

Aus der Klinik für Strahlentherapie
(Direktor: Prof. Dr. J. Dunst)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian - Albrechts - Universität zu Kiel

Ergebnisse der Behandlung von Aderhauttumoren mit Ru-106 Applikatoren
hinsichtlich Lokalkontrolle, Überleben und Nebenwirkungen.
Kritischer Vergleich mit der Protonentherapie aus der Literatur.

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Christian - Albrechts - Universität zu Kiel

vorgelegt von
Gerit Kandzia
aus Bleicherode

Kiel 2021

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Frank-André Siebert, Klinik für Strahlentherapie
(Radioonkologie)

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Julius Pochhammer, Klinik für Allgemeine,
Viszeral-, Thorax-, Transplantations- und Kinderchirurgie

Tag der mündlichen Prüfung: 20.06.2022

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 11.02.2022

gez.: Priv.-Doz. Dr. Christopher Ehlken

(Vorsitzender der Prüfungskommission)

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Epidemiologie	1
1.2	Charakteristik	1
1.3	Einteilung	2
1.4	Diagnose.....	6
1.5	Therapieoptionen	8
1.5.1	Chirurgie	8
1.5.2	Radiotherapie	9
1.5.2.1	Teletherapie.....	11
1.5.2.2	Brachytherapie	14
1.5.2.3	Aufbau Ru-106 Applikator	17
1.5.2.4	Dosimetrie bei der Verwendung von Ru-106 Applikatoren	18
1.5.2.5	Strahlenschutz	21
1.5.2.6	Strahleninduzierte Nebenwirkungen am Auge	23
1.5.3	Transpupilläre Thermotherapie.....	26
1.5.4	Laserkoagulation.....	27
1.6	Fragestellung der Arbeit.....	27
2	Methoden	28
2.1	Diagnose / Patientenauswahl	28
2.2	Technik / OP- Ablauf	29
2.3	Nachsorge.....	32
2.4	Statistik.....	33
3	Ergebnisse	34
3.1	Patienten- und Tumorcharakteristika	34
3.2	Therapiebezogene Charakteristika	36
3.3	Lokale Tumorkontrolle	38
3.4	Metastasierung/Überleben	39
3.5	Augenerhalt.....	40
3.6	Funktionelles Ergebnis / Sehfähigkeit	40
3.7	Nebenwirkungen	42
3.7.1	Retino- / Makulopathie	42
3.7.2	Optikopathie.....	43
3.7.3	Katarakt.....	43
3.7.4	Skleromalazie.....	43
3.7.5	Glaukom.....	43

3.7.6	Glaskörperblutung.....	43
3.7.7	Diplopie.....	43
3.7.8	Toxisches Tumorsyndrom / Sicca-Syndrom.....	44
4	Diskussion	45
5	Zusammenfassung.....	52
6	Literaturverzeichnis.....	54
7	Publikationen im Zusammenhang mit der vorliegenden Arbeit	60
8	Abkürzungsverzeichnis	61
9	Danksagung	62

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie

Das Aderhautmelanom ist der häufigste primäre intraokuläre Tumor mit einer Inzidenz von 5-6 Neuerkrankungen pro 1 Mill. Einwohner pro Jahr, also von 400-500 Neuerkrankungen jährlich in Deutschland. Am häufigsten wird es in der 6. und 7. Lebensdekade diagnostiziert. Es kommt wesentlich häufiger bei blauäugigen Menschen vor und entwickelt sich zu ca. 20% aus angeborenen Aderhautnävi [1]. Es besteht eine Häufung mit dem Syndrom der dysplastischen Nävi, der congenitalen okulären Melanomatose sowie mit der Neurofibromatose. Im Gegensatz zum kutanen malignen Melanom wurde kein Risiko mit der Sonnenexposition assoziiert.

1.2 Charakteristik

Es entsteht aus Melanozyten in der Uvea, der mittleren der 3 Schichten, aus denen der Bulbus aufgebaut ist. Die Aderhaut oder Choroidea liegt zwischen Sklera und Retina, ist pigmentiert und die am stärksten vaskularisierte Schicht im Auge. Sie absorbiert durch ihre Pigmentierung das Licht, das durch die Pupille ins Auge fällt, nach dem Auftreffen auf die Retina und verhindert den Lichteinfall außerhalb der Pupille und somit Reflexionen innerhalb des Auges. Sie dient zudem der Versorgung des Auges mit Nährstoffen. Im vorderen Augenabschnitt geht die Aderhaut in den Ziliarkörper, den Befestigungsapparat der Augenlinse, und in die Iris über, sodass auch Iris- und Ziliarkörpermelanome zu den Aderhautmelanomen gezählt werden. Eine korrektere Bezeichnung für ein Aderhautmelanom wäre demnach Uveamelanom.

Das Aderhautmelanom unterscheidet sich in der Tumorbilogie deutlich von den Melanomen der Haut. Es wächst im Allgemeinen langsam und kann eine im Vergleich zu den malignen Melanomen der Haut größere Tiefenausdehnung erreichen, bevor es metastasiert. Im Falle der Metastasierung, die auch erst viele Jahre (bis zu 20 Jahre) nach der Lokaltherapie auftreten kann, ist das am häufigsten betroffene Organ die

Leber. Weitere Organe sind Lunge, Knochen und Nieren. In etwa 30 % der Fälle treten Fernmetastasen auf. Dann ist die Überlebenszeit auf ca. 6-12 Monate deutlich verkürzt, wobei durch die modernen Immuntherapien längere Überlebenszeiten zu erwarten sind. Obwohl es sich beim Aderhautmelanom um die häufigste intraokuläre Tumorerkrankung handelt, ist die Inzidenz zu gering, um Schlüsse zu den Langzeitdaten der Immuntherapien treffen zu können.

Prognostisch ungünstige Risikofaktoren sind größere Tumoren, ein schnelleres Wachstum, Lokalisation vor dem Äquator sowie histopathologische und zytogenetische Befunde wie Nekrosen, hohe Mitoseraten, epitheloider Zelltyp, niedrige intratumorale Lymphozytendichte, Monosomie 3, Abnormalitäten der Chromosomen 6 und 8 (z.B. Expression von c-myc als Protoonkogen).

Zytogenetisch gibt es spezifische für das uveale Melanom typische proliferationsfördernde Mutationen (im GNAQ-Gen und im GNA11-Gen/ jeweils Untereinheiten von G-Proteinen).

1.3 Einteilung

Bei den Uveamelanomen gibt es allein für die posterior, also hinter dem Äquator, gelegenen Tumoren 11 verschiedene Klassifikationen [2], um entweder Therapieentscheidungen zu erleichtern oder eine bessere Prognoseabschätzung zu erlauben.

Die erste Einteilung in kleine, mittelgroße und große Tumoren aus den 1950er Jahren, die zugleich die einfachste Variante mit lediglich einem Messwert, nämlich dem LBD (largest basal diameter), darstellt, wurde bei einer vergleichenden Studie als die mit dem höchsten prädiktiven Wert für die Metastasierungswahrscheinlichkeit herausgestellt [2]. Zudem ist sie in der Anwendung am leichtesten zu handhaben. In der LBD-Klassifikation wurden die Grenzen für die Unterscheidung zwischen kleinen und mittelgroßen Tumoren bei 10 mm und zwischen mittleren und großen Tumoren bei 15 mm gesetzt.

Andere Klassifikationen haben leicht abweichende Grenzen und berücksichtigen zusätzlich die Tumordicke bzw. -höhe oder multiplizieren sogar diese Faktoren.

