Zielvolumina, eine Bestrahlung aus unterschiedlichen Richtungen, eine Applikation einer hohen Einzeldosis, eine exakte Lokalisation durch einen stereotaktischen Führungsrahmen sowie eine steiler Dosisabfall am Rande des Zielvolumens ermöglicht. Durch diesen steilen Dosisgradienten, der eine ausreichend hohe Strahlendosis des Zielvolumens garantiert, wird das gesunde Hirngewebe außerhalb des Zielvolumens weitgehend geschont und nur einer geringen Teildosis ausgesetzt („Brennglaseffekt“). Die stereotaktische Radiochirurgie stellt damit eine echte Alternative zur bisherigen konventionellen offenen mikrochirurgischen Behandlung von tiefliegenden intrakraniellen pathologischen Prozessen dar (Backlund 1969, Backlund 1991, Sarby 1974, Sturm und Müller 1997).

Im Jahre 1968 wurde von Leksell das speziell für die externe Radiochirurgie konzipierte Gamma-Knife entwickelt (Leksell 1971). Die stereotaktische Radiochirurgie mit der Gamma-Knife-Einheit ist aufgrund der oben genannten physikalischen Eigenschaften, also der Emission einer hohen Einzeldosis im Zielvolumen in einer einzigen Sitzung mit einem scharfen Dosisabfall gegenüber dem gesunden Gewebe, für die Behandlung von großen und ungünstig gelegenen uvealer Melanome sehr gut geeignet.

Das Gamma-Knife-System besteht aus einer Strahlungseinheit, einem hydraulisch steuerbaren Lagerungstisch sowie nach der hier zugrunde gelegten Definition aus einem stereotaktischen Rahmen (der sich ebenfalls von einer Entwicklung Leksells ableitet) und einem für diese Spezialmethode geeigneten Gerät der Bildgebung

[Magnetresonanztomographie (MRT), Computertomographie (CT), stereotaktische Projektionsangiographie]. Bei der stereotaktischen Präzisionsbestrahlung von uvealen Melanomen erfolgt die Bildgebung durch ein hochauflösendes MRT. Die Grundlage für die dreidimensionale Erfassung der Tumorlokalisation und der Tumorausdehnung stellt der sogenannte stereotaktische Rahmen dar. Dieser ursprünglich für stereotaktische Eingriffe am Gehirn von Leksell konzipierte Rahmen besteht aus jeweils zwei Metallleisten von 21 und 19 cm Länge sowie 4 vertikalen kurzen gelochten Stehern. Über diese Löcher wird der stereotaktische Rahmen mittels 4 Periostschrauben in Lokalanästhesie an der Schädelkalotte befestigt. Zusätzlich benötigt man zu einer exakten räumlichen Erfassung des Tumors eine absolute Ruhigstellung des betroffenen Auges, die für die Bestrahlungsplanung sowie die stereotaktische Präzisionsbestrahlung unabdingbare Voraussetzung ist. Diese exakte Ruhigstellung des Auges kann dabei durch eine alleinige Retrobulbäranästhesie (Mueller et al. 2000, Mueller et al. 2003), über Muskelhaltefäden (Logani et al. 1993), über einen sklerokornealen Saugknopf (Zehetmayer et al. 1994) oder über eine Kombination aus den genannten Methoden erfolgen (Langmann et al. 1995). Nachdem nun durch den stereotaktischen Rahmen und durch die Ruhigstellung des Auges eine völlige Immobilisation des Tumors erreicht ist, kann die endgültige Bestrahlungsplanung des Tumors erfolgen. Der Kopf des Patienten wird über den stereotaktischen Rahmen an einem für das MRT konzipierten Adapter fixiert und anschließend hochauflösenden MRT-Bilder angefertigt, die über die Projektion von Bezugslinien und Bezugspunkten eine exakte Erfassung der dreidimensionalen Tumorausdehnung ermöglichen. Anhand dieser MRT-Bilder wird das Zielvolumen so geplant, daß der Tumor mit einem ausreichenden Sicherheitssaum erfaßt wird (**Abb. 6, S 16**). Bei der stereotaktischen Präzisionsbestrahlung wird der Kopf des Patienten mit dem stereotaktischen Rahmen im äußeren Kollimatorhelm der Gamma-Knife-Einheit und die im hochauflösenden MRT ermittelten Koordinaten an der Kalibrierung eingestellt.



A B

A B

Abbildung 6. Uveales Melanoms im stereotaktischen MRT (T_{2w} –Aufnahme) bei der stereotaktischen Präzisionsbestrahlung mit dem Gamma-Knife. Die obere und untere Reihe zeigen jeweils den Tumor in derselben Schnittebene, wobei sich die Schnittebenen in A und B unterscheiden. In der unteren Reihe ist die Markierung des Zielvolumen dargestellt. Das Zielvolumen wird so gewählt, dass das Zielvolumen komplett innerhalb der 50% Isodosis (25Gy) liegt.

Als Bestrahlungsmodus wird bei der Behandlung mit dem Gamma-Knife eine stereotaktische Einzeldosiskonvergenzbestrahlung verwendet. Die dabei verwendete ionisierende Strahlung wird von 201 feststehenden Kobalt^{60}-Quellen erzeugt, die in einem regelmäßigen Muster in Form von fünf Ringen angeordnet sind. Diese Kobalt^{60}-Quellen besitzen eine spezifische Aktivität von 150 Curie/g und haben eine 20 mm lange zylindrische Form mit einem Durchmesser von 1mm. Die Halbwertszeit von Kobalt^{60} liegt bei 5,3 Jahren, dem entsprechend werden die Kobalt^{60}-Quellen nach 7 bis 10 Jahren ausgewechselt. Der Strahl jeder einzelnen Kobalt^{60}-Quellen wird vorkollimiert. Durch den sogenannten Kollimatorhelm, der über einen am Kopf des Patienten befestigten stereotaktischen Rahmen in die gewünschte Position gebracht wird, erfolgt die Sekundärkollimation. Bei dieser Sekundärkollimation der

Strahlung stehen 4 verschiedene Kollimatorhelme mit 4, 8, 14 und 18mm Durchmesser großen Kollimatoröffnungen zur Verfügung, über die die endgültige Größe und Konfiguration des Bestrahlungsvolumens definiert wird. Durch die Kollimatoren ist es somit möglich, die relativ schwache Einzelbündelstrahlung der 201 Kobald^{60}-Quellen auf einen Brennpunkt zu fokusieren und damit im Zielvolumen zu konzentrieren. Dadurch wird das im Fokus der Strahlung liegende Zielvolumen mit einer ausreichend hohen Strahlendosis bestrahlt, während das umgebende gesunde Gewebe nur einer wesentlich geringeren Teildosis ausgesetzt ist, die jedoch idealerweise unter der Schädigungsgrenze des umgebenden Gewebes liegen sollte. Die einzelnen Öffnungen des Kollimatorhelms können gruppenweise oder auch einzeln inaktiviert werden, indem sie strahlendicht mit 6 cm langen Propfen einer Wolframlegierung verschlossen werden. Zusätzlich kann der Fokus in einem Bestrahlungsvolumen aus unterschiedlichen Positionen so ausgerichtet werden, daß das Bestrahlungsfeld exakt der räumlichen Form des jeweiligen Zielvolumens entspricht („Konformationsbestrahlung“). Somit können durch die Konformationstechnik und die selektive Ausblendung der einzelnen Strahlen auch nicht-kugelige Strahlungsvolumina erreicht werden, um die Bestrahlung optimal dem jeweiligen dreidimensionalen Zielvolumen des Tumors anzupassen („beam shaping“) und strahlensensible Strukturen wie N. opticus und Linse in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation weitgehend zu schonen. Durch eine geschickte Variation und Kombination der „Kopfpositionierung“, der „Größe und Verschluß der einzelnen Öffnungen des Kollimatorhelms“, der „Lage und Anzahl der Zielpunkte“ und der „Bestrahlungszeit“ ergibt sich eine Vielzahl von Bestrahlungsmöglichkeiten, die optimal an die erforderliche räumliche Bestrahlungsgeometrie des Tumors angepasst werden kann.

Die mechanische Präzision des Gamma-Knife-Systems, unter der die Positionierung des Strahlungsfokus verstanden wird, liegt bei einer Genauigkeit von +/- 0,3mm. Die Zielgenauigkeit des gesamten Gamma-Knife-Systems reduziert sich jedoch ein wenig durch das MRT, daß eine Voxelgröße von 1,5mm hat. Das gesamte Darstellungs- und Behandlungssystems des Gamma-Knifes besitzt nach einer am Gamma-Knife-Zentrum München durchgeführten Phantommessungen (Wowra et al. 1997) zufolge in 95% der Fälle eine Zielpunktgenauigkeit von unter 0,5 mm in jeder Bildebene.

1.7 Fragestellung der Arbeit

Die Therapie und Nachsorge von Patienten mit uvealen Melanomen gehört zu einem der Schwerpunkte der Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München. Im Zeitraum vom Juni 1997 bis November 2001 wurden insgesamt 100 Patienten mit einseitigen großen uvealen Melanomen an der Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität in München in Zusammenarbeit mit dem Gamma-Knife-Zentrum München radiochirurgisch behandelt. Diese 100 Patienten, die aufgrund der Tumorlokalisation und Tumorausdehnung (maximale apikale Tumorhöhe > 6 mm und basaler Tumordurchmesser > 19 mm) nicht mehr für eine Brachytherapie mit Ruthenium-106 Applikatoren oder Jod-125 Applikatoren geeignet waren, wurden einer stereotaktischen Präzisionsbestrahlung mit dem Gamma-Knife unterzogen. Die stereotaktische Präzisionsbestrahlung mit dem Leksell-Gamma-Knife ermöglicht es, diese Patienten bulbuserhaltend zu therapieren. Den Patienten konnte dadurch eine sonst nötige Enukleation des Auges zu ersparen.

Bei der Diagnostik sowie bei der Nachsorge der Patienten stehen neben der klinischen Untersuchung zusätzlich noch die standardisierten A- und B-Bild Echographie (Ultraschall) und das hochauflösenden MRT (3D-MPR, T_{2w}) als bildgebende Standardverfahren zur Verfügung. Beide bildgebenden Verfahren werden routinemäßig unterstützend zur klinischen Untersuchung in der Diagnostik und bei der Nachsorge insbesondere nach der stereotaktischen Präzisionsbestrahlung mit dem Gamma-Knife angewandt. Dabei werden bei der Nachsorge der stereotaktisch behandelten Patienten folgende zwei Ziele verfolgt: Erstens soll die durch die sterotaktische Präzisionsbestrahlung mit dem Gamma-Knife induzierte Tumorschrumpfung des uvealen Melanoms objektiv und reproduzierbar im Sinne einer Regression des Tumors gesichert werden und zweitens -und dies als Aufgabe der Nachsorge im eigentlichen Sinn- ein Rezidiv des uvealen Melanoms möglichst frühzeitig erkannt werden.

Dabei stellt sich die Frage, welches der beiden bildgebenden Verfahren (Ultraschall; MRT) unter Berücksichtigung der jeweiligen Meßungenauigkeit als erstes eine Tumorregression beziehungsweise -reduktion nach der stereotaktischen Behandlung mit dem Gamma-Knife sicher nachweisen kann und ab welcher Größe der Tumor in den jeweiligen bildgebenden Verfahren unter die Grenze der sicheren Nachweisbarkeit fällt. Ziel dieser Studie ist es deshalb, anhand der 100 mit dem Gamma-Knife stereotaktischen behandelten Patienten mit uvealem Melanom zu

untersuchen, mit welchem der beiden bildgebenden diagnostischen Verfahren (hochauflösende MRT (3D-MPR, T_{2w}); A- und B-Bild Echographie) zuerst eine signifikante Tumorregression im Anschluß an die stereotaktische Präzisionsbestrahlung festgestellt werden kann und mit welchem der beiden bildgebenden Verfahren der Tumor länger nachzuweisen ist.

2. Patienten und Methoden

2.1 Patienten

Im Zeitraum vom Juni 1997 bis November 2001 wurden insgesamt 100 Patienten mit einseitigen großen uvealen Melanomen an der Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität in München in Zusammenarbeit mit dem Gamma-Knife-Zentrum München stereotaktisch nach einem standardisiertem Behandlungsschema behandelt. Diese 100 Patienten, die aufgrund der Tumorlokalisation und Tumorausdehnung (maximale apikale Tumorhöhe > 6 mm und basaler Tumordurchmesser >19 mm) für eine konventionelle Brachytherapie mit Ruthenium-106 Applikatoren ungeeignet waren, wurden einer stereotaktischen Präzisionsbestrahlung mit dem Gamma-Knife unterzogen. Die stereotaktische Präzisionsbestrahlung mit dem Gamma-Knife ermöglichte es, diese 100 Patienten bulbuserhaltend zu therapieren und ihnen damit eine Enukleation des Auges zu ersparen. Die Patienten wurden im Anschluß an die stereotaktische Präzisionsbestrahlung des Tumors mit dem Gamma-Knife in eine regelmäßige engmaschige Tumornachkontrolle einbezogen. In dieser Nachsorge wurde bei den ersten 50 Patienten neben einer ausführlichen klinischen Untersuchung eine standardisierten A- und B-Bild Echographie durchgeführt, die 1 Woche, 4 Wochen, 8 Wochen, 3 Monate und danach alle 6 Monate nach der stereotaktischen Behandlung mit dem Gamma-Knife erfolgte. Da keine frühen Komplikationen beobachtet wurden, wurden bei den zweiten 50 Patienten nur noch nach 3 Monaten und dann alle 6 Monate eine klinische und sonographische Untersuchung durchgeführt. Zusätzlich wurde bei diesen Patienten nach 6 Wochen beziehungsweise nach 3 Monaten und danach alle 6 Monate eine hochauflösendes MRT (3D-MPR, T_{2w}) in gleicher Technik wie bei der stereotaktischen Präzisionsbestrahlung mit dem Gamma-Knife angefertigt.

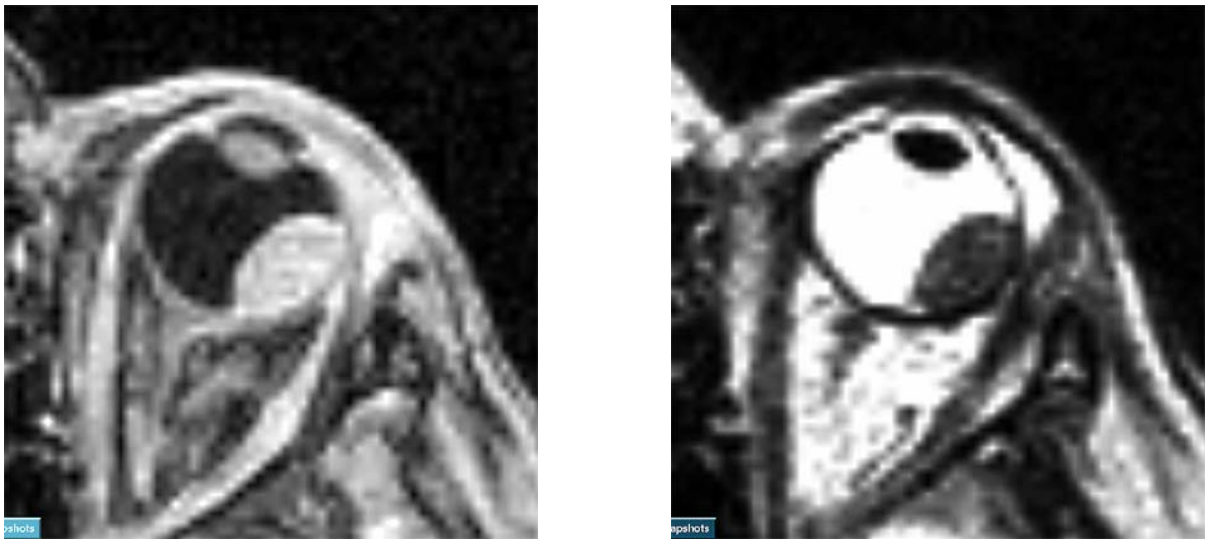
2.2 Methoden

Für die stereotaktische Präzisionsbestrahlung mit dem Gamma-Knife wurde den Patienten der sogenannte stereotaktische Rahmen nach Lokalanästhesie mittels 4 Periostschrauben an der Schädelkalotte befestigt. Zur kompletten Bulbusakinesie erhielt der Patient auf der Seite des zu behandelnden Auges eine retrobulbäre Anästhesie. Auf zusätzliche Fixationshilfen wie Muskelhaltefäden (Logani et al. 1993) oder einen sklerokornealen Saugknopf (Zehetmayer et al. 1994) konnte bei allen Patienten verzichtet werden. Anschließend wurde nach vollständig aufgehobener

Bulbusmotilität zur Bestrahlungsplanung ein hochauflösendes MRT (3D-MPR, T_2w) angefertigt. Dabei wurde das Zielvolumen anhand der MRT-Bilder so definiert, daß es den Tumor einschließlich eines Sicherheitssaumes einschließt. Darauf wurden die Bestrahlungsparameter berechnet und das Zielvolumen mit einer Maximaldosis von 50 Gy behandelt. Das Bestrahlungsvolumen wurde so ausgewählt, daß sich das Zielvolumen komplett in der 50% Isodosis (Gy) befand. Auf diese Weise wird gewährleistet, daß alle Anteile des Tumors eine Bestrahlungsdosis von mindestens 50% entsprechend 25 Gy erhielten. Um sicherzustellen, daß sich die Position des Tumors in Bezug auf den stereotaktischen Rahmen nicht verändert hatte, wurde unmittelbar nach der Dosisapplikation zur Qualitätssicherung eine stereotaktische MRT-Kontrolle durchgeführt.

Die stereotaktischen Bilderdaten wurden jeweils in der 3D-MPR und T_2w -Wichtung mittels eines hochauflösenden 1,0 T MRT (Magnetom Expert; Siemens AG, Erlangen, Deutschland) mit Kopfspule erzeugt. Der stereotaktische Bilderdatentransfer von dem 1,0 T MRT erfolgte über ein PACS-Netz (Siemens AG, Erlangen, Deutschland) direkt zu den LGP-Rechnern (HP 735 und HP 715; Hewlett-Packard). Die sterotaktischen ermittelten Bilderdaten der Tumoren wurden jeweils in der 3D-MPR und T_2w -Wichtung des hochauflösenden MRT reproduzierbar digital vermessen und dadurch das genaue Tumorvolumen ermittelt, wobei die Tumorvolumina mit Statview version 5.0 (SAS Institute Inc., Cary, NY, USA) errechnet wurden.

Die im Rahmen der Tumornachkontrolle durchgeführten MRT-Untersuchungen (3D-MPR, T_2w) erfolgten in der gleichen Technik wie bei der Präzisionsbestrahlung des Tumors mit dem Gamma-Knife. Dabei wurden in den MRT-Nachkontrollen die ermittelte Tumorvolumina jeweils in der 3D-MPR als auch in der T_2w Wichtung bestimmt. Abbildung **7 (S. 22)** zeigt das MRT eines Patienten mit uvealen Melanom in derselben Schnittebene zum einen in der 3D-MPR zum anderen in der T_2w Wichtung.



A **B**

Abbildung 7. Uveales Melanom im hochauflösenden MRT. Der Tumor ist in der jeweils selben Schnittebene im MRT dargestellt, wobei das Bild A den Tumor in der 3D gewichteten Sequenz und das Bild B den Tumor in der T_2w gewichteten Sequenz zeigt.

Die sonographischen Untersuchungen wurden bei allen Patienten von erfahrenen Ophtalmologen mit dem gleichen A- und B-Bild Sonographiegerät (Ultraschall B-scan-S V-plus, Memory Card Version S 2.07; Biovision/ Schwind, Kleinostheim, Deutschland) durchgeführt. Dabei wurden der transversale und longitudinale Tumordurchmesser sowie die maximale apikale Tumorhöhe gemessen. Der transversale und longitudinale Tumordurchmesser wurde mittels B-Bild-Echographie ermittelt, während die apikale Tumorhöhe mit der A-Bild-Echographie bestimmt wurde. Die Ultraschall-Untersuchungen wurden ausschließlich von sonographisch sehr erfahrenen Ophthalmologen der Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München durchgeführt.

Zur Ermittlung einer nachweisbaren Tumorregression nach der stereotaktischen Bestrahlung wurde die Meßungenauigkeit von der A- und B-Bild Ultraschall- und der hochauflösenden MRT-Untersuchung bestimmt und eruiert. Eine signifikante Größenänderung des Tumors nach der stereotaktischen Präzisionsbestrahlung mit dem Gamma-Knife wurde in der Beurteilung für die Ultraschalldiagnostik und die Magnetresonanztomographie bei einer zweifache Standardabweichung angenommen. Als signifikante Tumorregression-/ progression wurde somit der Messwert in der Ultraschalldiagnostik beziehungsweise in der hochauflösenden MRT

angesehen, an dem sich die präoperative maximale apikale Tumorhöhe in der Ultraschalldiagnostik beziehungsweise das präoperative Tumorvolumen in der hochauflösenden MRT um den eruierten Meßwert der zweifachen Standardabweichung geändert hatte. Die Zeit zwischen dem Tag der stereotaktischen Präzisionsbestrahlung mit dem Gamma-Knife und dem Tag der ersten nachweisbaren signifikanten Größenänderung des Tumors wurde in der weiteren Untersuchung in Tagen berechnet, wobei der Monat mit 30 Tagen gezählt wurde. Analog wurde bei den Tumoren verfahren, deren Tumorgröße nicht mehr sicher nachweisbar waren. Die statische Auswertung der Daten erfolgte mit SPSS 10.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA), signifikante Unterschiede wurden mit dem T-Test eruiert.

Die Meßungenauigkeit des standardisierten A- und B-Bild Ultraschall wurde in einer Studie an der Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München bei 20 Patienten mit uvealem Melanom untersucht. Dabei wurde von drei erfahrenen unterschiedlichen Untersuchung die uvealen Melanome mit der standardisierten A- und B-Bild Echographie geschallt und die maximale apikale Tumorhöhe gemessen (Haritoglou et al. 2002). Zwischen den unterschiedlichen drei Untersuchern ergab sich eine Standardabweichung von 0,18 mm bei der Beurteilung der maximalen apikalen Tumorhöhe. Für die Entscheidung, ob eine signifikante Größenänderung des Tumors nach der stereotaktischen Präzisionsbestrahlung mit dem Gamma-Knife vorliegt, wurde in der Beurteilung für den Ultraschall eine zweifache Standardabweichung, also eine Größenänderung des Tumors von mindestens 0,36 mm, festgelegt. Bei einer maximale apikale Tumorhöhe < 0,36 mm wurde der Tumor in der weiteren Untersuchung als nicht mehr sicher nachweisbar gewertet.
Zur Bestimmung der Meßungenauigkeit des hochauflösenden MRT wurden die Tumore von 15 Patienten mit uvealem Melanom einer eigenen erneuten Beurteilung im Gamma-Knife Zentrum München unterzogen, die getrennt von einander sowohl für die 3D-MPR gewichtete als auch die T_{2w} gewichtete Sequenz des hochauflösenden MRT bestimmt wurde. Die Tumoren dieser 15 Patienten mit uvealem Melanom wurden erneut von zwei radiologisch sehr erfahrenen unterschiedlichen Untersuchern gemessen, wobei die ursprüngliche Messung der Tumorgröße durch einen der beiden Untersucher vor Beginn der stereotaktischen Präzisionsbestrahlung mit dem Gamma-Knife als zusätzliche dritte Messung

verwendet wurde. Die Messungen wurden jeweils ohne Kenntnis der eruierten Messwerte des anderen Untersuchers vom jeweiligen Untersucher dokumentiert. Für die Entscheidung, ob eine signifikante Größenänderung des Tumors nach der stereotaktischen Präzisionsbestrahlung mit dem Gamma-Knife vorliegt, wurde in der Beurteilung für die hochauflösenden MRT ebenfalls eine zweifache Standardabweichung (SD) festgelegt. Die statistische Auswertung der ermittelten Daten erfolgte mit SPSS 10.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA).

3. Ergebnisse

3.1 Altersverteilung und Tumorlokalisation

Das uveale Melanom verteilte sich bei den 100 Patienten nahezu gleichmäßig bezogen auf das Geschlecht der Patienten: von den 100 Patienten waren 51 (51%) Männer und 49 (49%) Frauen. Bei der Altersverteilung der Patienten überwiegen eindeutig die mittleren vor den höheren Altersgruppen, wohingegen das Auftreten eines uvealen Melanoms bei Jugendlichen und jüngeren Erwachsenen eher als Ausnahme anzusehen ist (**Abb. 8**).

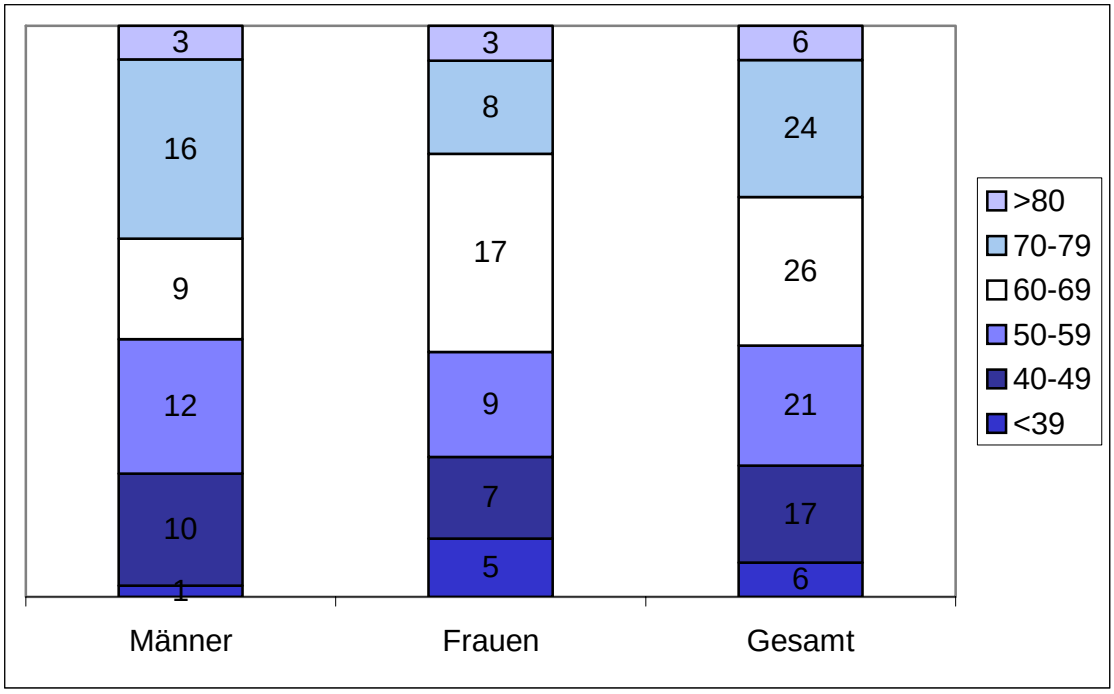


Abbildung 8. Altersverteilung der Patienten mit uvealem Melanom (n=100)

Das mediane Alter der Patienten lag bei Diagnosestellung bei 62 Jahren mit einem 95% Konfidenzintervall (KI) von 31-82 Jahren. Dabei war der jüngste Patient 24 Jahre und älteste Patient 84 Jahre zum Zeitpunkt der Erstdiagnose alt.

Bei 55 Patienten befanden sich die intraokulären Tumoren im rechten Auge (55%), bei 45 Patienten im linken Auge (45%). Die Tumoren zeigten bei den 100 Patienten folgende Verteilung der Lokalisation: 61 Tumoren (61%) waren am hinteren Pol lokalisiert, das bedeutet die Tumoren berühren entweder die Makula und /oder die Papille und /oder einen großen temporalen oder nasalen Gefäßbogen; 21 Tumoren (21%) lagen ausschließlich choroideal in der mittleren Peripherie und 18 Tumoren (18%) befanden sich anterior und bezogen den Ziliarkörper mit ein (**Abb. 9, S. 26**).

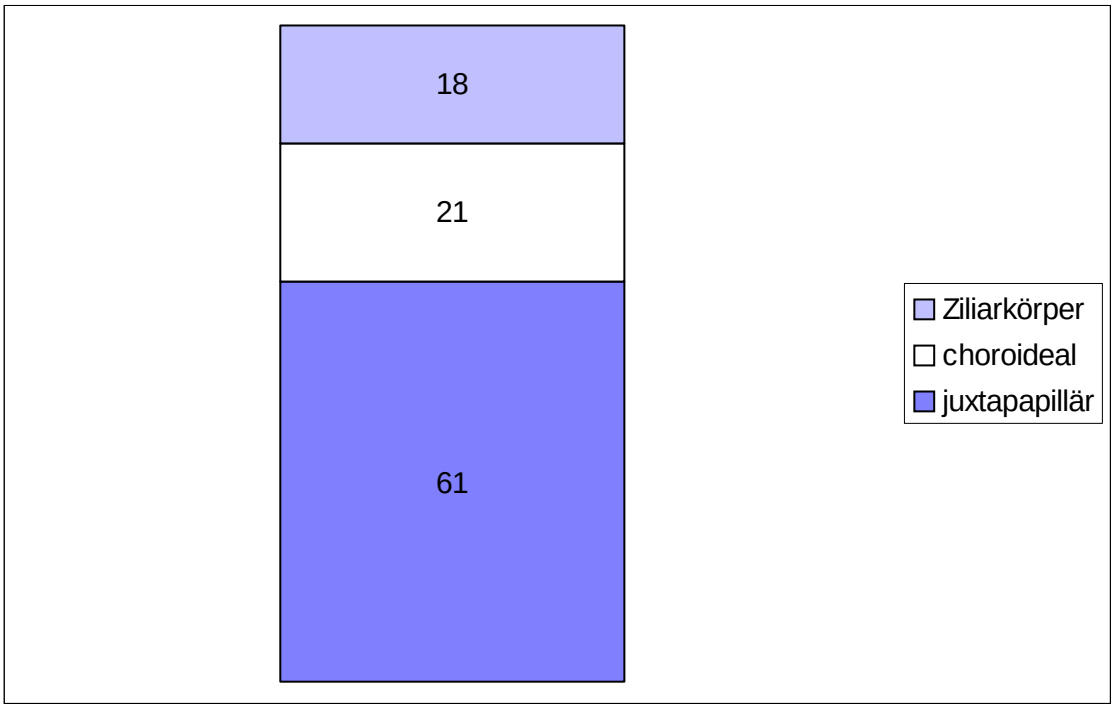


Abbildung 9. Tumorlokalisation der Patienten mit uvealem Melanom (n=100)

3.2 Maximale apikale Tumorhöhe und Tumorvolumen

Die prätherapeutische apikale Tumorhöhe dieser 100 Patienten lag im Ultraschall bei einem Median von 7,85 mm und einem 95% Konfidenzintervall von (KI) von 7,3 –8,3 mm. Das im hochauflösenden MRT ermittelte prätherapeutische Tumorvolumen dieser 100 Patienten betrug in der 3D-MPR-Gewichtung im median 735 mm^3 bei einem 95% KI von 620-880 mm^3 und in der T_{2w} Wichtung im median 655 mm^3 bei einem 95% KI von 560-760 mm^3.

Zur besseren Vergleichbarkeit der maximalen apikalen Tumorhöhe (in mm) und dem Tumorvolumen (in mm^3) wurde zusätzlich die Korrelation zwischen der maximalen apikalen Tumorhöhe im Ultraschall und dem Tumorvolumen im hochauflösenden MRT in der 3D-MPR und der T_{2w} Wichtung vor der stereotaktischen Präzisionsbestrahlung bestimmt. Abbildung **10 (S. 27)** zeigt die Korrelation zwischen präoperativer maximaler apikaler Tumorhöhe (in mm) und Tumorvolumen (in mm^3) im 3D-MPR MRT. Die Analyse der Daten ergibt, dass ein signifikante Zusammenhang ($p< 0,0001$) zwischen der maximalen apikalen Tumorhöhe (Ultraschall) und dem Tumorvolumen (hochauflösendes MRT in der 3D-MPR

gewichtete Sequenz) vor der stereotaktischen Präzisionsbestrahlung (Korrelationskoeffizient nach Pearson 0,521) besteht.

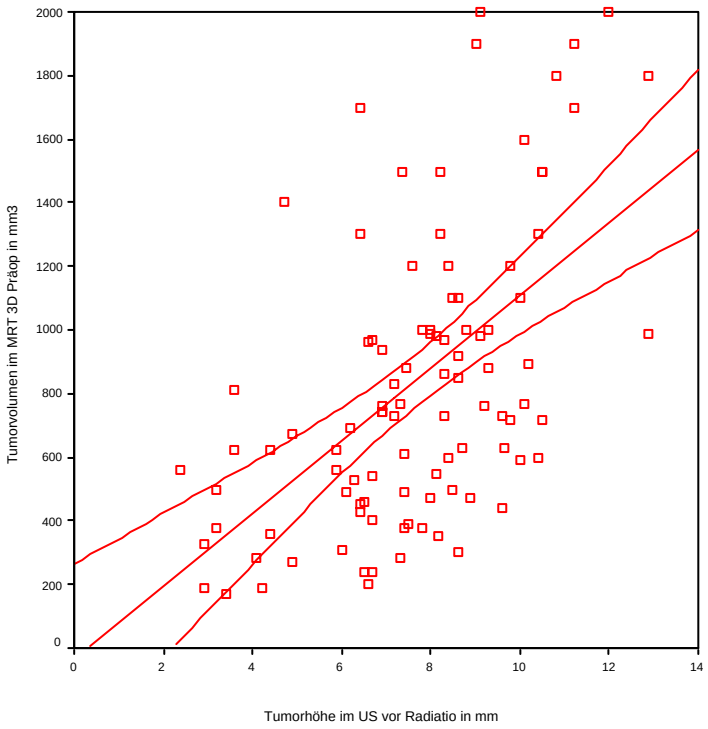


Abbildung 10. Korrelation zwischen der maximaler apikaler Tumorhöhe (in mm) im Ultraschall und dem Tumorvolumen (in mm^3) im 3D-MPR-MRT vor der stereotaktischen Präzisionsbestrahlung (n=100 Patienten)

Aus Abbildung **11 (S. 28)** ist die Korrelation zwischen präoperativer maximaler apikaler Tumorhöhe (in mm) und Tumorvolumen (in mm^3) im hochauflösenden T_{2w}-MRT ersichtlich. Die Analyse der Daten ergibt, dass ein signifikante Zusammenhang ($p< 0,0001$) zwischen der maximalen apikalen Tumorhöhe (Ultraschall) und dem Tumorvolumen (hochauflösendes MRT in der T_{2w}-gewichtete Sequenz) vor der stereotaktischen Präzisionsbestrahlung (Korrelationskoeffizient nach Pearson 0,522) besteht. Zwischen dem Tumorvolumen im hochauflösenden MRT in der 3D-MPR und der T_{2w} Wichtung war Korrelationskoeffizient nach Pearson (0,930) auf dem Niveau von $p>0,0001$ signifikant (ohne Abbildung).

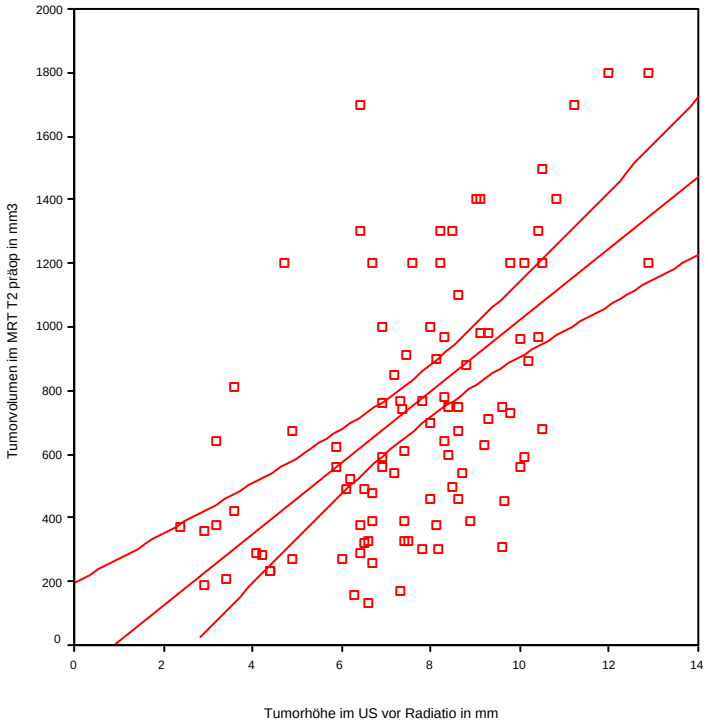


Abbildung 11. Korrelation zwischen der maximaler apikaler Tumorhöhe (in mm) im Ultraschall und dem Tumorvolumen (in mm^3) im T_{2w}-MRT vor der stereotaktischen Präzisionsbestrahlung (n=100 Patienten)

3.3 Meßungenauigkeit der hochauflösenden Magnetresonantomographie (MRT)

Die Meßungenauigkeit bei der Bestimmung des Tumorvolumens in de hochauflösenden MRT wurde sowohl für die 3D-MPR als auch für die T_2w gewichteten Sequenz bei 15 Patienten mit uvealem Melanom bestimmt. Von diesen zufällig ausgewählt 15 Patienten mit uvealem Melanom, hatten fünf der Patienten bei Diagnosestellung eine Tumorgröße < 500 mm^3, fünf Patienten eine Tumorgröße > 500 bis 1000 mm^3 und fünf Patienten eine Tumorgröße > 1000 mm^3. Dabei zeigte sich in der 3D-MPR gewichteten Sequenz der hochauflösenden MRT zwischen den Untersuchern eine Standardabweichung (SD) bei einer Tumorgröße < 500 mm^3 von 73,8 mm^3, bei einer Tumorengröße von 500 bis 1000 mm^3 eine SD von 149,2 mm^3 und bei einer Tumorgröße von >1000 mm^3 ein SD von 229,9 mm^3.