In die TNM - Klassifikation gehen sowohl der Basisdurchmesser als auch die Tumordicke ein. In der o.g. vergleichenden Studie für die posterior gelegenen Uveamelanome gelangte sie an die zweite Stelle für eine Prognoseabschätzung. Es wurden seit der 7. Auflage Verfeinerungen vorgenommen, die die Beteiligung des Ziliarkörpers oder die Ausbreitung auf extraokuläres Gewebe bis 5 mm in allen T-Kategorien berücksichtigen.

Bei der Behandlung des Aderhautmelanoms spielt die TNM-Klassifikation jedoch nur eine untergeordnete Rolle, da bisher keine stadiengerechten Leitlinien entwickelt wurden. Das Melanom der Iris hat eine eigene Einteilung, wenn sich mehr als die Hälfte des Tumors in der Iris befindet.

Tabelle 1: Bestimmung der basalen T-Kategorie durch Kombination aus Tumordicke und Tumorbasisdurchmesser in mm (TNM-Klassifikation 8. Auflage)

Dicke (mm)	Größter basaler Durchmesser (mm)						
	≤ 3,0	3,1–6,0	6,1–9,0	9,1-12,0	12,1-15,0	15,1 – 18	> 18
< 3,0	1	1	1	1	2	2	4
3,1 – 6,0	1	1	1	2	2	3	4
6,1 – 9,0	2	2	2	2	3	3	4
9,1 – 12,0			3	3	3	3	4
12,1 – 15,0				3	3	4	4
< 15					4	4	4

T1 Tumor der Kategorie 1

T1a Ohne Beteiligung des Ziliarkörpers und ohne extraokuläre Ausbreitung

T1b Mit Beteiligung des Ziliarkörpers

T1c Ohne Beteiligung des Ziliarkörpers, aber mit extraokulärer Ausbreitung von 5 mm oder weniger

T1d Mit Beteiligung des Ziliarkörpers und mit extraokulärer Ausbreitung von 5 mm oder weniger

T2 Tumor der Kategorie 2

T2a Ohne Beteiligung des Ziliarkörpers und ohne extraokuläre Ausbreitung

T2b Mit Beteiligung des Ziliarkörpers 18 mm Basisdurchmesser bei Höhe bis 2,9 mm

T2c Ohne Beteiligung des Ziliarkörpers, aber mit extraokulärer Ausbreitung von 5 mm oder weniger

T2d Mit Beteiligung des Ziliarkörpers und mit extraokulärer Ausbreitung von 5 mm oder weniger

T3 Tumor der Kategorie 3

T3a Ohne Beteiligung des Ziliarkörpers und ohne extraokuläre Ausbreitung

T3b Mit Beteiligung des Ziliarkörpers 18 mm Basisdurchmesser bei Höhe bis 2,9 mm

T3c Ohne Beteiligung des Ziliarkörpers, aber mit extraokulärer Ausbreitung von 5 mm oder weniger

T3d Mit Beteiligung des Ziliarkörpers und mit extraokulärer Ausbreitung von 5 mm oder weniger

T4 Tumor der Kategorie 4

T4a Ohne Beteiligung des Ziliarkörpers und ohne extraokuläre Ausbreitung

T4b Mit Beteiligung des Ziliarkörpers

T4c Ohne Beteiligung des Ziliarkörpers, aber mit extraokulärer Ausbreitung von 5 mm oder weniger

T4d Mit Beteiligung des Ziliarkörpers und mit extraokulärer Ausbreitung von 5 mm oder weniger

T4e Mit Beteiligung des Ziliarkörpers und mit extraokulärer Ausbreitung größer als 5 mm

Stadium I	T1a	N0 M0
Stadium IIA	T1b-d, T2a	N0 M0
Stadium IIB	T2b, T3a	N0 M0
Stadium IIIA	T2c-d, T3b-c, T4a	N0 M0
Stadium IIIB	T3d, T4b-c	N0 M0
Stadium IIIC	T4d-e	N0 M0
Stadium IV	jedes T	N1 M0 oder jedes N und M1

Höher als N1 klassifizierte Lymphknotenstationen werden nicht angegeben, da von der Uvea ausgehende Tumoren keine eigenen Lymphabflusswege besitzen, sondern erst bei Ausbreitung in das Gewebe der Orbita Anschluss an die Lymphabflusswege von Kopf und Hals finden.

Ein Grading von Uveamelanomen ist auch in der 8. Auflage der TNM Klassifikation nicht vorgesehen.

Als neu und vielversprechend wird dort jedoch eine zusätzliche Risikoabschätzung mittels PET/CT angeführt.

International noch immer gebräuchlich ist die Einteilung nach COMS (der Collaborative Ocular Melanoma Study Group), die die Ergebnisse zwischen Enukleation und Brachytherapie mit I-125 Applikatoren in den Jahren 1986 bis 1998 (Rekrutierungsphase) verglich. Die Multicenterstudie mit 1663 Patienten erforderte eine Vereinheitlichung der Größendefinitionen. Im Ergebnis stellte sie für die

Enukleation keinen Vorteil fest und setzte somit internationale Maßstäbe [3]. Weitere Auswertungen folgten.

Die COMS unterteilte die Tumoren nach Tumorrhöhe und der basalen Ausdehnung in 3 Kategorien, um die Patienten in die verschiedenen Therapiearme einordnen zu können. Dabei spielten auch strahlentherapeutische Gesichtspunkte wie Eindringtiefe und Reichweite der Strahlung eine Rolle. 1990 wurden die Grenzen hinsichtlich der Tumorrhöhe leicht modifiziert.

Die modifizierte COMS-Klassifikation unterschied in

- Kleine Melanome: Tumorrhöhe >1 bis $\leq 2,5$ mm und Tumorbasis (größter Durchmesser) > 5 bis ≤ 16 mm

- Mittelgroße Melanome: Tumorrhöhe ≤ 2 mm und Tumorbasis > 16 mm oder Tumorrhöhe $> 2,5$ bis ≤ 10 mm und Tumorbasis < 16 mm

- Große Melanome: Tumorrhöhe > 2 mm und Tumorbasis > 16 mm oder Tumorrhöhe > 10 mm und Tumorbasis ≤ 16 mm

1.4 Diagnose

Die ophthalmologische Untersuchung umfasst im Wesentlichen die Spaltlampenuntersuchung, die indirekte Ophthalmoskopie in Mydriasis und den Ultraschall des Auges.

Die Diagnose eines Aderhautmelanoms ist nicht immer einfach zu stellen, da es zum einen langsam wächst, was auch Nävi tun können, und zum anderen nicht immer sofort entdeckt wird, wenn es im Ziliarkörper hinter der Iris lokalisiert ist oder es sich sehr selten als amelanotischer Tumor diffus ausbreitet und lediglich ein intraokulärer Reizzustand besteht. Für den Fall der Transformation aus einem bekannten Nävus oder einen erstmalig gesehenen melanozytären Tumor unklarer Dignität gibt es einige Kriterien, die zur Beurteilung herangezogen werden, von einer amerikanischen Arbeitsgruppe [4] TFSOM genannt (Eselsbrücke: To Find Small Okular Melanomas): Thickness, Subretinal Fluid, Symptoms, Orange pigment, Margin relative to the optic disc und wurde später um einige weitere Faktoren wie Echoarmut, fehlende Halo, fehlende Drusen und looping vessels ergänzt. Für die Beurteilung von Lipofuszin und

looping vessels, einer eigenen Tumorblutversorgung, in Abgrenzung z.B. zu einem Choroideahämangiom fertigt man Angiografien mit Fluoreszin oder Indozyanin an.

Suspekt nach TFSOM sind somit melanozytäre Tumoren mit einer Tumorprominenz > 2 mm, einem subretinalem Ödem, subjektiven Symptomen, Lipofuszinpigment und Abstand zur Papille < 3 mm.

Im Falle des Fehlens von o.g. Hochrisikofaktoren erscheint eine regelmäßige Beobachtung bei kleinen Befunden und jüngeren Patienten vertretbar. Um ein mögliches Wachstum oder o.g. Risikofaktoren dokumentieren zu können, ist in jedem Fall eine Fundusfotografie, ein Ultraschall mit Messen der Ausdehnung des Befundes und Beurteilung des Schallmusters, idealerweise auch eine OCT/ Optische Kohärenz Tomografie als genaues Instrument zur Messung des Bulbusreliefs mittels Laser anzufertigen.

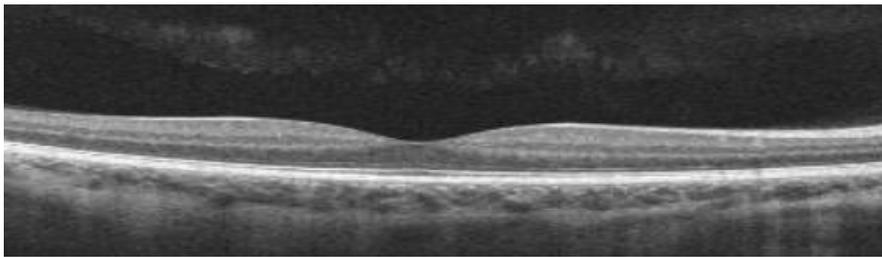


Abbildung 1: Normalbefund der Fovea in der OCT (Optische Kohärenztomografie)
Augenarzt Tempelhof, online-Zugriff am 27.06.2020

Die subjektiven Beschwerden richten sich nach der Tumorage wie z.B. der Nähe zur Fovea und dem Ausmaß einer begleitenden exsudativen Netzhautablösung in Form von verschwommenem Sehen, veränderter Farbwahrnehmung, Photopsien, Mouches volantes, Metamorphopsien oder Schatten im Gesichtsfeld. Bei peripher gelegenen Tumoren kann die Tumorgöße erheblich sein bevor Symptome auftreten.

In fast der Hälfte der Fälle treten jedoch keine subjektiven Beschwerden auf und der Tumor ist ein Zufallsbefund.

Leider wird nur selten eine Tumorbiopsie wegen befürchteter Komplikationen durchgeführt, sodass aggressivere Formen, die früh behandelt werden sollten, im

Beobachtungsintervall möglicherweise progredient werden und metastasieren können.

Nach der Diagnose des lokalen Tumorgeschehens sollte bei der Umfelddiagnostik als Mindestanforderung eine Leberultraschalluntersuchung erfolgen, da die Metastasierung meist hepato-gen erfolgt.

1.5 Therapieoptionen

Im Wesentlichen gibt es 2 verschiedene Möglichkeiten zur Therapie der Aderhautmelanome, die abhängig von der Tumorgröße und -lage eingesetzt werden können. Hinzu kommen 2 ergänzende Verfahren, die der Möglichkeit einer neoadjuvanten Tumorverkleinerung, aber auch der Reduktion von Nebenwirkungen oder der Nachbehandlung dienen.

1.5.1 Chirurgie

Die Therapie bestand historisch bis in die späten 70er Jahre einzig in der Enukleation. Heute ist sie nur noch indiziert, wenn der Tumor in den Sehnerv eingewachsen ist, bei großen Tumoren mit Visusverlust, einer Amotio retinae ohne Aussicht auf Restitution oder als Salvage - Eingriff nach erfolglosem bulbuserhaltenden Vorgehen.

Die Exenteratio orbitae wird nur erforderlich, wenn eine ausgedehnte extrabulbäre Tumorausbreitung nachgewiesen ist. Alternativ kann eingeschränkt radikal operiert werden, wenn danach die Tumorreste nachbestrahlt werden.

Durch Verfeinerung der chirurgischen Techniken wurde bei großen Tumoren und hochselektionierten Fällen (Ausdehnung nicht größer als 3 Stunden im Fundusschema, von der Papille gut abgrenzbar) eine bulbuserhaltende Therapie, mittels Endo- oder Exoresektion möglich.

Bei weniger ausgedehnten Tumoren gibt es heute u.g. weitere moderne Therapiemodalitäten, die insbesondere den Erhalt des Auges und möglichst auch der Sehkraft ermöglichen.

1.5.2 Radiotherapie

In der Radiotherapie gab es seit den 1930er Jahren erste Versuche einer Lokalbehandlung mit Radon-Seeds, kleinen radioaktiven Quellen im Millimeterbereich (Samengröße). Es folgten Entwicklungen mit anderen Radionukliden und Applikationsformen der Brachytherapie, die weniger schwere radiogene Spätfolgen hervorriefen und somit eine breitere Verwendung fanden. Hierzu gehörten die in Deutschland entwickelten Ruthenium-106 Augenkalotten, später auch in anderen Ländern Applikatoren mit Iod-125, Strontium-90 und Palladium-103.

Traditionell wird in Amerika mit dort entwickelten Iod-125 (I-125) Plaques behandelt, während in Europa vorzugsweise mit Ruthenium-106 (Ru-106) Applikatoren, entwickelt 1966 von den Deutschen Lommatzsch und Vollmar, bestrahlt wird.

In der Gegenwart sind laut der letzten Empfehlungen der ABS (American Brachytherapy Society) von 2014, der amerikanischen Gesellschaft für Brachytherapie, mit Ausnahme der T4e Tumoren und schmerzhafter blinder Augen sowie Augen ohne Lichtwahrnehmung, alle Tumorgrößen und Lokalisationen mit Brachytherapie behandelbar, wenn der Patient über den anzunehmenden Visus nach Therapie, den Augenerhalt und die voraussichtliche Lokalkontrolle beraten wurde. Eine histopathologische Sicherung der Diagnose wird im Gegensatz zur Forderung der UICC für nicht zwingend erforderlich gehalten [5].

Die modernste Form der Strahlenanwendung, alternativ bei größeren und mittelgroßen, nahe der Fovea und der Papille gelegenen Tumoren, ist die Protonentherapie. Bei der Protonentherapie handelt es sich um eine technisch und organisatorisch sehr aufwändige sowie teure Form der Teletherapie, die weltweit an nur 91 Standorten, in Europa an 33, in Deutschland in nur 6 Zentren verfügbar ist [6], für okuläre Therapien sogar nur in Essen und Berlin (Stand Februar 2021). Es werden dabei spezielle Teilchenbeschleuniger benötigt, welche anders als die konventionellen Elektronen-Linearbeschleuniger, die mit elektromagnetischen Wellen resp. Teilchen, den Photonen, oder mit Elektronen arbeiten, positiv geladene Wasserstoffkerne mit einer Energie von 70 MeV erzeugen.

Generell basiert die Strahlenwirkung auf der Wechselwirkung von ionisierender Strahlung mit dem Gewebe. Durch die Radiotherapie werden in den Zellen durch Einzel- und insbesondere Doppelstrangbrüche teils irreversible DNA - Schäden verursacht und des Weiteren das Zellmilieu geschädigt, sodass spätestens nach einigen Teilungen die Tochterzellen nicht mehr überlebensfähig sind. Am empfindlichsten reagieren sich teilende Zellen, sodass Tumorzellen mit hoher Teilungsrate gut therapierbar sind (z.B. Lymphome). Gesundes, den Tumor unmittelbar umgebendes und mitbestrahltes Gewebe, insbesondere solches mit hoher Zellerneuerungsgeschwindigkeit wie z. B. Schleimhautepithel wird ebenfalls geschädigt.