In der T_2w gewichteten Sequenz des gleichen hochauflösenden MRT zeigte sich zwischen den Untersuchern eine Standardabweichung (SD) bei einer Tumorgröße <500 mm^3 von 84,1mm^3, bei einer Tumorgröße von 500 bis 1000 mm^3 eine SD von 99,9 mm^3 und bei einer Tumorgröße >1000 mm^3 ein SD von 229,7 mm^3.
Für die Entscheidung, ob eine signifikante Größenänderung des Tumors nach der stereotaktischen Präzisionsbestrahlung mit dem Gamma-Knife vorliegt, wurde in der Beurteilung für die hochauflösenden MRT ebenfalls eine zweifache Standardabweichung (SD) festgelegt. Dies setzte bei der hochauflösenden MRT in der 3D-MPR gewichteten Sequenz ein Größenänderung von 150 mm^3 bei Tumoren (<500 mm^3), von 300 mm^3 bei Tumoren (500-1000 mm^3) und von 460 mm^3 bei Tumoren (>1000 mm^3) voraus. In der T_2w gewichteten MRT bedeutet dies eine Größenänderung von 170 mm^3 bei Tumoren (<500 mm^3), von 200 mm^3 bei Tumoren (500-1000 mm^3) und von 460 mm^3 bei Tumoren (>1000 mm^3).
Als nicht mehr sicher nachweisbar wurden in der weiteren Untersuchung Tumoren gewertet, deren Größe unter einen Wert <150 mm^3 in der 3D gewichteten MRT beziehungsweise unter <170 mm^3 in der T_2w gewichteten MRT fiel.

3.4. Tumorregression und Tumorremission uvealer Melanome

Insgesamt 14 von den 100 stereotaktisch behandelten Patienten fielen aus verschiedenen Gründen aus dem Nachsorgeprogramm heraus. Zwei diese 14 Patienten konnten wegen eines Ortswechsels nicht weiter an der Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München betreut werden. Acht von diesen 100 stereotaktisch behandelten Patienten verstarben in Folge ihrer Tumorerkrankung. Drei dieser 14 Patienten kamen innerhalb der ersten 6 Monate im Anschluß an die stereotaktische Präzisionsbestrahlung zu keiner MRT-Kontrolle, nahmen aber dann regelmäßig an den weiteren Tumornachsorgeuntersuchungen teil. 11 dieser 14 Patienten verfügten über keine regelmäßige MRT-Nachkontrolle im Tumornachsorgezeitraum und wurden deshalb von der weiteren Untersuchung ausgeschlossen. Somit konnten 86 der 100 Patienten mit einseitigem uvealem Melanom zur weiteren Untersuchung bezüglich einer nachweisbaren signifikanten Tumorregression herangezogen werden. In die Untersuchung bezüglich des Zeitpunktes an dem ein Tumor als nicht mehr sicher nachweisbar anzusehen ist,

konnten sogar 89 der 100 Patienten mit einseitigem uvealem Melanom einbezogen werden. Vier dieser 86 beziehungsweise 89 Patienten verstarben an Fernmetastasen ihres Primärtumors. Abbildung **12** und **13 (S. 31)** veranschaulichen die Tumorregression der 86 Patienten in der Ultraschalldiagostik und im 3D-MPR-MRT zu den oben genannten Untersuchungszeitpunkten.

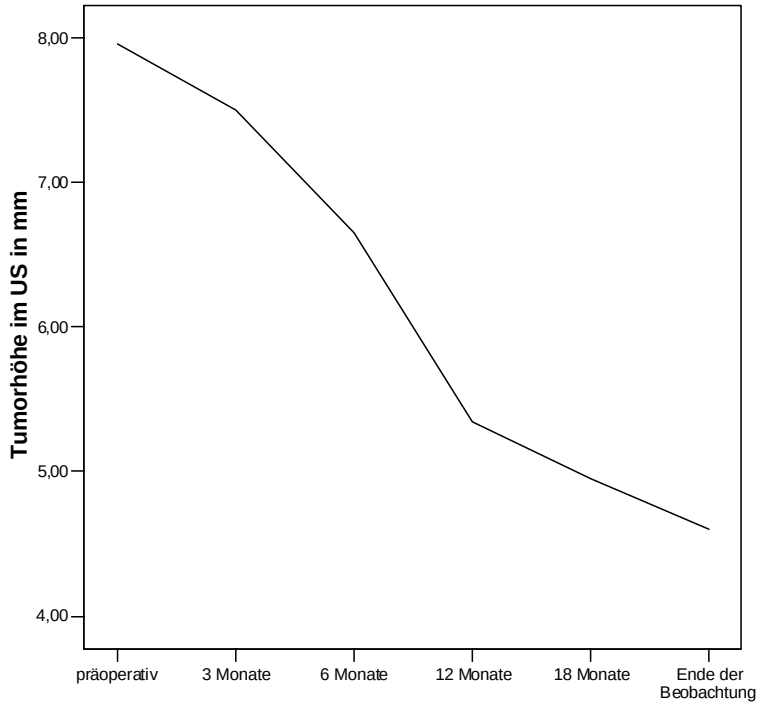


Abbildung 12. Tumorregression (Mittelwerte) der maximale apikale Tumorhöhe (in mm) im Ultraschall im zeitlichen Verlauf (n=86 Patienten)

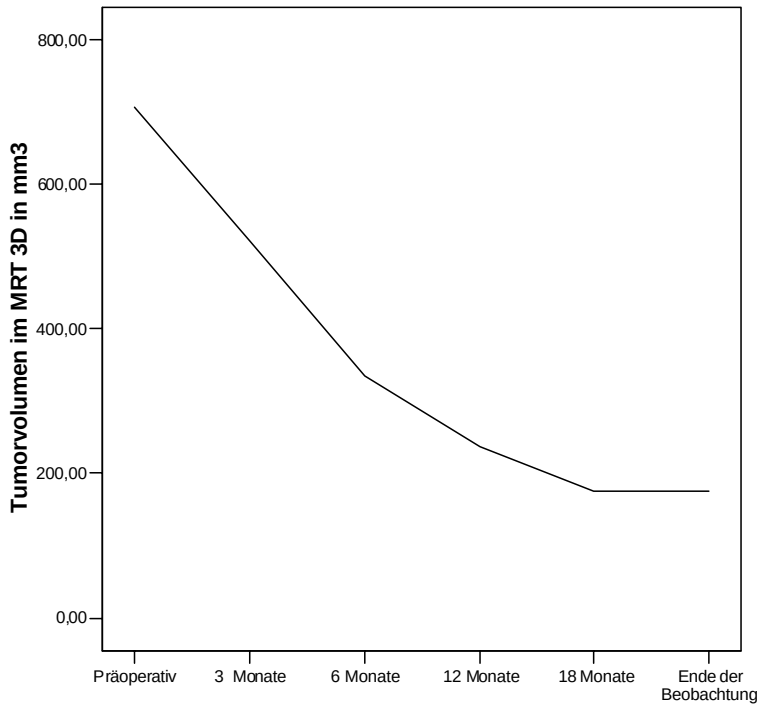
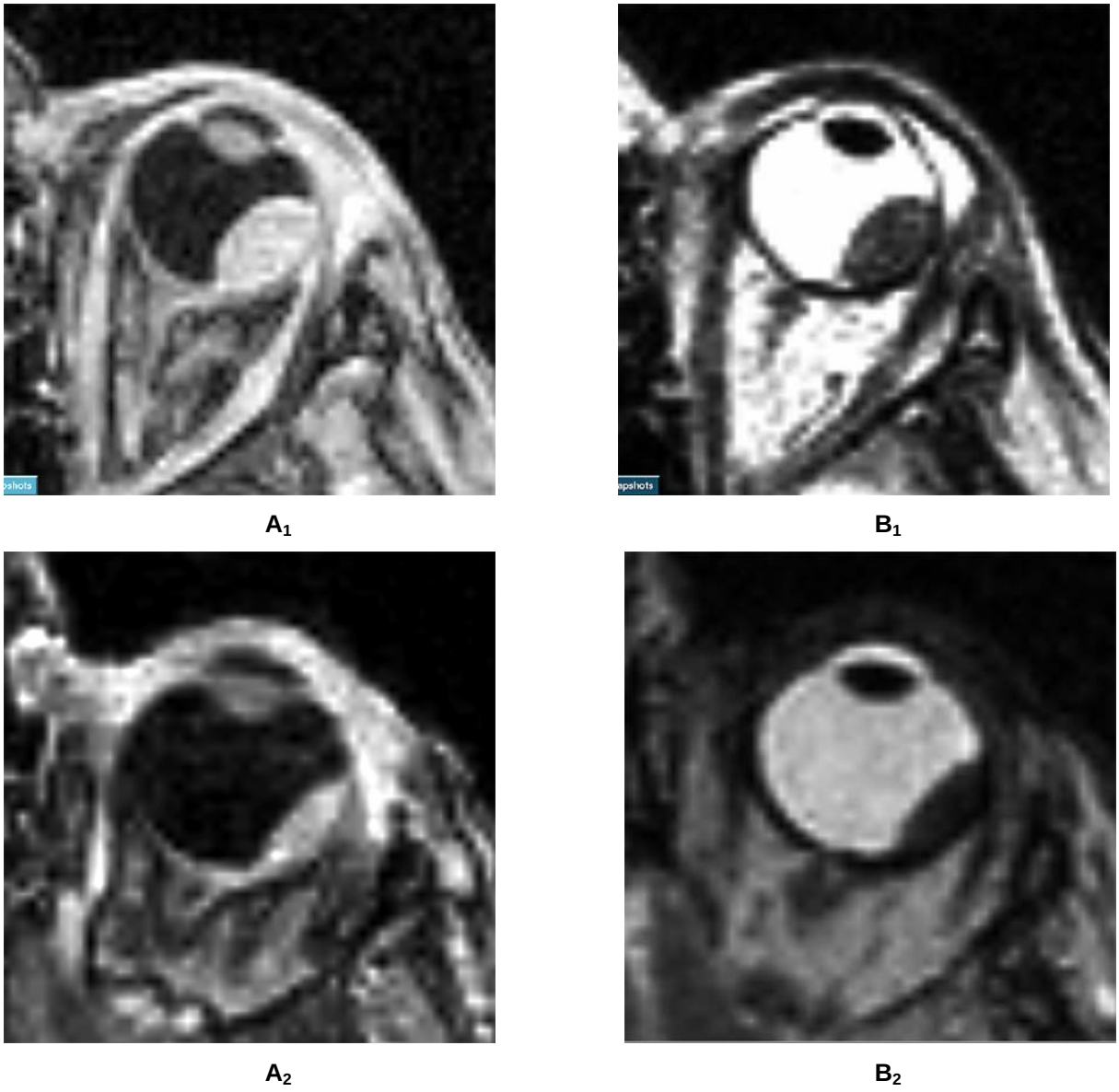


Abbildung 13. Tumorregression (Mittelwerte) des Tumorvolumen (in mm) im MRT (3D-MPR) im zeitlichen Verlauf (n=86 Patienten)

Abbildung **14 (S. 32)** zeigt die MRT-Bilder eines Patienten mit uvealem Melanom vor der stereotaktischen Präzisionsbestrahlung und in der Verlaufkontrolle jeweils in der 3D-MPR und T_{2w} Wichtung des hochauflösenden MRT, wobei sich eine deutliche Tumorregression zeigt.



A_1 **B_1**

A_2 **B_2**

Abbildung 14. Verlaufsbefund eines uveales Melanoms im stereotaktischen MRT (T_{2w} / 3D-MPR–Aufnahmen). Die obere und untere Reihe zeigen jeweils zwei unterschiedliche repräsentative Schnittebenen desselben Tumors. Die MRT-Bilder A sind jeweils in der 3D-MPR Wichtung, die Bilder B in der T_{2w} Wichtung dargestellt. Die Bilder A_1 und B_1 zeigen das Tumorvolumen (1000 mm^3) vor der stereotaktischen Präzisionsbestrahlung mit dem Gamma-Knife, die Bilder A_2 und B_2 das Tumorvolumen (250 mm^3) nach 39 Monaten in der Verlaufskontrolle. Das Tumorvolumen hat sich um 750 mm^3 verringert.

3.4.1 Tumorregression uvealer Melanome

Die präoperative maximale apikale Tumorhöhe dieser 86 Patienten lag im Ultraschall bei einem Median von 8,0 mm bei einem 95% Konfidenzintervall (KI) von 7,2 –8,5 mm. Das im hochauflösenden MRT ermittelte präoperative Tumorvolumen dieser 86 Patienten betrug in der 3D-MPR-Wichtung im median 740 mm^3 bei einem 95% KI von 630-880 mm^3 und in der T_{2w} Wichtung im median 670 mm^3 bei einem 95% KI von 560-780mm^3. Zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung betrug die postoperative maximale apikale Tumorhöhe dieser 86 Patienten im Median 5,75 mm (95% KI: 4,7 –6,2 mm) und das postoperative Tumorvolumen dieser 86 Patienten im hochauflösenden MRT in der 3D-MPR-Wichtung im median 205 mm^3 (95% KI: 130-300 mm^3) und in der T_{2w} Wichtung im median 210 mm^3 (95% KI: 140-300mm^3 nach der stereotaktischen Präzisionsbestrahlung mit dem Gamma-Knife. Abbildung **15** zeigt die maximale apikale Tumorhöhe im Ultraschall vor der Präzisionsbestrahlung mit dem Gamma-Knife und nach der stereotaktischen Bestrahlung zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung (im Median nach 528,0 Tage (95% KI: 497,0-595,0 Tage).

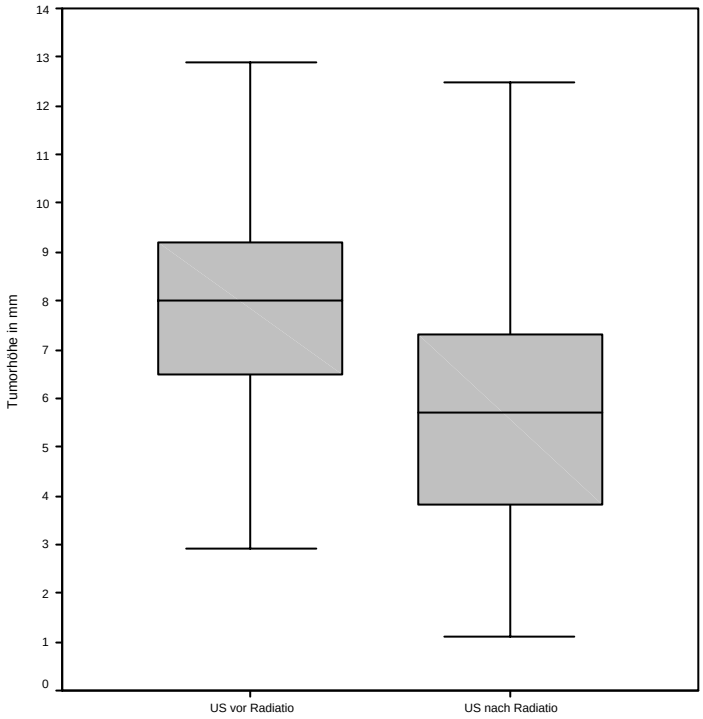


Abbildung 15. Maximale apikale Tumorhöhe (in mm) im Ultraschall vor der Präzisionsbestrahlung mit dem Gamma-Knife und nach der stereotaktischen Behandlung zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung (n=86 Patienten)

In Abbildung **16** ist das Tumorvolumen im hochauflösenden MRT vor der Präzisionsbestrahlung mit dem Gamma-Knife und nach der stereotaktischen Bestrahlung zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung (im Median nach 468,0 Tagen, 95% KI: 347,0-611,0 Tage) sowohl in der 3D-MPR Wichtung als auch in der T_{2w} Wichtung dargestellt.

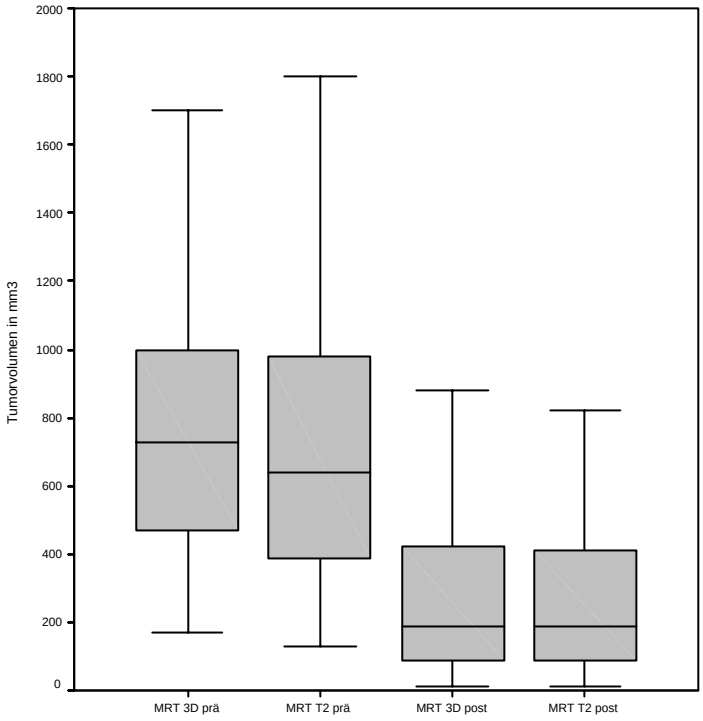


Abbildung 16. Tumorvolumen (in mm^3) im MRT (3D-MPR; T_{2w}) vor der Präzisionsbestrahlung mit dem Gamma-Knife und nach der stereotaktischen Behandlung zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung (n=86 Patienten)

Die Nachbeobachtungszeit betrug bei den 86 Patienten, die bisher bulbuserhaltend therapiert werden konnten, im median beim Ultraschall 528,0 Tage (95% KI: 497,0-595,0 Tage) und beim MRT 468,0 Tage (95% KI: 347,0-611,0 Tage). Die in der hochauflösenden MRT nachweisbare Regression des Tumors wurde jeweils getrennt in der 3D-MPR gewichteten Sequenz als auch in der T_{2w} gewichteten Sequenz durchgeführt und aufgezeichnet

Bei 81 der 86 stereotaktisch behandelten Patienten konnte eine signifikante Regression des Tumors in der hochauflösenden MRT (3D-MPR, T_2w) beziehungsweise im A- und B- Bild Ultraschall nach erfolgter radiochirurgischen Behandlung mit dem Gamma-Knife festgestellt werden. Fünf dieser 86 stereotaktisch behandelten Patienten zeigten nach der Präzisionsbestrahlung mit dem Gamma-Knife im beobachteten Zeitraum weder in der hochauflösenden MRT noch in der A- und B-Bild Ultraschalldiagnostik eine Reduktion des Tumors. Zwei dieser fünf Patienten mußten in Folge einer Enukleation zugeführt werden. Ein Patient von diesen fünf Patienten, deren Tumor keine signifikante Regression zeigte, entwickelte im weiteren Verlauf eine Progression seines uvealen Melanoms. Bei den anderen zwei Patienten zeigte sich im weiteren Verlauf weder eine Regression noch eine Progression des Tumors.

In der 3D-MPR gewichteten Sequenz des hochauflösenden MRT konnte bei 81 dieser 86 Patienten mit einseitigen uvealen Melanomen im Anschluß an die stereotaktische Präzisionsbestrahlung mit dem Gamma-Knife eindeutige Regressionszeichen des Tumors nachgewiesen werden. Dabei betrug die Zeitspanne bis zum Zeitpunkt der ersten nachweisbaren Tumorregression in der 3D-MPR gewichteten Sequenz des hochauflösenden MRT im median 73,0 Tagen (95% KI: 58,0-84,0 Tage).

In der T2 gewichteten Sequenz (T_2w) des hochauflösenden MRT zeigte sich eine eindeutige Tumorregression bei 81 dieser 86 Patienten mit einseitigem uvealen Melanom. Die Zeitspanne bis zum Zeitpunkt der ersten nachweisbaren Tumorregression in der T2 gewichteten Sequenz (T_2w) des hochauflösenden MRT lag bei 78,0 Tagen (95% KI: 61,0-92,0 Tagen).

Demgegenüber zeigte sich echographisch bei nur 63 der 86 Patienten mit einseitigem uvealen Melanom eindeutige Regressions- und /oder Vernarbungszeichen im A- und B- Bild Ultraschall. Die Zeit bis zur ersten nachweisbaren Regression des Tumors im A- und B-Bild Ultraschall betrug ab der stereotaktischen Präzisionsbestrahlung mit dem Gamma-Knife im median 137,0 Tage (95% KI: 92,0-182,0 Tage). Abbildung **17 (S. 36)** zeigt die graphische Darstellung der Tumorregression in Tagen im Vergleich für die Ultraschalluntersuchung und das hochauflösende MRT (3D-MPR; T_2w). Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied ($p<0,0001$) bei der Zeitdauer bis zur ersten nachweisbaren Tumorregression im Vergleich zwischen Ultraschall und

hochauflösendem MRT (3D-MPR; T_2w). Zwischen der 3D-MPR und T_2w Wichtung zeigt sich kein signifikanter Unterschied (p<0,122) bezüglich der Zeit der Tumorregression.

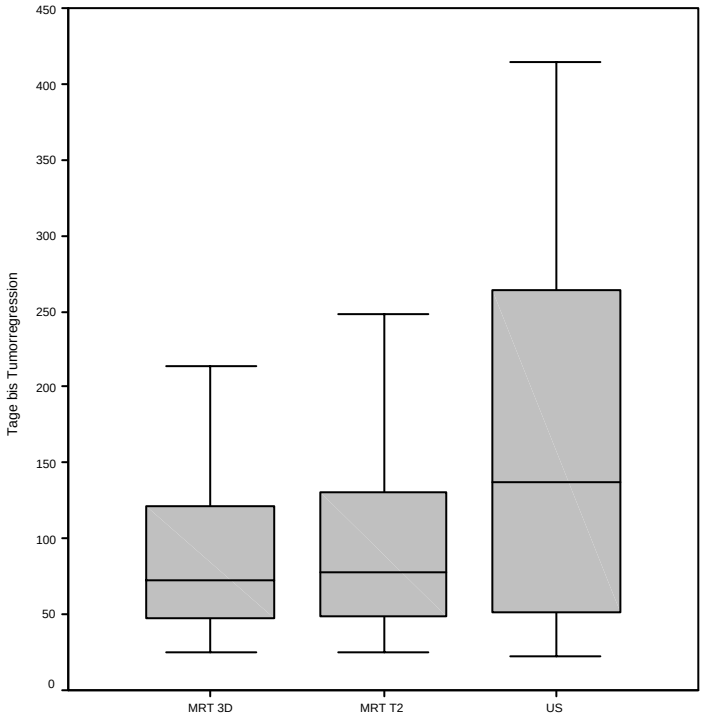


Abbildung 17. Zeit in Tagen bis zur ersten nachweisbaren Tumorregression im Ultraschall und im hochauflösenden MRT (3D-MPR; T_2w)

Bei elf Patienten zeigte sich eine signifikante Tumorregression nach der stereotaktischen Präzisionsbestrahlung zeitgleich in der hochauflösenden MRT (unabhängig von der 3D-MPR gewichteten beziehungsweise T2w gewichteten Sequenz) und dem A- und B- Bild Ultraschall. Bei zehn der 86 Patienten ließ sich eine signifikante Tumorregression zuerst im A- und B- Bild Ultraschall nachweisen, bevor sich diese im hochauflösenden MRT feststellen ließ. Dagegen wurde bei 63 der 86 Patienten nach der stereotaktischen Präzisionsbestrahlung mit dem Gamma-Knife eine signifikante Tumorregression zuerst im hochauflösenden MRT beobachtet. Betrachtet man nun zusammenfassend diese 86 Patienten, so zeigte sich im hochauflösenden MRT (3D-MPR; T_{2w}) bei 81 Patienten eine signifikante Tumorregression während bei 5 Patienten im hochauflösenden MRT (3D-MPR; T_{2w}) keine Regressionszeichen festgestellt werden konnte. Hingegen konnte echographisch bei 63 dieser 86 Patienten signifikante Regressionszeichen im

Ultraschall beobachtet werden, während 23 Patienten im Ultraschall keine signifikante Tumorregression zeigten.

Abbildung **18** veranschaulicht die Korrelation nach der stereotaktischen Präzisionsbestrahlung zwischen dem Tumorvolumen (mm^3) im hochauflösenden MRT und der maximalen apikalen Tumorhöhe (mm) im Ultraschall.

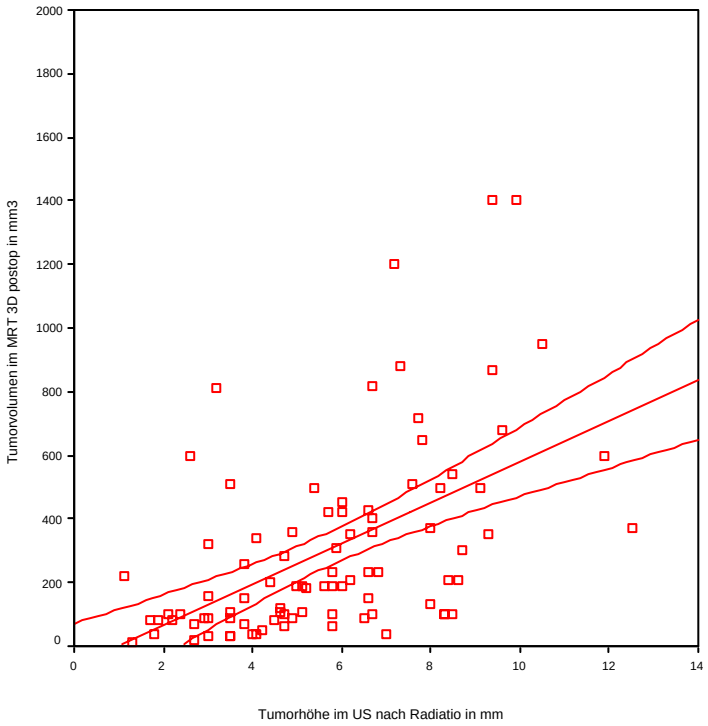


Abbildung 18. Korrelation zwischen der maximaler apikaler Tumorhöhe (in mm) im Ultraschall und dem Tumorvolumen (in mm^3) im 3D-MPR-MRT nach der stereotaktischen Präzisionsbestrahlung zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung (n=86 Patienten)

Die Analyse der Daten zeigt, dass ein signifikanter Zusammenhang ($p< 0,0001$) zwischen der maximalen apikalen Tumorhöhe (Ultraschall) und dem Tumorvolumen (hochauflösendes MRT in der 3D-MPR-gewichtete Sequenz) nach der stereotaktischen Präzisionsbestrahlung (Korrelationskoeffizient nach Pearson 0,533) besteht. Der Zusammenhang zwischen der maximalen apikalen Tumorhöhe (Ultraschall) und dem Tumorvolumen (hochauflösendes MRT in der T_{2w} gewichteten Sequenz) nach der stereotaktischen Präzisionsbestrahlung (Korrelationskoeffizient nach Pearson 0,569) war ebenfalls signifikant (ohne Abbildung). Zwischen dem Tumorvolumen im hochauflösenden MRT in der 3D-MPR und der T_{2w} Wichtung war

Korrelationskoeffizient nach Pearson (0,976) auf dem Niveau von p>0,0001 signifikant (ohne Abbildung).

3.4.1.1 Tumorregression uvealer Melanome bei einer Tumorgröße < 500 mm^3

26 der 86 Patienten hatten eine Tumorgröße, die vor der stereotaktischen Behandlung < 500 mm^3 betrug. Nach der stereotaktischen Präzisionsbestrahlung konnte bei insgesamt 24 der 26 Patienten mit uvealem Melanom von < 500 mm^3 eine signifikante Regression der ursprünglichen Tumorgröße in der hochauflösenden MRT (3D-MPR; T_2w) beziehungsweise in der A- und B-Bild Ultraschalldiagnostik festgestellt werden. Zwei dieser 26 Patienten zeigten keine signifikante Regression, bei einem dieser beiden Patienten entwickelte sich eine Progression.

In der 3D-MPR gewichteten Sequenz des hochauflösenden MRT konnten bei 24 dieser 26 Patienten mit einseitigen uvealen Melanomen im Anschluß an die stereotaktische Präzisionsbestrahlung mit dem Gamma-Knife eindeutige Regressionszeichen des Tumors nachgewiesen werden. Dabei betrug die Zeitspanne bis zum Zeitpunkt der ersten nachweisbaren Tumorregression in der 3D-MPR gewichteten Sequenz des hochauflösenden MRT im median 72,0 Tagen (95% KI: 58,0-132,0 Tage).

In der T2 gewichteten Sequenz (T_2w) des hochauflösenden MRT zeigte sich eine eindeutige Tumorregression bei 24 dieser 26 Patienten mit einseitigem uvealen Melanom. Die Zeitspanne bis zum Zeitpunkt der ersten nachweisbaren Tumorregression in der T2 gewichteten Sequenz (T_2w) des hochauflösenden MRT lag bei 72,0 Tagen (95% KI: 58,0-124,0 Tagen).

Demgegenüber zeigte sich echographisch bei nur 20 der 26 Patienten mit einseitigem uvealen Melanom eindeutige Regressions- und /oder Vernarbungszeichen im A- und B- Bild Ultraschall. Die Zeit bis zur ersten nachweisbaren Regression des Tumors im A- und B-Bild Ultraschall betrug ab der stereotaktischen Präzisionsbestrahlung mit dem Gamma-Knife im median 175,5 Tage (95% KI: 93,0-325,0 Tage). Abbildung **19 (S. 39)** zeigt die graphische Darstellung der Tumorregression in Tagen im Vergleich für die Ultraschalldiagnostik und das hochauflösende MRT (3D-MPR; T_2w). Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied (p<0,001) bei der Zeitdauer bis zur ersten nachweisbaren Tumorregression im Vergleich zwischen Ultraschall und hochauflösendem MRT (3D-

MPR; T_2w). Zwischen der 3D-MPR und T_2w Wichtung zeigt sich kein signifikanter Unterschied (p<0,675) bezüglich der Zeit der Tumorregression.

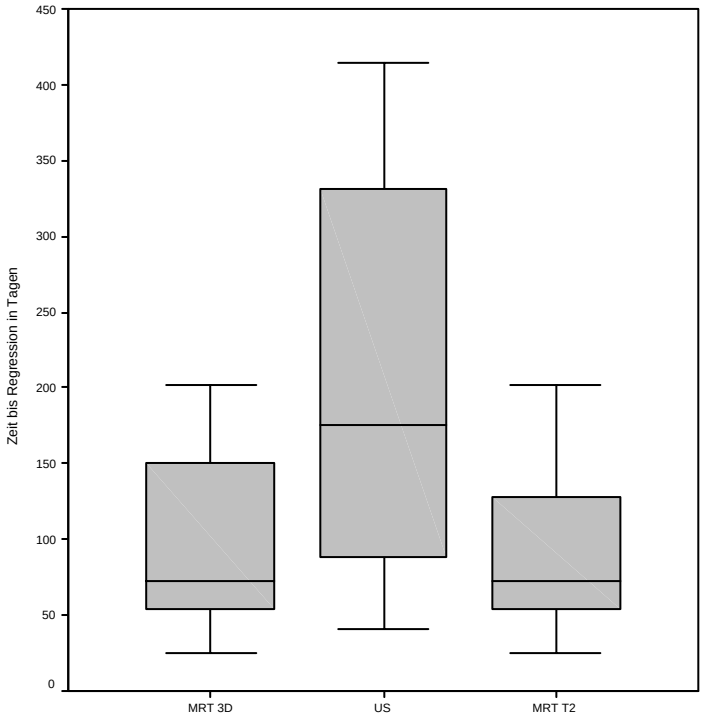


Abbildung 19. Zeit in Tagen bis zur ersten nachweisbaren Tumorregression im Ultraschall und im hochauflösenden MRT (3D-MPR; T_2w) bei einer Tumorgröße < 500 mm^3

3.4.1.2 Tumorregression uvealer Melanome bei einer Tumorgröße 500-1000 mm^3

38 der 86 Patienten hatten eine Tumorgröße, die vor der stereotaktischen Behandlung zwischen 500 - 1000 mm^3 lag. Nach der stereotaktischen Präzisionsbestrahlung konnte bei insgesamt 36 der 38 Patienten mit uvealem Melanom von 500 - 1000 mm^3 eine signifikante Regression der ursprünglichen Tumorgröße in der hochauflösenden MRT (3D-MPR; T2w) beziehungsweise in der A- und B-Bild Ultraschalldiagnostik festgestellt werden. Zwei dieser 38 Patienten zeigten keine signifikante Regression, bei einem dieser beiden Patienten mußte das betroffenen Auge enukleiert werden. Ein Patient mit Tumorregression verstarb an Fernmetastasen seines Primärtumors.

In der 3D-MPR gewichteten Sequenz des hochauflösenden MRT konnte bei 36 dieser 38 Patienten mit einseitigen uvealen Melanomen im Anschluß an die stereotaktische Präzisionsbestrahlung mit dem Gamma-Knife eindeutige Regressionszeichen des Tumors nachgewiesen werden. Dabei betrug die Zeitspanne bis zum Zeitpunkt der ersten nachweisbaren Tumorregression in der 3D-MPR gewichteten Sequenz des hochauflösenden MRT im median 73,0 Tagen (95% KI: 49,0-89,0 Tage). In der T2 gewichteten Sequenz (T_2w) des hochauflösenden MRT zeigte sich eine eindeutige Tumorregression bei 36 dieser 38 Patienten mit einseitigem uvealen Melanom. Die Zeitspanne bis zum Zeitpunkt der ersten nachweisbaren Tumorregression in der T2 gewichteten Sequenz (T_2w) des hochauflösenden MRT lag bei 78,0 Tagen (95% KI: 55,0-94,0 Tagen).

Demgegenüber zeigte sich echographisch bei nur 25 der 38 Patienten mit einseitigem uvealen Melanom eindeutige Regressions- und /oder Vernarbungszeichen im A- und B- Bild Ultraschall. Die Zeit bis zur ersten nachweisbaren Regression des Tumors im A- und B-Bild Ultraschall betrug ab der stereotaktischen Präzisionsbestrahlung mit dem Gamma-Knife im median 117,0 Tage (95% KI: 55,0-200,0 Tage). Abbildung **20 (S. 41)** zeigt die graphische Darstellung der Tumorregression in Tagen im Vergleich für die Ultraschalldiagnostik und das hochauflösende MRT (3D-MPR; T_2w). Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied ($p<0,003$) bei der Zeitdauer bis zur ersten nachweisbaren Tumorregression im Vergleich zwischen Ultraschall und hochauflösendem MRT (3D-MPR; T_2w). Zwischen der 3D-MPR und T_2w Wichtung zeigt sich kein signifikanter Unterschied ($p<0,171$) bezüglich der Zeit der Tumorregression.

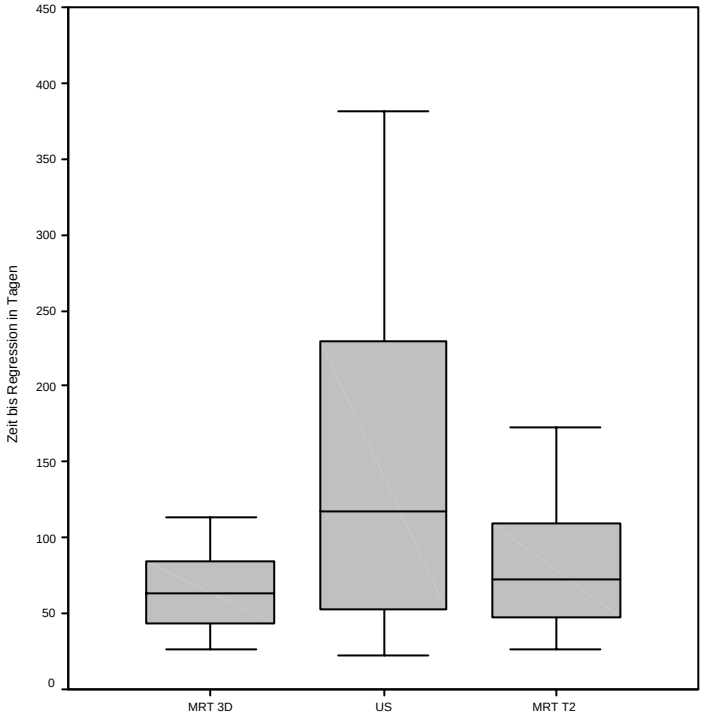


Abbildung 20. Zeit in Tagen bis zur ersten nachweisbaren Tumorregression im Ultraschall und im hochauflösenden MRT (3D-MPR; T_2w) bei einer Tumorgröße 500 – 1000 mm^3

3.4.1.3 Tumorregression uvealer Melanome bei einer Tumorgröße >1000 mm^3

22 der 86 Patienten hatten vor der stereotaktischen Behandlung mit dem Gamma-Knife eine Tumorgröße von >1000 mm^3. Nach der stereotaktischen Präzisionsbestrahlung konnte bei insgesamt 21 der 22 Patienten mit uvealem Melanom von >1000 mm^3 eine signifikante Regression der ursprünglichen Tumorgröße in der hochauflösenden MRT (3D-MPR; T_2w) beziehungsweise in der A- und B-Bild Ultraschalldiagnostik festgestellt werden. Bei einem dieser 22 Patienten konnte weder im hochauflösenden MRT noch im Ultraschall eine signifikante Regression der Tumorgröße nachgewiesen werden. Drei von diesen 21 Patienten verstarben an Fernmetastasen des Primärtumors.