Die Strahlenbiologie des Auges kann nicht als einheitliches Ganzes betrachtet werden, da sich dieses Organ aus unterschiedlich empfindlichen Gewebsarten zusammensetzt. So ist die Strahlensensibilität der Linse am höchsten, gefolgt von der Tränendrüse, dann den Kapillaren resp. Gefäßendothelien, die die deutlich vaskularisierte Aderhaut, die Bindehaut und die Netzhaut durchziehen sowie den Sehnerv begleiten, gefolgt vom Sehnerv selbst und der relativ wenig sensiblen Sklera. So erklären sich radiogene Nebenwirkungen nicht nur aus der betroffenen Augenstruktur an sich, sondern auch durch sekundäre Effekte wie beispielsweise Kapillarschäden und mit ihnen einhergehende Veränderungen wie erhöhte Durchlässigkeit, Fibrosierungen, Neovaskularisationen. Die Strahlentherapie hat empirisch Toleranzdosen für die Gewebe ermittelt und berücksichtigt diese bei einer Therapieplanung [7].

In der Radiotherapie werden generell mehrere Zielvolumina definiert, die der Reproduzierbarkeit der entstandenen Bestrahlungsfelder dienen und essentieller Bestandteil der Bestrahlungsplanung sind. So ist das sogenannte GTV= Gross Tumor Volume als sichtbarer Tumor in der Bildgebung definiert und wird Schicht für Schicht z.B. in einem CT-Datensatz vom Strahlentherapeuten eingezeichnet.

Das CTV= Clinical Target Volume umschließt das GTV mit einem Sicherheitsabstand in alle Richtungen, um eine nicht sichtbare Ausbreitung des Tumors in den Randbereichen zu berücksichtigen. Die dabei gewählten Abstände können je nach empirisch ermittelten Daten zwischen 0 und 5 mm je nach Tumorart und räumlicher

Nähe von Hochrisikoorganen (beispielsweise Rückenmark) variieren. Um das CTV wird das PTV= Planning Target Volume definiert, welches Patienten- oder Organbewegungen, technische sowie personell bedingte Einstellungsungenauigkeiten und auch die gewählte Bestrahlungstechnik berücksichtigt. Das PTV ist meist zwischen 2 bis 5 mm größer als das CTV.

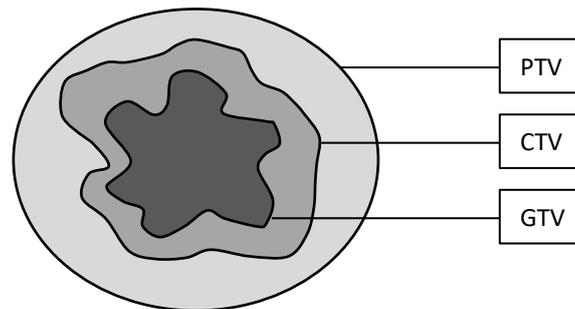


Abbildung 2: Zielvolumina: GTV (Gross Tumor Volume), CTV Clinical Tumor Volume) und PTV (Planned Tumor Volume)

1.5.2.1 Teletherapie

Bei einer über größere Distanzen applizierten Strahlung mit einem Abstand der Bestrahlungsquelle von 10 cm bis typischerweise 1m zum Zielgebiet spricht man von der Teletherapie.

Bestrahlung mit Photonen

Am häufigsten wird in der Teletherapie hochenergetische, in einem Elektronen-Linearbeschleuniger erzeugte Röntgenstrahlung eingesetzt. Dabei ist außer dem vor dem Tumor gelegenen Gewebe auch hinter und teilweise neben dem Tumor befindliches gesundes Parenchym immer einer nicht unerheblichen Dosis ausgesetzt. Aus diesem Grund spielt die Photonentherapie bei Tumoren in enger Beziehung zu strahlenempfindlichen und kleinen Strukturen wie zu Makula und Papille im Auge eine eher geringe Rolle. Lediglich die als Radiochirurgie bezeichnete Bestrahlung in meist wenigen Fraktionen und mit höheren Einzeldosen kommt gelegentlich zur Anwendung [8].

Bestrahlung mit Protonen

Im Gegensatz zu Photonen hat die korpuskuläre Strahlung mit Protonen einen sehr steilen Dosisabfall. Die Energie wird entlang des einfallenden Strahls nicht linear an das Gewebe abgegeben, sondern erreicht erst kurz vor dem Ende der Laufstrecke ein Maximum, den sogenannten bragg peak. Anschließend erfolgt der erwähnte steile Dosisabfall. Um einen Tumor in seiner ganzen Ausdehnung mit einer ausreichenden Dosis bestrahlen zu können, wird die Eintrittsenergie so moduliert, dass durch vielfache bragg peaks, genannt SOBP= Spread out Bragg Peak, eine homogene Dosisverteilung im Zielvolumen erreicht wird, vergleichsweise besser als mit Photonen.

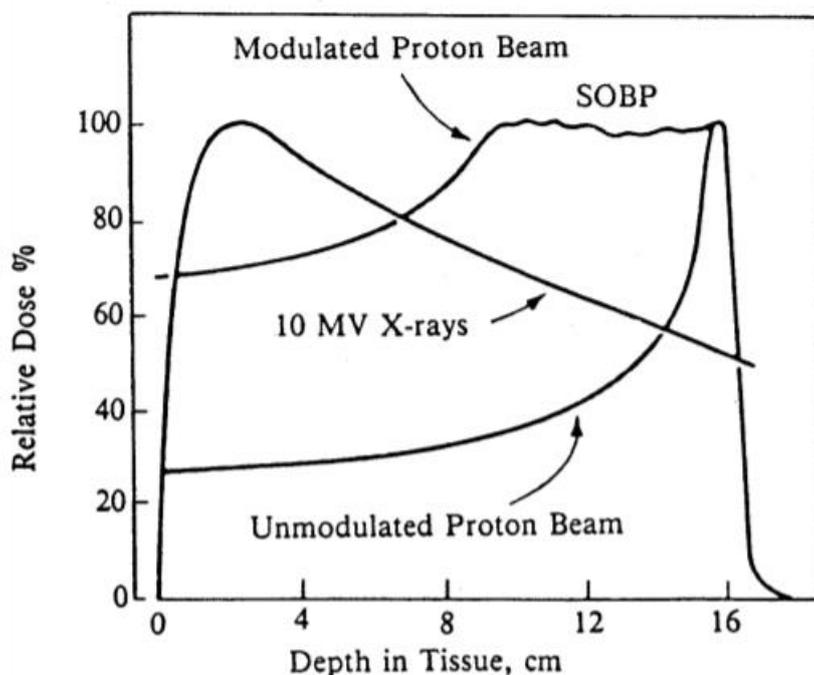


Abbildung 3: Biologische Wirksamkeit von Protonenstrahlung im Vergleich zu Photonenstrahlung in der klinischen Anwendung, Juni 2011, Gutachten von Prof. Debus

Mit Protonen ist im Wesentlichen nur das von den Teilchen durchstrahlte Gewebe bis zum Zielvolumen einem gewissen Dosisanteil ausgesetzt, dahinter und daneben wird das Gewebe im Gegensatz zur Photonenstrahlung sehr gut geschont. Dies ist eine ideale Voraussetzung für die Verwendung zur Therapie von Tumoren, die sehr nah an strahlenempfindlichen Organen liegen.