In der 3D-MPR gewichteten Sequenz des hochauflösenden MRT konnte bei 21 dieser 22 Patienten mit einseitigen uvealen Melanomen im Anschluß an die stereotaktische Präzisionsbestrahlung mit dem Gamma-Knife eindeutige Regressionszeichen des Tumors nachgewiesen werden. Dabei betrug die Zeitspanne bis zum Zeitpunkt der ersten nachweisbaren Tumorregression in der 3D-MPR gewichteten Sequenz des hochauflösenden MRT im median 49,0 Tagen (95%

KI: 57,1-137,6 Tage). In der T2 gewichteten Sequenz (T_2w) des hochauflösenden MRT zeigte sich eine eindeutige Tumorregression bei 21 dieser 22 Patienten mit einseitigem uvealen Melanom. Die Zeitspanne bis zum Zeitpunkt der ersten nachweisbaren Tumorregression in der T2 gewichteten Sequenz (T2w) des hochauflösenden MRT lag bei 92,0 Tagen (95% KI: 48,0-141,0 Tage).

Demgegenüber zeigte sich echographisch bei nur 18 der 22 Patienten mit einseitigem uvealen Melanom eindeutige Regressions- und /oder Vernarbungszeichen im A- und B- Bild Ultraschall. Die Zeit bis zur ersten nachweisbaren Regression des Tumors im A- und B-Bild Ultraschall betrug ab der stereotaktischen Präzisionsbestrahlung mit dem Gamma-Knife im median 115 Tage (95% KI: 42,0-265,0 Tage). Abbildung **21** zeigt die graphische Darstellung der Tumorregression in Tagen im Vergleich für die Ultraschalluntersuchung und das hochauflösende MRT (3D-MPR; T_2w). Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied ($p<0,137$) bei der Zeitdauer bis zur ersten nachweisbaren Tumorregression im Vergleich zwischen Ultraschall und hochauflösendem MRT (3D-MPR; T_2w). Zwischen der 3D-MPR und T_2w Wichtung zeigt sich kein signifikanter Unterschied ($p<0,163$) bezüglich der Zeit der Tumorregression.

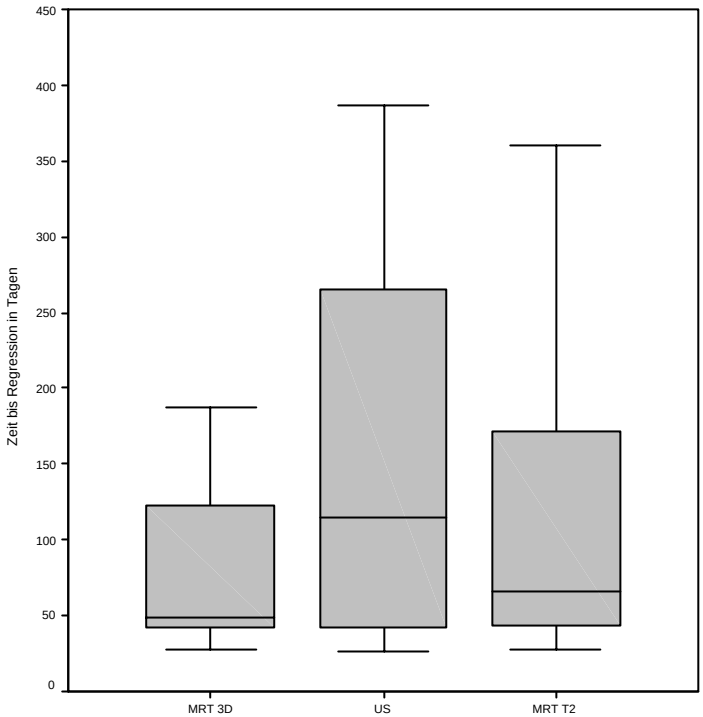


Abbildung 21. Zeit in Tagen bis zur ersten nachweisbaren Tumorregression im Ultraschall und im hochauflösenden MRT (3D-MPR; T_2w) bei einer Tumorgröße > 1000 mm^3

3.4.2 Tumorremission (Tumorgröße unter Nachweisbarkeitsgrenze)

Die präoperative maximale apikale Tumorhöhe dieser 89 Patienten lag im Ultraschall bei einem Median von 8,0 mm bei einem 95% Konfidenzintervall (KI) von 7,2 –8,5 mm. Das im hochauflösenden MRT ermittelte präoperative Tumorvolumen dieser 89 Patienten betrug in der 3D-MPR-Gewichtung im median 730 mm^3 bei einem 95% KI von 620-860 mm^3 und in der T_{2w} Wichtung im median 640 mm^3 bei einem 95% KI von 560-780mm^3. Zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung betrug die postoperative maximale apikale Tumorhöhe dieser 89 Patienten im Median 5,70 mm (95% KI: 4,7 –6,2 mm) und das postoperative Tumorvolumen dieser 89 Patienten im hochauflösenden MRT in der 3D-MPR-Wichtung im median 190 mm^3 (95% KI: 120-280 mm^3) und in der T_{2w} Wichtung im median 190 mm^3 (95% KI: 130-280mm^3) nach der stereotaktischen Präzisionsbestrahlung mit dem Gamma-Knife. Abbildung **22** zeigt die maximale apikale Tumorhöhe im Ultraschall vor der Präzisionsbestrahlung mit dem Gamma-Knife und nach der stereotaktischen Bestrahlung zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung.

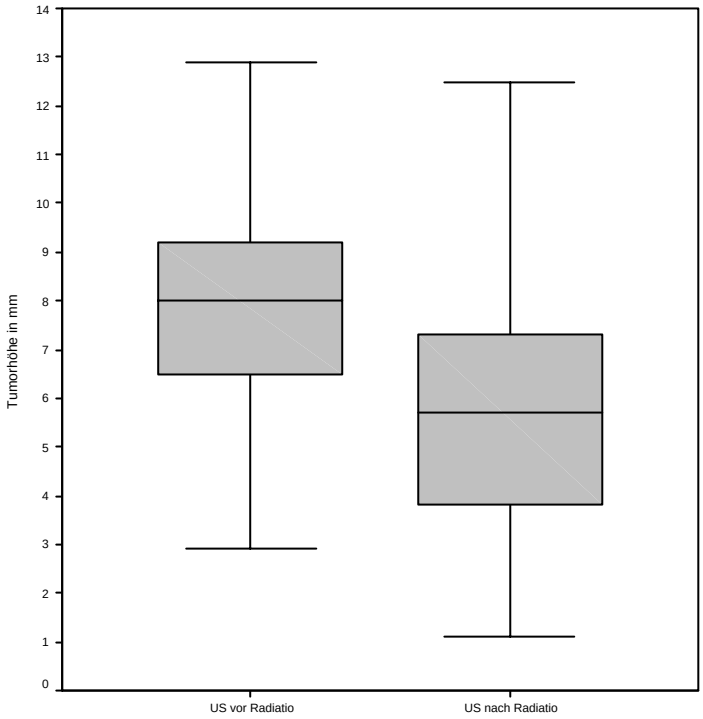


Abbildung 22. Maximale apikale Tumorhöhe (in mm) im Ultraschall vor der Präzisionsbestrahlung mit dem Gamma-Knife und nach der stereotaktischen Behandlung zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung (n=89 Patienten)

In Abbildung **23** ist das Tumorvolumen (in mm^3) im hochauflösenden MRT vor der vor der Präzisionsbestrahlung mit dem Gamma-Knife und nach der stereotaktischen Bestrahlung zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung sowohl in der 3D-MPR Wichtung als auch in der T_{2w} Wichtung dargestellt.

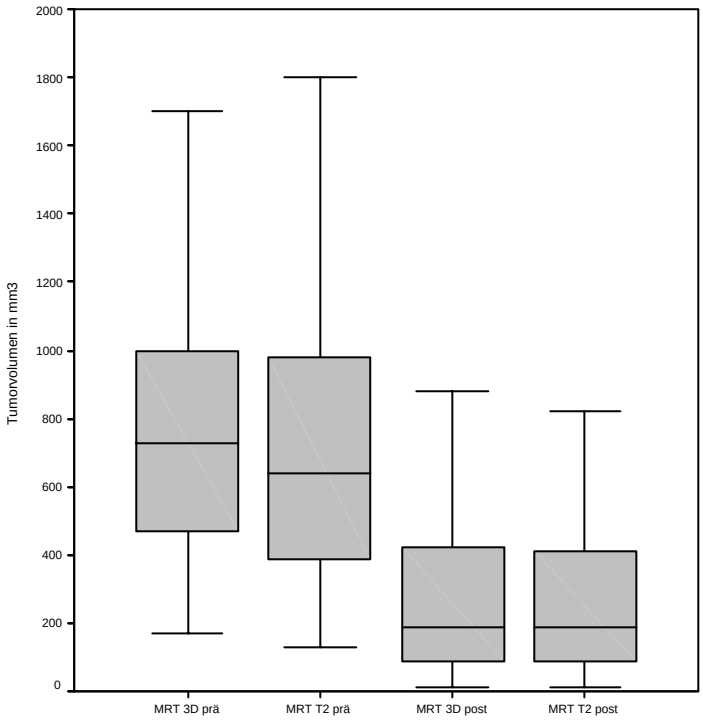


Abbildung 23. Tumorvolumen (in mm^3) im MRT (3D-MPR; T_{2w}) vor der Präzisionsbestrahlung mit dem Gamma-Knife und nach der stereotaktischen Behandlung zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung (n=89 Patienten)

Die mittlere Nachbeobachtungszeit lag bei den 89 Patienten, die bisher bulbuserhaltend therapiert werden konnten, beim Ultraschall bei 531,0 Tagen (95% KI: 497,0-668,0 Tage) und beim MRT bei 431,0 Tagen (95% KI: 346,0-609,0 Tage).
Nach einer kontinuierlich nachweisbaren Tumorregression in der 3D-MPR gewichteten Sequenz des hochauflösenden MRT lag die verbliebene Größe des Resttumor beziehungsweise des Narbengewebes bei 37 der 89 stereotaktisch behandelten Patienten unter der Nachweisbarkeitsgrenze (<150 mm^3) des hochauflösenden MRT. Dabei betrug die Zeit, bis das Tumorvolumen nach einer kontinuierlichen Tumorregression unter Nachweisbarkeitsgrenze des 3D-MPR MRT

fällt, im median 284,0 Tage (95% KI: 202,0-365,0 Tage). In der T_2w gewichteten Sequenz des hochauflösenden MRT fiel die verbliebene Größe des Resttumors bei 38 der 89 stereotaktisch behandelten Patienten nach einer kontinuierlich nachweisbaren Tumorregression in der T_{2w} gewichteten Sequenz des hochauflösenden MRT unter die Nachweisbarkeitsgrenze (<150 mm^3) des hochauflösenden MRT. Die Zeitspanne bis das Tumorvolumen nach einer kontinuierlichen Tumorregression unter Nachweisbarkeitsgrenze des T2w gewichteten MRT fällt, betrug im median 279,5 Tage (95% KI: 186,0-359,0 Tage).

Im Gegensatz dazu ließen sich die Tumoren bei allen 89 Patienten echographisch nach einer kontinuierlicher Tumorregression im Ultraschall nachweisen. Die maximale apikale Tumorhöhe dieser 37 Patienten, deren Tumor unter der sicheren Nachweisbarkeitsgrenze des 3D-MPR gewichteten Sequenz des hochauflösenden MRT lag, betrug median 3,8 mm (95% KI: 3,0-4,6 mm). Bei den 38 Patienten, deren Tumor nach kontinuierlicher Regression im T_2w gewichteten MRT nicht mehr sicher nachgewiesen werden konnte, betrug die maximale apikale Tumordicke im standardisiertem A-Bild median 3,9 mm (95% KI: 3,0- 4,6 mm).
Abbildung **24 (S. 46)** veranschaulicht die Korrelation zwischen der maximalen apikalen Tumorhöhe (mm) im Ultraschall vor der stereotaktischen Präzisionsbestrahlung und der Zeit in Tagen bis das Tumorvolumen (mm^3) im hochauflösenden T2w- MRT nicht mehr nachweisbar ist. Die Analyse der Daten zeigt, dass ein Zusammenhang bei einem Korrelationskoeffizient nach Pearson von 0,442 zwischen der maximalen apikalen Tumorhöhe (Ultraschall) vor der stereotaktischen Präzisionsbestrahlung und der Zeit bis das Tumorvolumen im hochauflösendes MRT (T_{2w} -gewichtete Sequenz) nicht mehr nachweisbar ist besteht. Es zeigt sich ebenfalls ein Zusammenhang (Korrelationskoeffizient nach Pearson 0,442) zwischen der maximalen apikalen Tumorhöhe (Ultraschall) vor der stereotaktischen Präzisionsbestrahlung und der Zeit in Tagen bis das Tumorvolumen (mm^3) im hochauflösenden 3D-MPR- MRT nicht mehr nachweisbar ist. Abbildung **25 (S. 46)** stellt diesen Zusammenhang graphisch dar.

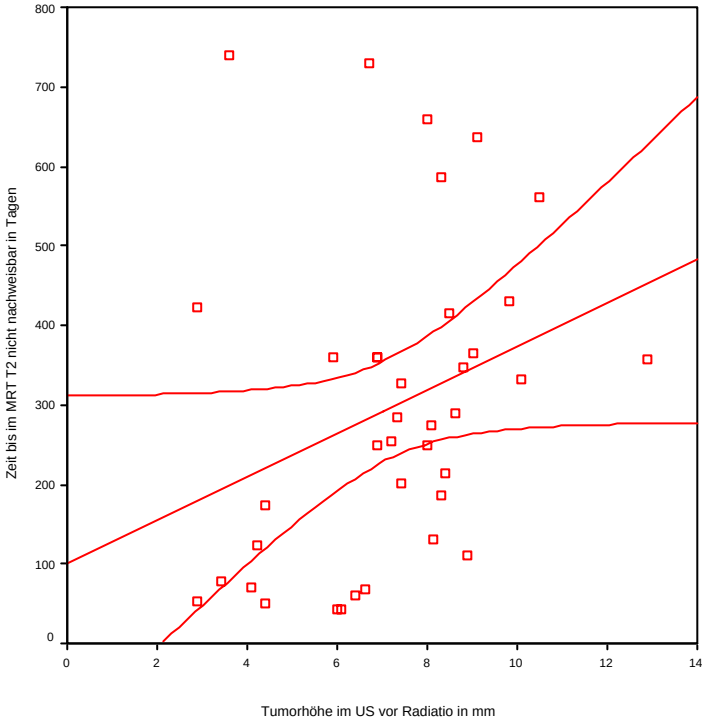


Abbildung 24. Korrelation zwischen der maximaler apikaler Tumorhöhe (in mm) im Ultraschall vor der stereotaktischen Präzisionsbestrahlung und der Zeit (in Tagen) bis das Tumorvolumen (in mm^3) im T_{2w} -MRT nicht mehr nachweisbar ist (n=38 Patienten)

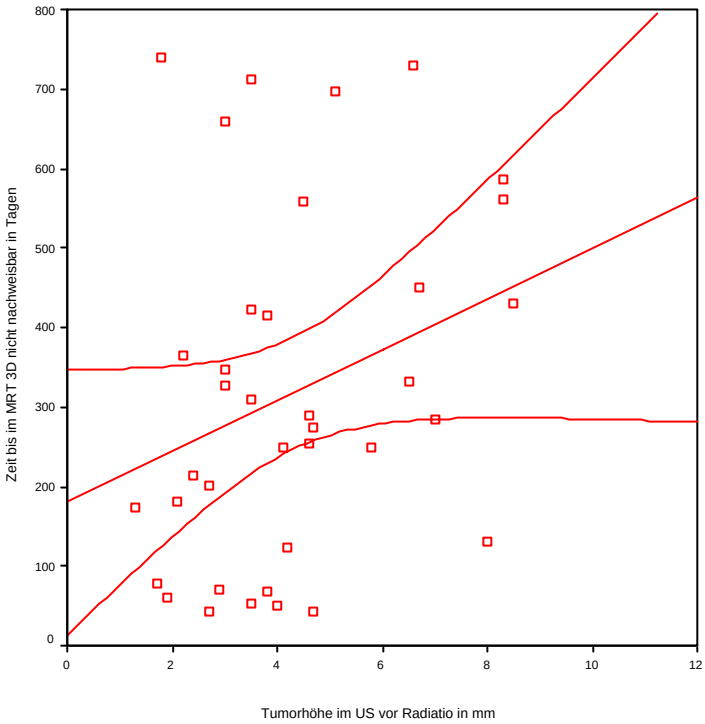


Abbildung 25. Korrelation zwischen der maximaler apikaler Tumorhöhe (in mm) im Ultraschall vor der stereotaktischen Präzisionsbestrahlung und der Zeit (in Tagen) bis das Tumorvolumen (in mm^3) im 3D-MPR -MRT nicht mehr nachweisbar ist (n=37 Patienten)

Zwischen dem Tumorvolumen (mm^3) im hochauflösenden 3D-MPR MRT und der Zeit bis das Tumorvolumen (mm^3) im hochauflösenden 3D-MPR MRT nicht mehr nachweisbar ist besteht ein linearer Zusammenhang bei einem Korrelationskoeffizient nach Pearson von 0,479 (Abbildung **26**).

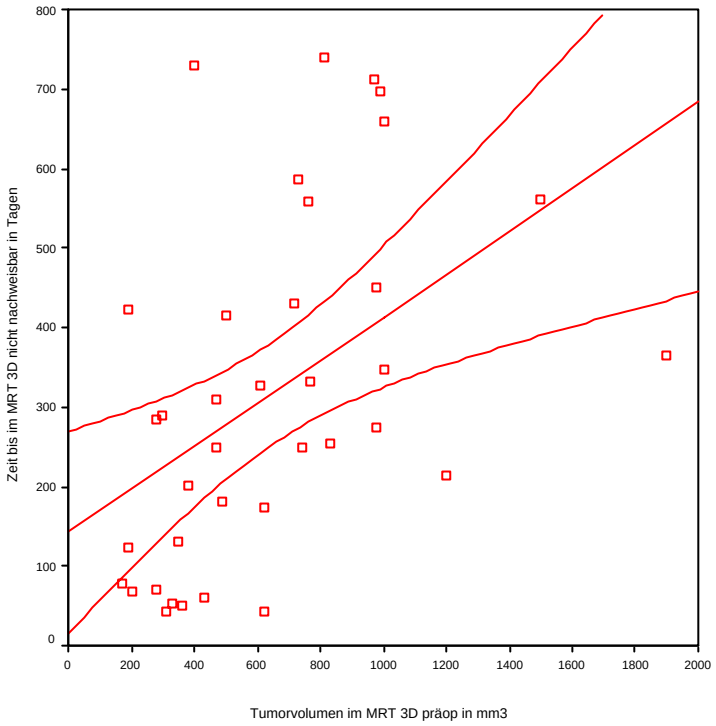


Abbildung 26. Korrelation zwischen dem Tumorvolumen (in mm^3) im hochauflösenden 3D-MPR MRT vor der stereotaktischen Präzisionsbestrahlung und der Zeit (in Tagen) bis das Tumorvolumen (in mm^3) im 3D-MPR -MRT nicht mehr nachweisbar ist (n=37 Patienten)

4. Diskussion

Das maligne Melanom der Uvea gehört zwar zu den selteneren Tumoren des Menschen, ist aber der häufigste maligne intraokuläre Tumor. Seit der ersten im letzten Jahrtausend veröffentlichten Beschreibung von Ernst Fuchs über „Das Sarcom des Uvealtractus“ (Fuchs 1882) haben sich die Ansichten zur adäquaten Therapie maligner uvealer Melanome mehrfach gewandelt. Die therapeutischen Möglichkeiten in der Behandlung von uvealen Melanomen sind heutzutage vielfältig. Die für den Patienten anzustrebende bulbuserhaltende Therapie bei der Behandlung uvealer Melanome stellen den onkologisch tätigen Ophthalmologen insbesondere bei großen und ungünstig gelegenen Tumoren vor eine große Herausforderung. Uveale Melanome werden im ophthalmologischen Sprachgebrauch nach der Tumorgröße (maximalen apikalen Tumorhöhe) in kleine (< 3 mm), mittelgroße (3 bis 8 mm) und große (> 8 mm) Tumoren unterschieden. Während sich bei der Therapie kleinerer und mittelgroßer uvealer Melanome unstrittig die Brachytherapie (Bornfeld 1992, Foerster et al. 1986, Lommatzsch und Vollmar 1966, Messmer et al. 1992, Oosterhuis et al. 1998, Oosterhuis et al. 1995, Shields 1993, Zehetmayer und Menapace 1994) in den vergangenen Jahren durchgesetzt hat, wird die Therapie großen und von der Lokalisation ungünstig gelegenen Melanomen teilweise kontrovers betrachtet. Bisher werden große uveale Melanome noch vielfach durch eine Enukleation des gesamten Auges behandelt. Seitdem Zimmermann und Mitarbeiter in ihrer Publikation (Zimmermann 1978) über eine mögliche Dissemination von Tumorzellen bei der Enukleation des gesamten Auges berichteten, werden zunehmend alternative Behandlungsmethoden in der Therapie von großen uvealen Tumoren angewandt. Eine Lokalresektion des Tumors ist operationstechnisch sehr anspruchsvoll als auch aufwendig und wird deshalb auch nur von wenigen Zentren durchgeführt (Damato 1993, Damato 1997, Foulds 1995). Bei dieser chirurgischen transskleralen Tumorresektion ist zusätzlich eine Anästhesie in arterieller Hypotension zur Vermeidung von massiven intraokulären Blutungen notwendig.

Seit dem letzten Jahrzehnt wird jedoch zunehmend die Auffassung vertreten, daß auch die Gruppe der großen uvealen Melanome für Bestrahlungstherapie geeignet ist. Diese Behandlung wird allerdings, im Gegensatz zur der für kleinere und mittelgroße Tumoren geeigneten Brachytherapie, bei der radioaktiv beschichtete Applikatoren verwendet werden, mit externen Bestrahlungsinstrumenten

durchgeführt. Der Nachteil der Brachytherapie insbesondere mit Ruthenium-106 liegt vor allem in seiner limitierten Eindringtiefe in das Gewebe. Als obere Grenze für eine Bestrahlungstherapie mit dem Beta-Strahler Ruthenium-106 wird eine maximale apikale Tumorhöhe von 7-8mm (Foerster et al. 1984) beziehungsweise ein größter basaler Tumordurchmesser von 15mm (Lommatzsch 1983) angegeben. An der Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München wird eine Brachytherapie mit Ruthenium-106 bei uvealen malignen Melanomen bis zu einer maximalen Tumorprominenz von <6,0mm und einem basalen Tumordurchmesser <19,0mm empfohlen (Mueller et al. 2000, Mueller et al. 2003). Die Brachytherapie mit Ruthenium-106 hat aufgrund der unsicheren Plazierung des Strahlenapplikators bei ungünstig gelegenen Tumoren am hinteren Pol mit einer makulären oder juxtapapillären Lokalisation des Melanoms wegen der hohen Komplikationsraten lediglich eine relative therapeutische Indikation (Lommatzsch 1983).

Durch die Verwendung von Iod-125 Applikatoren, einem niedrig energetischen Gamma-Strahler, sind auch größere Tumoren mit der Brachytherapie therapierbar. Der Vorteil des Gamma-Strahler Jod-125 gegenüber dem Beta-Strahler Ruthenium-106 liegt in seinem größeren Bestrahlungsvolumens mit erhöhter Eindingtiefe in das Gewebe, was allerdings mit einer deutlich höheren Komplikationsrate verbunden ist (Packer et al. 1984). In einer jüngst vorgelegten Studie (Bechrakis et al. 2001) über große uveale Melanome zeigte sich, daß die Rate der Sekundärglaukome bei einer Jod-125-Brachytherapie 6fach höher lag im Vergleich zu einer chirurgischen transskleralen Tumorresektion. Auf Mortalitäts- und sekundäre Enukleationsrate hatte die unterschiedliche Therapiearten jedoch keinen Einfluß. Würde die Indikation der Brachytherapie dennoch auf die Verwendung von Jod-125 Applikatoren zur Therapie von größeren Tumoren ausgedehnt und auf das hier vorliegende Patientengut übertragen, käme nur 10 dieser 100 mit dem Gamma-Knife stereotaktisch behandelten Patienten nur für diese Therapieform in Frage.

Bei der bulbuserhaltenden Therapie großer und ungünstig gelegener uvealer Melanome findet deshalb seit den vergangenen Jahren die sogenannte Teletherapie zunehmend Verwendung. Diese Teletherapie kann bei großen uvealen Melanomen und solcher mit sehr ungünstiger Lokalisation (juxtapapillär, hinterer Augenpol) durch eine Protonenbestrahlung (Bonnett et al. 1993, Chauvel et al. 1996, Egger et al. 1997, Gragoudas et al. 1993, Gragoudas et al. 1980, Gragoudas et al. 1982, Habrandt et al. 1995, Habrandt et al. 1996), durch eine Bestrahlung mit

Heliumkernen (Castro et al. 1997, Char et al 1998, Daftari et al. 1997), durch eine Photonenbestrahlung mit dem Linearbeschleuniger (Bellmann et al. 2000, Bornfeld et al. 1984, Debus et al. 1998, Tokuuye et al. 1997, Zehetmayer et al. 1999) oder mit dem Leksell Gamma-Knife (Rennie et al. 1996, Chinela et al. 1992, Zehetmayer et al. 1995, Zehetmayer et al. 1997, Zehetmayer et al. 1998) erfolgen. Im vergangenen Jahrzehnt konnten einige Studien eindeutig zeigen, daß große uveale Melanome einer Bestrahlungstherapie mit Protonen (Bonnett et al. 1993, Chauvel et al. 1996, Egger et al. 1997, Gragoudas et al. 1993, Gragoudas et al. 1980, Gragoudas et al. 1982, Habrandt et al. 1995, Habrandt et al. 1996) und mit Heliumkernen (Castro et al. 1997, Char et al. 1998, Daftari et al. 1997, Decker et al. 1990) zugänglich sind. Der wesentliche Nachteil dieser beiden Therapieformen besteht jedoch darin, daß sie nur in Verbindung mit Großanlagen durchgeführt werden können. Die Betreibung und Unterhaltung dieser Anlagen ist sehr kostenintensiv und aufwendig, weshalb sie nur sehr selten vorhanden sind. Aus diesen Gründen hat diese Bestrahlungstherapie mit Protonen und Helium Ionen trotz klinisch sehr guter Erfolge keine breitere klinische Anwendung gefunden. In Deutschland ist erst seit 1998 ein Protonenbeschleuniger für diese Therapie im Einsatz, wobei dort derzeit keine großen Melanome der Uvea, sondern nur solche bis zu einer maximalen apikalen Tumordicke von 4mm behandelt werden.

Die klinischen Erfahrungen des Linearbeschleunigers decken sich prinzipiell mit denen des Gamma-Knifes (Becker et. al. 1996, Mueller 2003, Zehetmayer et al. 1998). Die stereotaktische Bestrahlung erfolgt mit dem Gamma-Knife von wenigen Ausnahmen abgesehen als Einzeitbestrahlung, während sie im Gegensatz dazu beim Linearbeschleuniger fraktioniert durchgeführt wird. Als strahlenbiologischer Vorteil einer Fraktionierung wird die Reduktion der radiogenen Nebenwirkungen gegenüber der Einzeitbestrahlung angesehen (Zehetmayer et al. 1998, Zehetmayer et al. 2000). Allerdings macht die Fraktionierung den Einsatz von Fixationshilfen zur Augenstabilisierung über mehrere Tage hinweg erforderlich. Vor- und Nachteile des Gamma-Knifes und des stereotaktischen Linearbeschleunigers insbesondere bei der Kosten-Nutzenrelation werden kontrovers diskutiert (Becker et al. 1996, Wowra 1997). Die bisherigen klinischen Erfahrungen lassen keinen Unterschied bei den Behandlungsergebnissen und den unerwünschten Wirkungen bei der Therapie großen uvealen Melanomen und solcher mit sehr ungünstiger Lokalisation (juxtapapillär, hinterer Augenpol) feststellten (Zehetmayer et al. 1998).

Ob nun bei der radiochirurgischen Therapie großen uvealen Melanomen und solcher mit sehr ungünstiger Lokalisation (juxtapapillär, hinterer Augenpol) das Gamma-Knife oder der Linearbeschleuniger verwendet wird, hängt jedoch mehr von der Verfügbarkeit der Geräte als von theoretischen Überlegungen ab (Mueller 2003).

An der Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität werden jedoch jährlich 25 bis 30 Patienten mit uvealen Melanomen gesehen, deren Tumoren aufgrund der Lokalisation und/oder der Größe nicht mehr durch eine konventionelle bulbuserhaltende Methode wie der Brachytherapie (Ruthenium-106) beziehungsweise der transpupillären Thermotherapie erfolgversprechend behandelt werden können. Diese Tumoren sind jedoch prinzipiell einer stereotaktischen Präzisionsbestrahlung mit dem sogenannten Leksell-Gamma-Knife zugänglich. Der Grundstein für diese Radiochirurgie wurde durch den schwedischen Neurochirurgen Lars Leksell im Jahre 1951 gelegt. Leksell konnte in seinen Studien zeigen, daß die beim technisch einfacheren Gamma-Knife verwendeten konvergenten Kobalt^{60}-Strahlen fast identische radiobiologische Eigenschaften wie Protonen aufweisen (Leksell et al. 1964). Seit seiner Einführung in den 50er Jahren hat sich das Gamma-Knife auf dem Gebiet der Neurochirurgie in vielen Tausend Bestrahlungen als erfolgreiche Therapieart etabliert (Kihlström et al. 1997, Omary 1995, Siegfried et al. 1998, Wowra et al. 1997, Wowra et al. 1997, Yu et al. 1997).

Zambrano und Mitarbeiter waren die ersten, die 1989 in ihrer Studie über erste positive Erfahrung bei der stereotaktischen Behandlung von Aderhautmelanomen mit dem Gamma-Knife berichteten (Zambrano et al. 1989). Seither konnte in verschiedenen experimentellen Studien (Longani et al. 1995, Longani et al. 1995, Longani et al. 1993, Soulieres et al. 1995) und durch die Ergebnisse zahlreicher klinischen Studien (Mueller et al. 2000, Mueller et al. 2003, Marchini et al. 1996, Chinela et al. 1992, Rennie et al. 1996, Zehetmayer et al. 1995, Zehetmayer et al. 1997, Zehetmayer et al. 1998) gezeigt werden, daß die stereotaktische Präzisionsbestrahlung mit dem Gamma-Knife von großen uvealen Melanomen, die nicht für eine Therapie mit Ruthenium-Applikatoren geeignet sind, eine echte Alternative zur sonst notwendigen Enukleation darstellt.
Seit 1997 wurden an der Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München ermutigt durch die Ergebnisse dieser Studien 100 Patienten mit großen und von der

Lokalisation ungünstig gelegene Melanome der Uvea mit dem Leksell-Gamma-Knife stereotaktisch nach einem standardisiertem Protokoll in Zusammenarbeit mit dem Gamma-Knife-Zentrum München behandelt. Die stereotaktische Präzisionsbestrahlung mit dem Gamma-Knife wurde an der Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München nur dann indiziert, wenn andere zur Verfügung stehenden bulbuserhaltende Therapien nicht erfolgversprechend schienen (Mueller et al. 2000).

Im vorliegenden Patientengut zeigte das uveale Melanom eine nahezu gleichmäßige Verteilung bezogen auf das Geschlecht der Patienten. Unter den 100 Patienten waren 51 Männer (51%) und 49 Frauen (49%). Hauptsächlich waren mittlerer Altersgruppen von der Tumorerkrankung betroffen, bei einem medianen Alter der Patienten von 62 Jahren mit einem 95% Konfidenzintervall (KI) von 31- 82 Jahren. Die intraokulären Tumoren der 100 Patienten befanden sich bei 55 Patienten im rechten Auge (55%) und bei 45 Patienten im linken Auge (45%). Die Tumorlokalisation der uvealen Melanome zeigte im vorliegenden Patientengut die folgende Verteilung: 61 Tumoren (61%) waren am hinteren Pol lokalisiert, das bedeutet die Tumoren berühren entweder die Makula und /oder die Papille und /oder einen großen temporalen oder nasalen Gefäßbogen; 21 Tumoren (21%) lagen ausschließlich choroideal in der mittleren Peripherie und 18 Tumoren (18%) befanden sich anterior und bezogen den Ziliarkörper mit ein. Die maximale apikale Tumorhöhe dieser 100 Patienten betrug vor Bestrahlung im median 7,85 mm bei einem 95% Konfidenzintervall von 7,3- 8,3 mm. Diese Patienten- und Tumordaten entsprechen weitgehend denen anderer Studien und sind somit gut vergleichbar (Bellmann et al. 2000, Marchini et al. 1996, Zehetmayer et al. 1996, Zehetmayer et al. 2000).

Die hier vorliegende Studie ist unseres Wissens nach die Erste, bei der eine Tumorregression bei uvealen Melanomen nach der stereotaktischer Präzisionsbestrahlung mit dem Gamma-Knife sowohl im Ultraschall als auch im hochauflösendem MRT (3D-MPR; T_{2w}-Wichtung) evaluiert und miteinander verglichen wird. Diese beiden bildgebenden Verfahren kommen routinemäßig bei allen Patienten mit uvealen Melanomen nach der stereotaktischen Präzisionsbestrahlung bei der Verlaufskontrolle zur Anwendung, um den Erfolg der Behandlung durch eindeutige Regressions- und/ oder Vernarbungszeichen echographisch oder/ und im hochauflösenden MRT nachzuweisen (Bellmann et al.

2000, Logani et al. 1992, Mueller et al. 2000, Mueller et al. 2000, Mueller et al. 2003, Zehetmayer et al. 1998). Nur in Ausnahmefällen wird derzeit, wenn ein hochauflösendes MRT nicht möglich ist, eine Computertomographie (CT) statt dessen angefertigt. Auch an der Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München wurden die Patienten mit uvealen Melanomen nach der stereotaktischen Präzisionsbestrahlung mit dem Gamma-Knife regelmäßig neben der klinischen Untersuchung echographisch und mit dem hochauflösenden MRT nachuntersucht. Ziel dieser Studie war es herauszufinden, mit welcher der beiden bildgebenden Verfahren (Ultraschall und MRT) als erstes eine signifikante Tumorregression festgestellte werden kann und ab welcher Tumorgröße dieser nicht mehr sicher mit einem dieser beiden bildgebenden Verfahren (Ultraschall und MRT) nachgewiesen werden kann.

Eine der Hauptfragen die sich aufdrängt ist, ab welcher Größenänderung des Tumors von einem sicheren Tumorwachstum oder einer Tumorregression gesprochen werden kann. Diese wird einerseits von den technischen Voraussetzungen der Geräte selbst wie zum Beispiel Auflösungsvermögen anderseits aber auch, und dies gilt besonders für den Ultraschall, von der Meßungenauigkeit durch den jeweiligen Untersucher beeinflußt. Die technischen Vorrausetzungen der Geräte sind vorgeben und bekannt, auf sie kann aber auch kein Einfluß ausgeübt werden. Die Meßungenauigkeit kann jedoch durch erfahrene Untersucher minimiert werden und es ist äußerst wichtig, diese Meßungenauigkeit zu kennen. Wenn man also ein Tumorwachstum oder eine Tumorregression annimmt, sollte folgende statistische Betrachtung zu Rate gezogen werden: nur Messungen die außerhalb des 95% Konfidenzintervalles fallen, sind hinreichend sicher genug, um eine Änderung der Tumorgröße anzunehmen. Eine Normalverteilung der Messungsdaten vorausgesetzt, bedeutet dies, daß eine Messung um mehr als zwei Standardabweichungen (2 SD) vom vorherigen Wert abweichen muß, um eine Veränderung annehmen zu können.

Die Meßungenaukeit des standardisierten A- und B- Ultraschallbildes wurde in einer Studie an der Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München untersucht und von drei erfahrenen Untersuchern eine Standardabweichung von 0,18mm für die maximale apikale Tumorhöhe festgestellt (Haritoglou et al. 2002). Bei der Ultraschalluntersuchung wird zwar sowohl die A- und B-Bild-Echographie durchgeführt, für die Beurteilung von Tumorwachstum oder Tumorregression wird jedoch ausschließlich der A-Scan des Ultraschalls verwendet. Denn nur mit dem A-

Bild läßt sich die maximale apikale Tumorhöhe (MAH) ermitteln, mit der sicher eine Veränderung der Tumorgröße bestimmt werden kann (Haritoglou et al. 2002, Ossoinig et al. 1975, Ossoinig und Seher 1966). Da der mit dem B-Bild des Ultraschalls ermittelte basale Tumordurchmesser in einigen Fällen mit den tatsächlichen Tumormaßen nicht übereinstimmt, wird er deshalb bei der Beurteilung einer Größenänderung des Tumors lediglich als Zusatzinformation herangezogen (Haritoglou et al. 2002, Ossoinig und Seher 1966, Nicholson et al. 1985).

Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Char und Mitarbeiter, die in einer Untersuchung an 26 Patienten über eine Standardabweichung von 0.20mm berichteten (Char et al. 1980). Nicholson et al. publizierten eine Standardabweichung von 0,22mm, die von zwei unabhängigen Untersuchern an 53 Patienten eruiert wurden (Nicholson et al. 1985). Nach den Werten von Haritoglou und Mitarbeitern kann ein Tumorwachstum oder eine Tumorregression erst ab einer Differenz der Messungen von mehr als 0,36mm bei der maximalen Tumorhöhe angenommen werden. Erst wenn die Tumorgröße unter diesen Wert von 0,36 mm fällt, kann der Tumor als nicht mehr nachweisbar angenommen werden.

Lange Zeit wurde wegen der ungenügenden räumlichen Auflösung in der Magnetresonanztomographie (MRT) zur Beurteilung und anfänglich bei der stereotaktischen Planung auf die Computertomographie (CT) zurückgegriffen. Erst seit einigen Jahren durch die Einführung von hochauflösenden Oberflächenspulen ist es möglich im Bereich der Orbita und des Bulbus auch kleinere Läsionen festzustellen. Mafee et al. berichteten 1987 als eine der ersten in einer Studie über 39 Patienten mit uvealem Melanom, die ab einer Tumorgröße von 3mm im MRT festgestellt werden konnte (Mafee et al. 1987). In einer Untersuchung an 41 Patienten konnten Wilms und Mitarbeiter zeigen, daß intraokuläre Tumoren ab einer Größe von 2mm gerade im MRT sichtbar sind (Wilms et al. 1991).

Die kleinsten Läsionen im Bereich des Auges, die mit dem MRT gerade noch dargestellt werden konnten, lagen in einer prospektiven Studie von Lemke et al. an 20 Patienten in Einzelfällen bei 1-2mm (Lemke et al. 1996). Hosten und Mitarbeiter konnten in einer Untersuchung an 48 Patienten sogar eine Läsion mit nur 1mm darstellen (Hosten et al. 1996). Dies sind jedoch Einzelfälle. Nur mit Hilfe einer speziellen für die Orbitadiagnostik entwickelte 5 cm Oberflächenspule können derartige kleine Veränderungen gefunden werden, die bei Verwendung einer normalen Kopfspule entgehen. Diese Studien zeigen zwar, daß heutzutage auch mit

dem MRT sehr kleine Läsionen dargestellte werden können, sie könne jedoch keine Aussage dazu machen, ab wann von einer Veränderung der Tumorgröße gesprochen werden.

Unseres Wissens existiert derzeit keine Studie, in der die Meßungenauigkeit bei der Berechnung und/ oder Messung der Tumorgröße im MRT untersucht wird. Die oben genannten Studien zeigen zwar, daß sehr kleine Läsionen mit dem hochauflösenden MRT ausreichend sicher dargestellt und damit erkannt werden können, sie lassen aber keine Aussage darüber zu, wie genau unterschiedliche Untersucher die Größe einer solchen Läsion messen würden. Der Vorteil des MRT gegenüber dem Ultraschall ist die exakte Reproduzierbarkeit der Bilder, die unabhängig vom Untersucher ist und deren Ungenauigkeit durch die technischen Daten des Gerätes vorgegeben sind. Bei der Ausmessung der Tumorgröße jedoch, die beim MRT meist durch eine Markierung des Tumors mit dem Cursor auf dem Bildschirm in der jeweiligen Schichtebenen erfolgt, kommt es jedoch ebenfalls wie beim Ultraschall zu Meßungenauigkeiten. Diese Meßungenauigkeit wird einerseits durch die Erfahrung des Untersuchers bestimmt, andererseits steigt diese natürlich umso mehr, je mehr Messungen zur Ermittlung der Tumorgröße notwendig sind. Bei der Messung eines Tumorvolumens, zu der bekannterweise, ein nicht kugeliges Gebilde vorausgesetzt, drei Messungen (Länge, Höhe, Breite) zur Berechnung des Volumens erforderlich sind, wird die Meßungenauigkeit insgesamt durch die drei Messungen bedingt höher ausfallen als bei der Messung einer Tumorlänge in nur einer Dimension, wie dies im Ultraschall der Fall ist.

Eigene Untersuchungen zur Meßungenauigkeit des hochauflösenden MRT (3D-MPR; T_{2w}) bei einer Tumorgröße (<500mm^3) des uvealen Melamons von zwei erfahren Untersuchern am Gamma-Knife-Zentrum München ergaben eine Standardabweichung von 73,8mm^3 für die 3D Wichtung und eine Standardabweichung von 84,2mm^3 für die T_{2w} Wichtung. Ein Tumorwachstum oder eine Tumorregression kann also analog zum oben gesagten erst ab einer Differenz der Messungen von mehr als 150mm^3 für die 3D Wichtung und von mehr als 170mm^3 für die T_{2w} Wichtung im hochauflösenden MRT angenommen werden. Erst wenn die Tumorgröße unter diese Werte von 150mm^3 in der 3D Wichtung und von 170mm^3 für die T_{2w} Wichtung im hochauflösenden MRT fällt, kann der Tumor als nicht mehr nachweisbar angenommen werden.

Wird nun das Tumorvolumen, ein nichtkugeliges Tumorvolumen vorausgesetzt, gemäß der mathematischen Formel $V_{Tumor} = a^3$ auf ein eindimensionales Maß (Länge, Breite oder Höhe) umgerechnet, ergäbe sich bei einem Tumorvolumen von 73,8mm^3 in der 3D Wichtung oder von 84,2mm^3 in der T_{2w} Wichtung ein Wert <4,5mm für die Länge des Tumors. Dieser Meßwert von < 4,5mm erscheint in Bezug auf die oben genannten Studien nachgewiesenen kleinsten Läsionsgrößen sehr hoch. Allerdings muß dabei berücksichtigt werden, daß das Ziel der oben genannten Studien die Nachweisbarkeit kleinster Läsionen war und nicht die Reproduzierbarkeit der exakten Größe dieser Läsion durch verschiedenen Untersucher im Sinne einer Untersuchung zur Meßungenauigkeit. An dieser Stelle bleibt nochmals festzuhalten, daß es unseres Wissens nach derzeit keine Studie gibt, die diese Fragestellung der Meßungenauigkeit des MRT untersucht hätte. Zudem wurde in der oben genannten Studie eine neu entwickelte spezielle Oberflächenspule verwendet (1,5 Tesla Magnetom SP63, Siemens, Erlangen), die eine besseres Auflösungsvermögen besitzt als das in dieser Studie verwendete MRT-Gerät (1,0 Teslar Magnetom, Siemens, Erlangen).

63 der 86 Patienten mit uvealem Melanom zeigten im Ultraschall echographisch signifikante Regressions- und /oder Vernarbungszeichen des Tumors. Im hochauflösenden MRT zeigte sich sowohl in der 3D-MPR als auch in der T_{2w} -Wichtung bei 81 der 86 Patienten mit uvealem Melanom eine signifikante Tumorregression im beobachteten Zeitraum. Die Zeit bis zur ersten signifikanten Tumorregression war im hochauflösenden MRT im median 73 Tagen (95% KI: 58-84 Tage) bei der 3D-MPR -Wichtung beziehungsweise im median 78 Tagen (95% KI: 61-92 Tage) bei der T_{2w} Wichtung deutlich kürzer als im Ultraschall, bei dem echographische ein signifikante Tumorregression im median nach 137 Tage (95% KI: 92-182 Tage) festgestellt wurde. Im hochauflösenden MRT (3D-MPR; T_{2w}) zeigte sich die mediane Zeit bis eine signifikante Tumorregression festgestellt werden konnte unabhängig vom jeweiligen Tumorvolumen vor der stereotaktischen Behandlung mit dem Gamma-Knife, während im Ultraschall eine Tumorregression bei größeren Tumorvolumina nach einer im median kürzeren Zeit beobachtete werden konnte.

Zusammenfassend bleibt somit festzuhalten, daß von diesen beobachteten 86 Patienten im hochauflösenden MRT (3D-MPR; T_{2w}) bei 81 Patienten eine signifikante Tumorregression und in der Ultraschalldiagnostik nur bei 63 Patienten signifikante

Regressionszeichen beobachtet werden konnten. Hingegen ließen sich im hochauflösenden MRT (3D-MPR; T_{2w}) bei 5 dieser 86 Patienten und in der Ultraschalldiagnostik bei 23 dieser 86 Patienten keine Regressionszeichen feststellen. Ein Stoppen der Tumorprogression beziehungsweise ein Rückgang der Tumorprominenz konnte nach der stereotaktischen Behandlung in einigen Studien gezeigt werden (Marchini et al. 1994, Mueller et al. 2000, Mueller et al. 2000, Mueller et al. 2003, Zehetmayer et al. 1999).

Angaben in der uns bekannten Literatur über die Zeitdauer und die Tumorgröße, bis das Tumorvolumen als nicht mehr sicher nachweisbar anzusehen ist, fanden wir nicht. Bei 89 der 100 Patienten konnte bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 531 Tagen (95% KI: 497-668 Tage) im Ultraschall und von 431 Tagen (95% KI: 346-609 Tage) im MRT die Zeit berechnet werden, ab der die verbliebene Restgröße des Tumors beziehungsweise des Narbengewebes unter die Grenze der Nachweisbarkeit des jeweiligen bildgebenden Verfahrens lag. Im Gegensatz zum Ultraschall, bei dem bei keinem Patienten die Tumorgröße unterhalb der Nachweisbarkeitsgrenze des Ultraschalls, zeigte sich im hochauflösenden MRT nach kontinuierlicher Tumorregression, daß das verbliebene Tumor- und/ oder Narbengewebe unterhalb der Nachweisbarkeitsgrenze des MRT fiel. In der 3D-MPR Wichtung lag bei 37 der 89 Patienten das Tumorvolumen < $150mm^3$ und damit unterhalb der Nachweisbarkeitsgrenze bei einem median von 284 Tagen (95% KI: 202-365 Tagen). Bei 38 der 89 Patienten lag in der T_{2w} Wichtung des MRT das Tumorvolumen unterhalb der Nachweisbarkeitsgrenze von $170mm^3$ bei einem median von 279,5 Tagen (95% KI: 186-359 Tage). Die maximale apikale Tumorhöhe dieser 37 Patienten (38 Patienten) betrug dabei im Ultraschall noch im median 3,8 mm bei einem 95% KI von 3,0-4,6 mm (median 3,9 mm; 95% KI: 3,0-4,6 mm).

Zusammenfassend ist als Ergebnis dieser Untersuchung somit folgendes festzuhalten: mit dem hochauflösendes MRT kann eindeutig vor dem Ultraschall eine Tumorregression nach der stereotaktischen Präzisionsbestrahlung mit dem Gamma-Knife gesichert werden. Ein uveales Melanom kann, einen erfahrenen Untersucher vorausgesetzt, mit dem Ultraschall auch noch dann echographische sicher nachgewiesen werden, wenn es bereits nicht mehr sicher mit dem hochauflösenden MRT festgestellt werden kann. Dies würde bedeuten, daß man nach anfänglicher

MRT Kontrolle im weiteren Verlauf auf diese Untersuchung verzichten könnte. Allerdings sollte dabei berücksichtigt werden, daß das MRT insbesondere bei retrobulbären Prozessen dem Ultraschall weit überlegen ist. Somit bleibt abschließend festzustellen, daß das Ultraschall in der Sensitivität besonders bei sehr kleinen Tumoren dem hochauflösenden MRT überlegen ist. Die höhere Sensitivität bei den echoraphischen Untersuchungen bei sehr kleinen Tumoren gegenüber dem hochauflösenden MRT ist besonders in der Abhängigkeit von der räumlichen Auflösung des MRT-Gerätes zu sehen. Es ist demnach zu erwarten, daß mit Geräten der neueren Generation, gegenüber dem in unserer Studie eingesetzten Gerät, eine höhere Sensitivität erzielt werden kann.

5. Zusammenfassung

Die Therapie und Nachsorge von Patienten mit uvealem Melanom gehört zu einem der Schwerpunkte der Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München. Seit Juni 1997 wurden insgesamt 100 Patienten (51 männlich, 49 weiblich) mit einseitigen uvealen Melanomen an der Augenklinik in Zusammenarbeit mit dem Gamma-Knife-Zentrum München nach einem standardisiertem Verfahren radiochirurgisch mit dem Gamma-Knife behandelt. In diese Studie wurden nur Patienten aufgenommen, die aufgrund der Tumorlokalisation und/oder der Tumorausdehnung (maximale apikale Tumorhöhe > 6mm, basaler Tumordurchmesser > 19mm) nicht mehr für eine konventionelle Brachytherapie geeignet waren. Durch die stereotaktische Präzisionsbestrahlung mit dem Gamma-Knife konnte diesen 100 Patienten die sonst nötige Enukleation des Auges erspart werden.

Das mediane Alter der Patienten lag bei Diagnosestellung bei 62 Jahren (95% Konfidenzintervall (KI): 31-82 Jahren). Dabei war der jüngste Patient 24 Jahre und älteste Patient 84 Jahre zum Zeitpunkt der Erstdiagnose alt. Bei 55 Patienten befanden sich die intraokulären Tumoren im rechten Auge (55%), bei 45 Patienten im linken Auge (45%). Die Tumoren zeigten bei den 100 Patienten folgende Verteilung der Lokalisation: 61 Tumoren (61%) waren am hinteren Pol, das bedeutet die Tumoren berühren entweder die Makula und /oder die Papille und /oder einen großen temporalen oder nasalen Gefäßbogen lokalisiert; 21 Tumoren (21%) lagen ausschließlich choroideal in der mittleren Peripherie und 18 Tumoren (18%) befanden sich anterior und bezogen den Ziliarkörper mit ein. Die präoperative maximale apikale Tumorhöhe dieser 100 Patienten lag im Ultraschall bei einem Median von 7,85 mm (95% Konfidenzintervall (KI): 7,3- 8,3 mm). Das im hochauflösenden MRT ermittelte präoperative Tumorvolumen dieser 100 Patienten betrug in der 3D-MPR-Gewichtung im median 735 mm^3 (95% KI: 620-880 mm^3) und in der T_{2w} Wichtung im median 655 mm^3 (95% KI: 560-760 mm^3).

Unseres Wissens ist diese Studie die Erste, bei der eine Tumorregression bei uvealen Melanomen nach der stereotaktischen Präzisionsbestrahlung mit dem Gamma-Knife sowohl im hochauflösenden MRT als auch im Ultraschall untersucht und einander gegenüber gestellt wird. Eine signifikante Tumorregression wurde nur dann angenommen, wenn der Meßwert der Tumorgröße sich um mehr als zwei Standardabweichungen (2 SD) vom vorherigen Wert unterschied. Für die Ultraschalluntersuchung bedeutete dies, daß eine Tumorregression erst ab einer

Größenänderung des Tumors von mehr als 0,36mm als sicher angenommen wurde. Im hochauflösenden MRT wurde in der MPR-3D Wichtung für ein sichere Tumorregression ein Größenänderung von >150mm^3 vorausgesetzt, in der T_{2w} Wichtung ein Änderung der Tumorgröße von >170mm^3. Tumoren die nach einer kontinuierlichen Regression unter eine Tumorgröße von >0,36mm im Ultraschall und/ oder >150mm^3 in der MPR-3D Wichtung beziehungsweise >170mm^3 in der T_{2w} Wichtung des hochauflösenden MRT schrumpften, wurden als nicht mehr sicher nachweisbar angesehen.

86 der 100 Patienten mit einem uvealen Melanom konnten in die weitere Untersuchung einer Tumorregression einbezogen werden. Insgesamt vier dieser 86 Patienten verstarben nach Tumorregression an der Fernmetastasierung des Primärtumors. Die Nachbeobachtungszeit dieser 86 Patienten seit der stereotaktischen Behandlung mit dem Gamma-Knife lag im median für das hochauflösende MRT (MPR-3D, T_{2w}) bei 468,5 Tagen (95% KI: 347-611 Tagen) und im Ultraschall bei 528,5 Tagen (95% KI: 497,0- 595,0 Tagen). Bei 81 der 86 Patienten konnte eine signifikante Tumorregression nach der stereotaktischen Bestrahlung im hochauflösende MRT (MPR-3D, T_{2w}) nachgewiesen werden. Nach einer Beobachtungszeit vom im median 73,0 Tagen (95% KI: 58,0- 84,0 Tage) zeigte sich in der MPR-3D gewichteten Sequenz des MRT eine signifikante Tumorregression. In der T_{2w} gewichteten Sequenz betrug diese Zeit im median 78,0 Tage (95% KI: 61,0-92,0 Tage). Echographisch ließ bei 63 der 86 Patienten eine signifikante Tumorregression nach der sereotaktischen Präzisionsbestrahlung im Ultraschall nachweisen. Diese signifikante Tumorregression wurde im Ultraschall nach einer Nachbeobachtungszeit vom im median 137,0 Tagen (95% KI: 92,0- 182,0 Tagen) festgestellt. Der Unterschied bis zum Zeitpunkt (in Tagen) einer signifikanten Tumorregression zwischen hochauflösenden MRT(MPR-3D, T_{2w}) und Ultraschall ist signifikant ($p< 0,001$). Bei 63 dieser 86 Patienten zeigte sich die Tumorregression nach der stereotaktischen Präzisionsbestrahlung mit dem Gamma-Knife zuerst im hochauflösenden MRT(MPR-3D, T_{2w}), bei 10 dieser 86 Patienten ließ sich diese zuerst im Ultraschall feststellen.