Eine große Schwierigkeit besteht jedoch in der beschränkten Verfügbarkeit, der aufwendigen Vorbereitung und den mit beiden Faktoren verbundenen Kosten.

Für eine exakte Bestrahlungsplanung werden zunächst Tantal- Plättchen durch einen Augenarzt auf der Sklera aufgenäht und die Abstände zwischen ihnen, zur Tumorbasis und zum Limbus der Kornea exakt ausgemessen. Sie verbleiben dort auch nach der Therapie.

Diese Tantal-Markierungen sind röntgendicht und ermöglichen die genaue Lagekontrolle für eine präzise und reproduzierbare Bestrahlung an 4 aufeinander folgenden Tagen. Außer den Clips muss eine individuelle Patientenkopfmaske aus thermoplastischem Material, kombiniert mit einem Kieferabdruck/Beißblock, angefertigt werden. Die 3D-Bestrahlungsplanung erfolgt computersimuliert unter Festlegung der Blickrichtung des Auges, um die sensiblen Strukturen zu schonen. Die Augenlider werden kurz vor der ambulanten Behandlung, die in sitzender Position erfolgt und selbst nur etwa 1 Minute dauert, mit Lidhaltern aus dem Strahlengang gebracht. Der Patient sieht auf eine Leuchtdiode, um die Blickrichtung beizubehalten. Dies wird anhand einer Kamera kontrolliert. Die Kontrolle der Position der Tantal-Clips wird über ein Röntgensystem, welches am beweglichen Patientenstuhl angebracht ist, realisiert. Der Protonenstrahl tritt in horizontaler Richtung aus einem nicht drehbaren Strahlenausgang aus.

Wegen des großen Aufwandes beschränkt sich die Anwendung auf meist größere oder sehr nah an der Papille gelegene Tumoren, die technisch nicht mit der Kontakttherapie ohne größere Verluste an Lokalkontrolle oder des Visus erreichbar sind.

Aufgrund der Durchstrahlung der vorderen Augenabschnitte durch die Protonen kann es hier zu Nebenwirkungen kommen. Es wird meist ein Sicherheitsabstand von 2,5 mm um das Tumolvolumen gewählt, um eine nicht sichtbare Tumorausbreitung und Einstellungsunsicherheiten oder Augenbewegungen zu berücksichtigen (CTV). Es ist eine individuelle Kollimation, Eingrenzung des Strahlenfeldes, mithilfe beweglicher Bleilamellen möglich.

Eine übliche Gesamtdosis sind 60 Gy aufgeteilt in 4 Fraktionen zu je 15 Gy. Es wird eine Energie von ca. 70 MeV ($1 \text{ MeV} = 1,6 \times 10^{-13} \text{ Joule}$; eV= Zunahme der kinetischen Energie eines Elektrons, wenn dieses 1 Volt Beschleunigungsspannung ausgesetzt wird) für die Bestrahlung der relativ oberflächlich gelegenen Tumoren benötigt.

1.5.2.2 Brachytherapie

Bei einer Behandlung mit Strahlen über kurze Distanz spricht man von der Brachytherapie, bei der die Strahlung von umschlossenen Radionukliden erzeugt und mit speziellen Applikatoren direkt an oder in den Tumor eingebracht wird. Dies hat den entscheidenden Vorteil, dass gesundes Gewebe oder Risikoorgane geschont werden und das zu behandelnde Volumen ohne Unsicherheiten von Organbewegungen eine ausreichende Dosis in meist sehr viel kürzerer Gesamtbehandlungszeit als der einer fraktionierten Teletherapie erhält.

Die einzelnen Radionuklide in der Brachytherapie unterscheiden sich in ihrer Energie, Dosisleistung und Handhabung teilweise erheblich.

Die verwendeten unterschiedlichen Isotope sind entweder reine Betastrahler, bei denen während des Zerfalls Elektronen emittiert werden wie beispielsweise Ru-106 und Sr-90 oder kombinierte Beta-/ Gammastrahler wie z.B. I-125 und Ir-192, bei welchen die Betakomponente durch Kapselung der Quelle zum größten Teil in der Kapselung absorbiert wird und die durchdringende Gammastrahlung für die therapeutische Anwendung genutzt wird [9].

Die physikalischen Kriterien für die Auswahl sind also Art und Energie der Strahlung, die Halbwertszeit, die massenspezifische Aktivität des Strahlermaterials und die dadurch bedingte Größe der Strahlungsquelle [10]. Die Verwendungsdauer und somit Häufigkeit der Quellenwechsel, dosimetrische Basisberechnungen und in der Folge Wirtschaftlichkeit hängen von der Halbwertszeit des verwendeten Nuklids ab.

Baulicher Strahlenschutz ist teilweise, wie in der Teletherapie auch, in der Brachytherapie notwendig, insbesondere bei energiereicher Photonen-Strahlung (z.B. von Ir-192), die in den weit verbreiteten Afterloadinggeräten verwendet wird. Hierbei befindet sich der Quellentresor mit dem Strahler in einem abgeschirmten Applikationsraum und das Afterloadinggerät wird von einem Bedienraum aus ferngesteuert. Beim Umgang mit Ru-106 können sich die Elektronen, obgleich sie bei Ru-106 eine maximale Energie von 3,5 MeV besitzen, zwar in Luft einige Meter weit ausbreiten, in Gewebe jedoch wesentlich weniger, nur einige Millimeter bis etwas über einen Zentimeter, aber sogar schon mit Kunststoffen, effektiver noch mit dünnschichtigen Metallen, absorbiert werden. Da der Ru-106 Strahler auf der

Außenseite mit einer 0,7 mm dicken Silberschicht abgeschirmt ist, ist die Applikation auch in einem normalen nicht abgeschirmten OP-Raum möglich.

Im Falle okulärer Tumoren setzt man sogenannte Augenkalotten oder -plaques zur Kontakttherapie ein. Diese schalenförmigen Applikatoren enthalten also entweder selbst eine Schicht mit Radionukliden wie z.B. mit Ru-106, die in ein strahlenabschirmendes Material wie z.B. Silber eingebettet ist, oder sind hohl und können mit sogenannten Seeds aus einem Nuklid wie z.B. I-125 befüllt werden. Es wurden auch Kombinationsapplikatoren aus beiden eben genannten Typen entwickelt. Seltener werden Strontium-90 und Palladium-103 Plaques eingesetzt.

Durch die Wahl des Nuklids mit seinen spezifischen Strahleneigenschaften wird auch der Einsatz in Bezug auf die Tumorgöße und die Lage zu kritischen Strukturen im Auge limitiert. Meist ist die Anwendung bestimmter Applikortypen in den einzelnen Kliniken historisch entstanden oder direkt an Ort und Stelle entwickelt worden und es steht nur eine Methode mit ihren speziellen Anforderungen an die Dosisberechnung und auch an den Strahlenschutz zur Verfügung.

Im Folgenden werden die physikalischen Eigenschaften nur der zwei am häufigsten eingesetzten Nuklide in den Plaques erklärt.

Ruthenium-106 ist ein radioaktives Isotop mit 44 Protonen und 62 Neutronen im Atomkern. Mit einer Halbwertszeit von 368 Tagen entsteht beim Beta- Minus- Zerfall zunächst Rhodium-106. Dabei wird in den Atomkernen ein Neutron in ein Proton umgewandelt und gleichzeitig ein Elektron mit einer vergleichsweise niedrigen Energie von 39,4 keV und ein Antineutrino ausgesendet. Das Antineutrino spielt für die Therapie keine weitere Rolle. Rhodium-106 zerfällt auf die gleiche Art und Weise mit einer Halbwertszeit von 30 Sekunden in das stabile Palladium-106 mit 46 Protonen und 60 Neutronen, aber mit einer erheblich größeren maximalen Energieemission von 3,5 MeV, im Mittel jedoch nur 1,5 MeV. Die Elektronen dieser Energie haben eine ausreichende Eindringtiefe in das Gewebe, um therapeutisch genutzt werden zu können. Im Gewebe beträgt die praktische Reichweite der Elektronen in Zentimetern ca. 1/3 ihrer Energie in MeV, somit in diesem Fall bei max. 3,5 MeV 1,17 cm, im Mittel nur noch 0,5 mm. Die Dosisleistung beträgt anfänglich an der konkaven Seite der

Kalotte bis zu 12 Gy/h bei max. 50 MBq und wird als MDR, medium dose rate, bezeichnet. Durch den radioaktiven Zerfall nimmt die Dosisleistung im Zeitverlauf ab und fällt mit einer durchschnittlichen Dosisleistung von 6 Gy/h (zum Kalibrierzeitpunkt) nach 580 Tagen in einen als LDR, low dose rate, bezeichneten Bereich von unter 2 Gy/h.

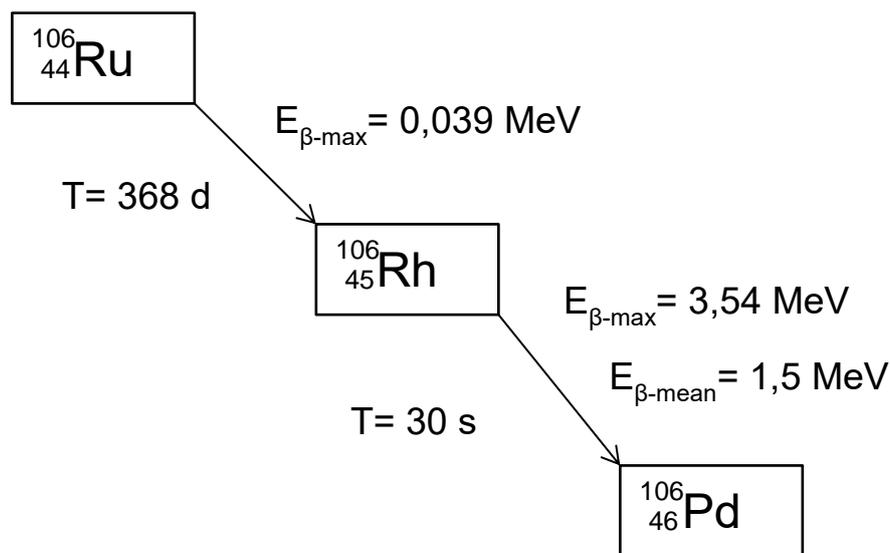


Abbildung 4: Zerfallsschema Ru-106

I-125 hat eine Halbwertszeit von 59 Tagen und wandelt sich unter Elektroneneinfang, einer Form des Betazerfalls, auch EC (electron capture) genannt, in Tellur-125 um. Hierbei wird vom Kern, der 72 Neutronen und 53 Protonen enthält, ein Elektron aus der K- Schale der Elektronenhülle eingefangen und es wird ein Proton in ein Neutron umgewandelt. Es entsteht ein angeregter Kern, der unter Aussendung von Photonen mit 35,5 kV in einen stabilen Zustand übergeht. Die frei gewordene Schale wird durch nachrückende Elektronen aus der nächsten Schale wiederbesetzt. Dabei wird Energie frei, die ausreichend ist, dass Elektronen der äußeren Schale das Atom verlassen oder es werden nochmals Photonen frei.

Photonen mit dieser Energie werden als niederenergetische oder weiche Strahlung bezeichnet und können leicht abgeschirmt werden.

Die Dosisrate liegt mit $< 2\text{Gy/h}$ im LDR- (low dose rate) Bereich.

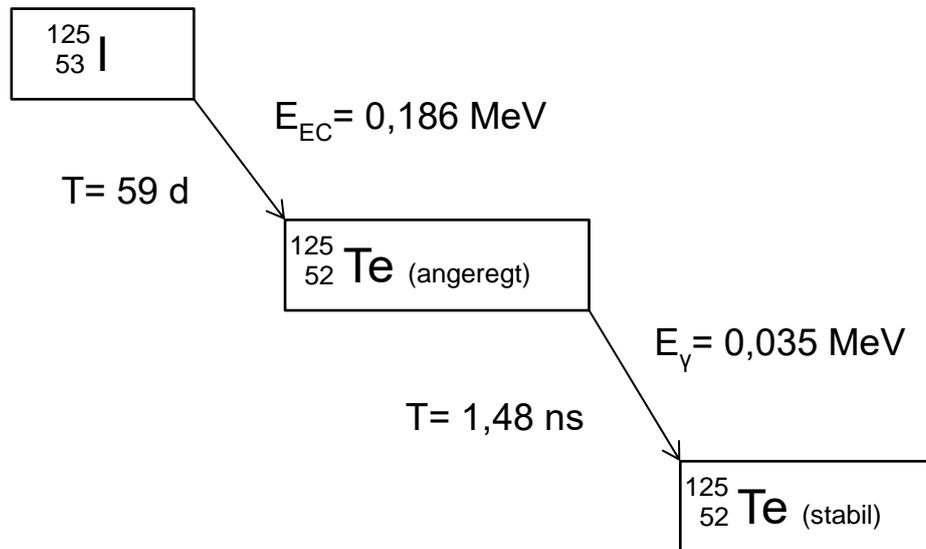


Abbildung 5: Zerfallsschema I-125

1.5.2.3 Aufbau Ru-106 Applikator

Die Ru-106 Augenapplikatoren sind umschlossene, radioaktive Strahler, die Ruthenium-106 im Gleichgewicht mit dem Tochternuklid Rhodium-106 enthalten. Das auf einer Silberfolie (0,2 mm) aufgetragene radioaktive Ru-106 / Rh-106 ist von Silber dicht umschlossen. Zur Behandlung wird der Ru-106 Augenapplikator mit seiner konkaven Seite (Strahlenfenster mit 0,1 mm Silberschicht) in Kontakt mit der Augenoberfläche gebracht. Die konvexe Seite des Grundkörpers absorbiert 95% der Betastrahlung (0,7 mm Silber). Die Gesamtdicke beträgt also nur 1 mm, der sphärische Radius je nach Modell 12 bzw. 14 mm. Sie sind in 12 verschiedenen Ausführungen mit Durchmessern von 11,6 - 25,4 mm lieferbar; 6 von ihnen mit konkaver Aussparung (wie in der Mitte der Abbildung 3 erkennbar). An ihnen sind 2-3 Ösen zum Aufnähen auf die Sklera angebracht (Eckert & Ziegler, BEBIG GmbH, Berlin).



Abbildung 6: Ru-106 Applikatoren, Datenblatt der Firma BEBIG

1.5.2.4 Dosimetrie bei der Verwendung von Ru-106 Applikatoren

Der Dosisgradient, von der konkaven Seite der Kalotte ausgehend bis zur Tumorspitze, ist sehr steil, sodass die höchste Dosis an der Sklera appliziert wird und zum Tumorapex hin steil abfällt. Aus diesem Grund wird die Dosis auf den Tumorapex verschrieben. Üblich ist dabei eine Dosis um die 100 - 150 Gy (Verschreibungsdosis in Kiel: 150 Gy), damit kein Rezidiv von den Zellen der Tumorspitze ausgehen kann. Hierbei werden bei einer Tumorphöhe von 2-5 mm an der Sklera Dosen von 200 - 1500 Gy erreicht, die von ihr normalerweise toleriert werden können [5]. Die Bestrahlung von Tumoren > 5 mm ist von Herstellerseite nicht vorgesehen.