Bei 89 dieser 100 Patienten konnte untersucht werden, ob und wann der Tumor nach kontinuierlicher Regression nicht mehr durch das hochauflösende MRT und/oder Ultraschall nachgewiesen werden kann. Insgesamt vier dieser 86 Patienten verstarben nach Tumorregression an Fernmetastasen des Primärtumors. Die

Nachbeobachtungszeit dieser 89 Patienten betrug seit der stereotaktischen Behandlung mit dem Gamma-Knife im median für das hochauflösende MRT (MPR-3D, T_{2w}) 431,0 Tagen (95% KI: 346,0- 609,0 Tagen) und im Ultraschall 531,0 Tagen (95% KI: 497,0-668,0 Tagen). Nach einer kontinuierlichen Tumorregression lag die geschrumpfte Tumorrestgröße bei 37 der 89 Patienten unter der sicheren Nachweisbarkeitsgrenze des hochauflösenden MRT in der 3D-MPR Wichtung. Die Beobachtungszeit bis die Tumorrestgröße unter die Nachweisbarkeit des hochauflösenden MRT in der 3D-MPR Wichtung fiel betrug dabei im median 284,0 Tage (95% KI: 202,0- 365,0 Tage). In der T_{2w} Wichtung des hochauflösenden MRT fiel bei 38 der 89 Patienten die Tumorgröße nach der stereotaktischen Präzisionsbestrahlung mit dem Gamma-Knife unter die Grenze der sicheren Nachweisbarkeit des Tumors. Dabei betrug die Zeit bis der Tumor nach kontinuierlicher Regression unter die Nachweisbarkeitsgrenze des hochauflösenden MRT in der T_{2w} Wichtung fiel im median 279,5 Tage (95% KI: 186,0- 359,0 Tage). Im Gegensatz dazu ließ sich der Tumor nach kontinuierlicher Regression bei allen 89 Patienten mit dem Ultraschall nachweisen. Die maximale apikale Tumorhöhe der 37 Patienten, die sich mit dem MRT nicht mehr sicher nachweisen ließen, betrug im median 3,8mm (95% KI: 3,0- 4,6 mm). Bei den 38 Patienten, die nicht mehr sicher mit dem MRT in der T_{2w} Wichtung nachgewiesen wurden, lag die maximale apikale Tumorhöhe im median bei 3,9 mm (95% KI: 3,0- 4,6 mm).

Zusammenfassend ist somit festzuhalten, das ein Ansprechen von uvealen Melanom auf die stereotaktische Präzisionsbestrahlung mit dem Gamma-Knife im Sinne einer Tumorregression zuerst im hochauflösenden MRT gesichert werden kann, bevor dies mit dem Ultraschall möglich ist. Anderseits können Regression- und / oder Vernarbungszeichen uveale Melanome mit dem Ultraschall in der weiteren Verlaufkontrolle noch nachgewiesen werden, während diese bereits mit dem hochauflösenden MRT nicht mehr sicher möglich ist.

6. Literaturverzeichnis

Augsburger J, Correa Z, Brady L (1998) Long-term survival in choroidal and ciliary body melanoma after enucleation versus plaque radiation therapy. Ophtalmology 105:1670-1678

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 Intersciencee Division, John Wiley and Sons, 1969;237-249

Backlund EO The history and development of radiosurgery. In: Lunsford LD. Stereotactic radiosugery update: Proceedings of the Int`l Stereotactic Radiosugery Symposium held in Pittsburgh, Pa June 1991. New York: Elsevier, 1992;3-9

Bechrakis NE, Bornfeld N, Zöller I, Foerster MH (2001) Jod-125-Brachytherapie und transsklerale Tumorresektion bei großen uvealen Melanomen. Ophtalmologe 98:736-742

Bechrakis NE, Scheibenbogen C, Schmittel A, Servetopoulou F, Foerster MH, Keilholz U (2002) Aderhautmelanom. Adjuvante Therapie bei Hochrisikopatienten und neue Therapieansätze im metastasierten Stadium. Ophtalmologe 99:333-337

Becker G, Kortmann R, Kaulich ThW, Duffner F, Bamberg M (1996) Gammma-Knife versus sterotaktische Linearbeschleunigerbestrahlung. Radiologe 36:345-353

Bellmann C, Fuss M, Holz FG, Debus J, Rohrschneider K, Völcker HE, Wannenmacher M (2000) Stereotactic Radiation Therapy for Malignant Choroidal Tumors Preliminary, Short-term Results. Ophthalmology 107:358-365

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

Bornfeld N (1992) Diagnose und Behandlung maligner Melanome der Uvea (Aderhaut und Ziliarkörper). Ophtalmologe 89:61-78

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

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

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

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 chodial melanoma. Ophthalmology 87:565-70

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

Char DH, Kroll SM, Castro JR (1998) Ten-year follow-up of helium ion therapy for uveal melanoma. Am J Ophthalmol 125:81-89

Char DH, Stone RD, Irvine AR (1980) Diagnostic modalities in chorioidal melanoma. Am J Ophthalmol 89:223-230

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. Bullattin du Cancer Radiotherapie 83:215s-218s

Chinela AB, Zambrano A, Bunge HJ, Guevara JA, Antico JC, Alva O, Artes C, Coscia G (1992) Gamma Knife radiosurgery in Uveal Melanomas. *Radiosurgery basline and trends.* Raven Press New York 16:161-169

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

Damato B (1993) An approach to the management of patients with uveal melanoma. Eye 7:388-397

Damato B (1997) Adjunctive plaque radiotherapy after resection of uveal melanoma. Front Radiat Ther Oncol 30:123-132

Debus J, Fuß M, Engenhart-Cabillic R, Holz F, Pastyr O, Rhein B, Bortfeld T, Wannenmacher M (1998) Stereotaktische konformierende Bestrahlung von Aderhautmetastasen. Ophthalmologe 95:163-167

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

Egan KM, Seddon JM, Glynn RJ, Gragoudas ES, Albert DM (1988) Epidemiologic aspects of uveal melanoma. Surv. Ophthalmol. 32:239-251

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

Foerster MH, BornfeldN, Wessing A, Schulz U, Schmitt G (1984) Die Behandlung von malignen Melanomen der Uvea mit 106 Ruthenium Applikatoren. Bericht über die ersten hundert Essener Fälle. Klin. Monatsbl. Augenheilkd 185:490-494

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

Foulds WS (1995) Local resection and other conservative therapies for intraocular melanoma. Curr Opin Ophtalmol 6:62-69

Fuchs E (1882) Das Sarcom des Uvealtractus. Baumüller, Wien.

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

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

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

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

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

Habrand JL, Schlieninger 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

Hallermann D, Lommatzsch P (1979) Langzeitbeoachtungen nach Strahlentherapie des malignen Melanoms der Aderhaut mit dem 106 Ru/106 Rh-Applikator. Ber.dtsch.ophthalmol.Ges. 76:177-180

Haritoglou C, Neubauer AS, Herzum H, Freeman WR, Mueller AJ (2002) Interobserver and intraobserver varibility of measurements of uveal melanoms using standardised echography. Br J Ophthalmol 86:1390-94

Hosten N, Lemke A, Sander B, Requardt H, Waßmuth R, Mäurer J, Anders N, Felix R (1996) MRT des Auges: Normalanatomie und Nachweis kleinster Läsionen mit einer hochuflösenden Oberflächenspule. Fortschr. Röntgenstr. 164:126-131

Kihlström L, Hindmarsh T, Lax I, Lippitz B, Mindus P, Lindquist C (1997) Radiosurgical lesions in the normal human brain 17 years after gamma knife capusotomy. Neurosurgery 41:396-401

Kjellberg RN (1987) Proton beam therapy for inoperable arteriovenous malformations. Neurosugery Update Course, Boston

Lackner KJ (1998) Geschichte und technisch physikalische Grundlagen. In: Thurn P, Bücheler E, Lackner KJ, Thelen M: Einführung in die radiologische Diagnostik, 10. Auflage, Stuttgart: Thieme , S. 27-28

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

Leksell L (1951) The stereotactic method of radiosugery of the brain. Acta Chir Scand. 102:316-319

Leksell L (1971) Stereotaxis and radiosurgery. An operative system. Thomas, Springfield, ILL

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

Lemke A, Hosten N, Grote A, Felix R (1996) Anatomie und Pathologie des Retrobulbärraums in der MRT bei Anwendung einer hochauflösenden Spule. Ophtalmologe 93:292-298

Lommatzsch PK (1999) Ophtalmologische Onkologie. Enke, Stuttgart

Lommatzsch PK, Vollmar R (1966) Ein neuer Wg zur konservativen Therapie intraokularer Tumoren mit Betastrahlern (106Ru/106Rh) unter Erhaltung der Sehfähigkeit. Klin.Monatsbl Augenheilkd 148:682-686

Lommatzsch PK (1983) ß-Irridiation of chorodial melanoma with 106 Ru/ 106 Rh applicators. 16 years experience. Arch Ophthalmol 101:713-717

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 choroidal melanoma cell line. Am J Ophthalmol 120:506-510

Longani S, Cho A, Su L (1995) Effects of gamma radiation on the CM431 human ocular melanoma cell line. Exp Eye Res 60:603-605

Logani S, Helenowski TK, Thakrar H, Pothiawala B (1993) Gamma Knife radiosurgery in the Treatment of Okular Melanoma. Stereotact Funct Neurosurg 61:38-44

Mafee MF, Peyman GA, Peace JH, Cohen SB, Mitchel MW (1987) Magnet Resonance Imaging in the evaluation and differentiation of uveal melanoma. Ophthalmology 94:341-348

Marchini G, Babighian S, Tomazzoli L, Gerosa MA, Nicolato A, Bricolo A, Pivan E, Zampieri PG, Alessandrini F, Benati A, Foroni R, Giri MG, Pasoli A, Bonomi L (1994)

Gamma Knife stereotactic radiosurgery of ocular metastases: a case report. Stereotact Funct Neurosurg 64:67-71

Marchini G, Gerosa M, Piovan E, Pasoli A, Babighani S, Rigotti M, Rossato M, Bonomi L (1996) Gamma-Knife Stereotactic Radiosugery for Uveal Melanoma: Clinical Results after 2 Years. Stereotact Funct Neurosurg 66:208-213

Marks R, Kopf AW (1995) Cancer of the skin in the next century. In J Dermatol 34:445-447

Messmer E, Bornfeld N, Foerster M, Schilling H, Wessing A (1992) Histopathologic findings in eyes treated with ruthenium plaque for uveal melanoma. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 230 (4):391-396

Mueller AJ (2003) Maligne Tumoren der Netzhaut und Aderhaut. In Wollenberg B, Zimmermann F: Manual Kopf-Hals-Malignome. Zuckschwerdt, München, Wien, New York S235-243

Mueller AJ, Schaller UC, Talies S, Horstmann GA, Wowra B, Kampik A (2003) Die stereotaktische Präzisionsbestrahlung großer uvealer Melanome mit dem Gamma-Knife. Vorläufige Ergebnisse bei 100 Patienten. Ophthalmologe 100:122-128

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. Ophthalmologe 97:537-545

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

Newell FW (1992) Diseases and injuries of the eye. In Newell FW (ed): Ophthamology principles and concepts, 7th ed, St. Louis: Mosby, p 282

Nicholson DH, Frazier-Byrne S, Chiu MT (1985) Echographic and histologic tumor height measuremants in uveal melanoma. Am J Ophthalmol 100:454-457

Omary RA, Berr SS, Kamiryo T, Lanzino G, Kassell NF, Lee KS, Lopes MB, Hillman BJ (1995) 1995 AUR Memorial Award. Gamma knife irradiation-induced changes in the normal rat brain studied with 1H magnetic resonance spectroscopy and imaging. Academic Radiology 2:1043-1051

Oosterhuis J, Journée de Korver HG, Keunen J (1998) Transpupillary Thermograpy. Arch Ophtalmol 116:157-162

Oosterhuis J, Journée de Korver HG, Kakebeeke-Kemme HM, Bleeker JC (1995) Transpupillary Thermograpy in choroidal melanomas. Archives of Ophtalmology 113:315-321

Ossoinig KC (1979) Standardized echography: basic principles, clinical applications and results. Int Ophthalmol Clin 19:127-210

Ossoinig KC, Bigar F, Kaefring SL (1975) Malignant melanoma of the choroid and the ciliary body. A differential diagnosis in clinical echography. Ultrasonography in ophtalmology. Basle: Karger 83:141-154

Ossoinig KC, Seher K (1966) Echographische Untersuchungen feingeweblicher Strukturen zur Klärung des Echoursprungs in Tumoren. I: Theoretische Überlegungen. Grafes Arch Clin Exp Ophthalmol 171:17

Packer S, Rotman M (1980) Radiotherapy of choroidal melanoma with iodine-125. Ophthalmology 87:582-590

Packer S, Rotman M, Salanitro P (1984) Iodine-125 irridiation of choroidal melanoma. Clinical experience. Ophthalmology 91:1700-1708

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

Rohen JW (1977) Morphologie und Embryologie des Sehorgans. In: Francois J und Hollwich F (Hrsg) Augenheilkunde in Klinik und Praxis: Anatomie-Genetik, Untersuchungsmethoden, Farbensehen-Lider-Tränenorgane, Bindehaut-Lederhaut (Band 1), Stuttgart: Thieme, S. 15

Sarby B (1974) Cerebral radiation sugery with narrow gamma beams: physical experiments. Acta Radiol Ther Phys Biol 13:425-445

Schneider H, Fischer K, Fietkau RF, Guthoff RF (1998) Transpupilläre Thermotherapie des malignen Aderhautmelanoms. Erste Erfahrungen. Ophthalmologe 95:765-770

Schüler AO, Bornfeld N (2000) Aktuelle Therapieaspekte intraokulärer Tumoren. Ophtalmologe 97:207-222

Shields J (1993) Management of uveal melanoma. A continuing dilemma. Cancer 72:2067-2068

Shields JA, Shields CL, De Potter P, Singh AD (1996) Diagnose and treatment of uveal melanoma. Semi-oncol. 23/6:763-767

Shields CL, Shields JA, De Potter P, Kheterpal S (1996) Transpupillary thermotherapy in the management of choideal melanoma 103 (10):1642-1650

Siegfried J, Haller D, Heinzel F, Landolt AM, Lomax N, Scheib S, Schubiger O, Wellis G (1998) Gamma Knife Radiochirurgie in der Neurochirurgie. Schweizerische Medizinische Wochenschrift 128:115-122

Sober AJ, Lew RA, Koh HK, Barnhill RL (1991) Epidemiology of cutaneous melanoma, an update. Dermatol Clin 9:617-628

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

Stefani FH, Müller AJ (2000) Maligne Melanome des Auges. In Volkenandt M, Plewig G: Manual Maligne Melanome 5. Auflage, Zuckschwerdt, München, Wien, New York.S106-109

Sturm V, Müller RP (1997) Strahlenchirurgie in der Behandlung von intrakraniellen Tumoren und Gefäßmißbildungen. Dt Ärztebl 94:A-1566-1571

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

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

Wilms G, Marchal G, Van Fraenhoven L, Demaerel P, Van Hecke P, Baert AL, Dralands G (1991) Shortcomings and pitfalls of ocular MRI. Neuroradiology 33:320-325

Wowra B, Czempiel, 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

Wowra B, Horstmann GA, Cibis R, Czempiel H (1997) Profil der ambulanten Radiochirurgie mit dem Gamma-knife-System. Teil 2: Klinische Erfahrungsbericht. Radiologe 37:1003-1015

Yu C, Luxton G, Apuzzo ML, MacPhersopn DM, Petrovich Z (1997) Extracranial radiation doses in patients undergoing gamma knife radiosurgery. Neurosurgery 41:553-560

Zambrano AD, Chineala AB, Bunge HJ (1989) Stereotactic rardiosurgery for uveal melanomas. Protocol for treatment. Archivos de ophthalmologica de Buenos Aires 64:49-54

Zehetmayer M, Dieckmann K, Kren G, Kitz K, Ruhswurm I, Georgopoulos M, Pötter R (1999) Fractionated stereotactic radiotherapy with linear accelerator for uveal melanoma-preliminary vienna results. Strahlenther Oncol 175:Suppl II:74-75

Zehetmayer M, Menapace R (1994) 10 Jahre Kontaktbestrahlung von uvealen Melanomen mit Ruthenium-106. Spectrum Augenheilk 8:85-89

Zehetmayer M, Menapace R, Kitz K, Ertl A (1994) Suction Attachment for Stereotactic Radiosurgery of Intraocular Malignancies. Ophthalmologica 208.119-121

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

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

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

Zehetmayer M, Menaplace R, Kitz K, Ertl A, Strenn K, Ruhswurm I (1997) Stereotactic irradiation of uveal melanoma with the Leskell gamma unit. Front Radiat Ther Oncol 30:47-55

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 Augenheikd 12/5:171-174

Zehetmayer M, Schima W, Menaplace R, Kitz K, Radner W, Dieckmann K (1998) Rado-opaque markers for stereotactic imaging of uveal melanoma. Br J Radiol 71:630-633

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 fractios of stereotactic external beam irradiation for uveal melanoma. Radiotherapy and Oncology 55:135-144

Zimmermann LE, McLean IW, Foster WD (1978) Does enucleation of the eye containing a malignant melanoma prevent or accelerate the dissamination of tumor cells. Br.J Ophtalmol 62:420-425

Danksagung

Meinem Doktorvater, Professor Dr. med. Arthur Mueller, gilt mein besonderer Dank. Ihm möchte ich ganz besonders allen voran für die Überlassung des Themas sowie für seine intensive Betreuung und Geduld, mich im wissenschaftlichen Arbeiten anzuleiten, danken.

Mein Dank gilt ebenfalls Herrn Privatdozent Dr. med. Bernd Wowra, Gamma-Knife-Zentrum München, für die Mitarbeit und die Bereitstellung der Daten und MRT-Bilder.

Herrn Professor Dr. A. Kampik, Direktor der Augenklinik der Universität München, möchte ich danken, dass er mir die Möglichkeit bot, diese Arbeit an der Augenklinik zu erstellen.

Weiterhin danke ich Herrn Dr. med. Aljoscha Neubauer, Augenklinik der Universität München, für seine Hilfe und Beratung bei der statistischen Auswertung.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Sebastian Schiel
Geburtsdatum	13.07.1972
Geburtsort	Stuttgart
Eltern	Irmela Marion Schiel, geborene Kriele Dr. med. Hermann Erwin Schiel, Arzt für Allgemeinmedizin

Ausbildungsdaten

1979-1983	Grundschule Schwäbisch Hall
1983-1992	Gymnasium bei St. Michael in Schwäbisch Hall
Mai 1992	Allgemeine Hochschulreife
Dezember 1992	Aufnahme des Medizinstudiums an der Universität Leipzig
November 1993	Fortsetzung des Medizinstudiums an der Ludwig-Maximilians-Universität in München
August 1995	Ärztliche Vorprüfung
August 1996	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Mai 1997	Aufnahme des Doppelstudiums Medizin und Zahnmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität in München
März 1999	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
1999-2000	Praktisches Jahr in München, Bozen und Kapstadt
April 2000	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Mai 2000	Zahnmedizinstudium an der Ludwig-Maximilians-Universität in München
Oktober 2000	Fortsetzung des Zahnmedizinstudiums an der Julius-Maximilians-Universität in Würzburg
August - Oktober 2001	Arzt im Praktikum in der Praxis niedergelassener Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgen in München
Februar - April 2002	Arzt im Praktikum in der Praxis niedergelassener Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgen in München
Oktober 2002	Zahnärztliche Prüfung
November 2002	Promotion zum Doktor der Medizin
Januar 2003	Approbation als Zahnarzt
seit November 2002	Arzt im Praktikum an der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universität München
Januar 2004	Approbation als Arzt
seit Januar 2004	Assistenzarzt an der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universität München