Beim Kauf eines Ru-106 Applikators gibt der Hersteller für die konkave Seite in 2 mm axialem Abstand in Wasser (als dem Auge ähnliches Medium) eine Referenzdosisleistung zwischen 4,3 bis 7,7 Gy/h bezogen auf das Versanddatum an. Wegen des typischen steilen Dosisabfalls beträgt die Dosisleistung zu diesem Zeitpunkt in 3 mm Gewebstiefe nur noch 3 - 5,4 Gy/h und in 5 mm Tiefe nur noch 1,5 - 2,4 Gy/h. Prozentual ausgedrückt fällt die Dosis in 1 mm Gewebstiefe auf nur noch 75 %, bei 3 mm Tiefe auf 43 % und bei 6 mm auf 10% ab.

Anhand einer für die Form und Größe der gewählten Kalotte mit Elektronenstrahlung dieser Energie charakteristischen relativen Tiefendosisleistungskurve und der sonografisch bestimmten Tumorprominenz mit 1 mm Addition für die Tiefe der Sklera lässt sich die Liegezeit für die Zieldosis an der Tumorspitze errechnen.

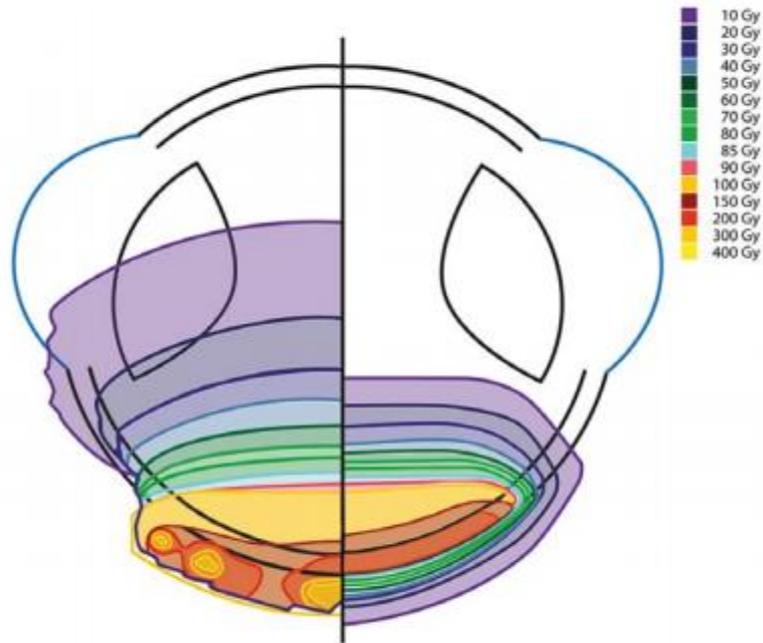


Abbildung 7: Broschüre BEBIG 01/2020 - Darstellung der Unterschiede der Dosisverteilungen eines mit I-125 beladenen Applikators (links) mit einem Ru-106 enthaltenden Applikator (rechts) bei gleicher Apex-Zieldosis von 85 Gy an einem Augenmodell

Dabei muss auch die abnehmende Dosisleistung durch den radioaktiven Zerfall berücksichtigt werden. In Kiel wird die Liegezeit anhand des Strahlerzertifikates und eines selbst entwickelten Excelprogramms, welchem u.g. Zerfallsgesetz zugrunde liegt, berechnet. Der radioaktive Zerfall wird durch eine abfallende Exponentialfunktion

beschrieben, deren Verlauf von der Ausgangsaktivität (A_0) und der nuklidspezifischen Zerfallskonstante Lambda (λ) bestimmt wird. Sind die Ausgangsaktivität und Lambda bekannt, kann die Aktivität nach einer Zeit (t) durch das Zerfallsgesetz (Abbildung 8) berechnet werden. Für die Berechnung der Liegezeit wird die folgende Gleichung nach der Zeit (t) umgeformt.

$$A(t) = A_0 \cdot e^{-\lambda \cdot t}$$

$A(t)$	– Aktivität zum Zeitpunkt t
A_0	– Aktivität zum Zeitpunkt $t=0$
e	– Basis der natürlichen Exponentialfunktion
λ	– Zerfallskonstante
t	– Zeit

Abbildung 8: Zerfallsgesetz

So kann je nach Tumordicke und aktueller Aktivität des Ru-106 eine Bestrahlungszeit zwischen 1 Tag bis über 1 Woche resultieren.

Die Wahl des passenden Applikatordurchmessers richtet sich nach dem Durchmesser der Tumorbasis (GTV) mit einem umgebenden Sicherheitsaum von 1 mm für eine nicht sichtbare zirkuläre Tumorzellausbreitung (CTV) sowie weitere 1 mm für den nicht aktiven Rand der Kalotte, der ca. 0,7 - 0,8 mm beträgt (PTV). Hier ist der Dosisbeitrag nur noch bei ca. 70% verglichen mit dem Zentrum. Bei einem Tumordurchmesser von 11 mm würde beispielsweise eine Plaque mit 15 mm Durchmesser ausgewählt werden.

Die Addition dieser Sicherheitsäume lässt auch verstehen, dass juxtapapilläre Tumoren des hinteren Augenpols in 1-2 mm Abstand von der Papille möglicherweise im Randbereich unterdosiert werden könnten und andererseits die strahlensensiblen Strukturen nicht geschont würden. In einigen Kliniken werden zum Visuserhalt bei juxtapapillären Tumoren die Plaques dann exzentrisch aufgenäht.

Da an der Sklera bei einem ca. 5 mm hohen Tumor schon 1000 Gy erreicht werden können, wurden zur Vermeidung einer Strahlennekrose, aber auch für eine

ausreichende Tumorspitzendosis üblicherweise nur Tumoren bis etwa 7 mm mit dieser Methode behandelt. Seit 2014 liegen durch die ABS und die guidelines der AAPM erweiterte Empfehlungen auch für die Therapie größerer, juxtapapillärer und subfovealer Tumoren vor, wenn dabei die Patienten über die eingeschränkte Lokalkontrolle und den zu erwartenden Visusverlust aufgeklärt werden. Die Skleradosis spielt aufgrund der relativen Strahlenresistenz resp. guten Therapierbarkeit einer Nekrose eine untergeordnete Rolle. Im europäischen Raum ist dennoch eher die traditionelle Dosierung üblich.

Die Gesamtnutzungszeit der Plaque beträgt typischerweise 12-18 Monate. Danach würde die Liegezeit für die Patienten nicht mehr zumutbar. In unserer Klinik versuchen wir, die Liegezeiten 12 Tage nicht überschreiten zu lassen. Der Hersteller empfiehlt eine maximale Nutzungsdauer von 24 Monaten. Zudem ist die Verwendbarkeit bei BEBIG-Plaques auf maximal 50 Sterilisationsvorgänge begrenzt.

1.5.2.5 Strahlenschutz

Beim Umgang mit umschlossenen Nukliden sind Strahlenschutzbestimmungen (insbesondere das Strahlenschutzgesetz (2017) und die Strahlenschutzverordnung (2018) zum Schutz der Anwender und des Patienten zu beachten, denn die Eindringtiefe der Elektronen bei Ru-106 in Gewebe ist zwar gering, in Luft können sie jedoch eine Reichweite von 12-15 m haben und die Anwesenden im OP- Saal oder Personal bei der Reinigung und Sterilisation exponieren. Der Transport, die Aufbewahrung sowie Sterilisation von Ru-106 Kalotten erfolgen in einem speziellen Stahlbehälter (10 cm hoch, 8 cm Durchmesser) mit einem 2. Behälter aus Aluminium im Inneren. Der Aluminiumbehälter dient der Abschirmung der Betastrahlung, der Stahlbehälter der Abschirmung der Gammastrahlung.



Abbildung 9: Broschüre BEBIG 01/2020 Sterilisations-, Transport- und Aufbewahrungsbehälter (Gewicht ca. 2,8 kg, Höhe 19 cm, Durchmesser 10 cm)

Die Kalotte besitzt eine typische Aktivität von 10-20 MBq mit einer Äquivalentdosisleistung an der konkaven Seite von 8 mSv/h/MBq in 5 cm Abstand vom Zentrum, d.h. 160 mSv/h bei 20 MBq. Es muss darauf geachtet werden, beim Anreichen, Reinigen und Sterilisieren immer die konkave Seite von den anwendenden Personen oder Dritten abgewandt zu halten. Auf der konvexen Seite ist die Dosisleistung mit nur 0,3 mSv/h/MBq wesentlich geringer.

Bei einer Exposition mit der konvexen Seite über 10 min in 5 cm Abstand hat der Operateur mit einer Handdosis von 1 mSv zu rechnen. Zum Vergleich: Die Personendosis durch Strahlung aus natürlichen Quellen beträgt im Jahr ca. 2-3 mSv, der Jahresgrenzwert der Hände für beruflich strahlenexponierte Personen 500 mSv, der Augenlinse 20 mSv [11]. Außerdem ist es wichtig, nur mit Kunststoffpinzetten die Kalotte an den Ösen vorsichtig anzufassen, damit sie nicht verbogen oder die dünne Silberbeschichtung zerkratzt wird. Das Ruthenium könnte hierbei freigesetzt werden und die Umgebung oder den Patienten kontaminieren. Kommt es trotz aller Sorgfalt doch zu einem Verbiegen (auch durch Herunterfallen) oder Zerkratzen der Oberfläche kurz vor der Operation muss die Behandlung abgebrochen werden. Die Kalotte wird auf Undichtigkeit geprüft und gegebenenfalls fachgerecht entsorgt und ersetzt.

Alle anwendenden Personen müssen regelmäßig speziell geschult und nach §63 StrSchV von einem Strahlenschutzbeauftragten strahlenschutzrechtlich unterwiesen werden. Ab bestimmten Grenzwerten muss beruflich strahlenexponiertes Personal behördlich überwacht werden und eine Strahlenplakette für die Ermittlung der

Ganzkörperdosis und ein Fingerringdosimeter für die Ermittlung der Dosis an den Händen tragen.

1.5.2.6 Strahleninduzierte Nebenwirkungen am Auge

Man unterscheidet in der Strahlentherapie zwischen frühen und späten Nebenwirkungen. Als früh werden akute und bis zu 12 Wochen nach Therapie auftretende unerwünschte Effekte und als späte mit einer Latenz von mehr als 3 Monaten bis zu mehreren Jahren auftretende Nebenwirkungen bezeichnet.

Retinopathie/ Makulopathie

Sie ist die am häufigsten auftretende Nebenwirkung einer Bestrahlung des Auges. Es kann wie bei Retinopathien anderer Ursachen (z.B. diabetisch) zur Ausbildung von harten Exsudaten, Cotton wool - Herden, Neovaskularisationen, Ödemen, Mikroaneurysmen, Teleangiektasien, Mikroinfarkten, aber auch Einblutungen kommen. Die ausgeprägteste Form besteht in der exsudativen Netzhautablösung.

Alle genannten Manifestationen führen bei posterior gelegenen Tumoren in Abhängigkeit von der Lage zur Makula zu einem mehr oder weniger starken Visusverlust. Gewöhnlich entwickelt sich die Makulopathie innerhalb von 1-3 Jahren nach Therapie [12].

Die Schwellenwerte liegen sowohl bei der Teletherapie als auch der Brachytherapie bei etwa 45-55 Gy [12,13].

Beim persistierenden oder progredienten Netzhautödem in der Peripherie wird laserkoaguliert. Ein zentrales Makulaödem durch Gefäßexsudationen kann auch mit intravitrealen Corticoid-Injektionen (Triamcinolon) oder einem VEGF-Hemmer behandelt werden (Bevacizumab).

Optikusneuropathie

Die Genese der Optikusneuropathie ist nicht eindeutig geklärt. Der Sehnerv wird vermutlich sekundär durch Schäden der ihn versorgenden Gefäße in Mitleidenschaft

gezogen, die Papille stellt sich dann in der Fundoskopie blass dar. Die Zahl der Endothelzellen verringert sich, es kommt zur perivaskulären Inflammation, Hyalinisierung und Wandfibrose. Die zu ernährenden Gliazellen demyelinisieren, es kommt zur Neurodegeneration. Das Sehen wird undeutlich und dunkler. 5 Jahre nach Beginn können, den Visus betreffend, meist nur noch Finger gezählt werden [7]. Bei einem Drittel der Patienten kommt es innerhalb von 5 Jahren glücklicherweise wieder zu einer spontanen Besserung.

Die Schwellendosis liegt in der Teletherapie bei ca. 50 Gy [7].

Die Optikusneuropathie kann nach 2-3 Jahren bei 10-12% der Patienten auftreten [14]. Dabei ist die Nähe zur Papille der entscheidende Risikofaktor, bei mehr als 4 mm Abstand tritt sie selten auf.

Katarakt

Die radiogene Katarakt zeichnet sich durch einen Transparenzverlust der Linse durch Gewebeabbau und Proteinverklumpung aus. Die geschädigten proliferativen Zellen werden rundlicher und erscheinen blasenartig. Die Linse ist das strahlensensibelste Gewebe im Auge. Die 5 Jahres-Inzidenz liegt bei einer Dosis von ≥ 24 Gy bei 92 % [15].

Die Katarakt kommt eher bei anterioren, also der Linse nahe gelegenen oder größeren Tumoren vor. Therapeutisch ist eine Katarakt-OP durch die Implantation einer Kunstlinse als Routineeingriff unproblematisch.

Skleromalazie

Eine Skleromalazie tritt nur sehr selten auf und dann meist über Ziliarkörpermelanomen, fast nie nach Bestrahlung von Tumoren in den posterioren Lederhautanteilen [14]. Als zugrundeliegender Pathomechanismus werden Ischämie und Entzündung sowie aggravierend die Tumorzellnekrose angesehen [7]. Ein Bulbuserhalt ist durch einen sogenannten Sklera-graft vom gleichen Auge möglich.

Glaukome

Glaukome nach Radiotherapie entstehen durch Verlegung des Kammerwinkels bei Irisneovaskularisationen, der Rubeosis iridis. Das Glaukom ist durch Exkavation, Aufhellung und Atrophie des Sehnervenkopfs bei erhöhter okulärer Hypertension (> 21 mm Hg) gekennzeichnet. Als Ursache werden die Sekretion angiogenetischer, inflammatorischer Faktoren bei der Tumornekrose (größerer Melanome) angesehen. So kann es bei ca. 2-15 % der Fälle zu einem Sekundärglaukom kommen [14,16]. Das therapieassoziierte Glaukom ist nach dem Lokalrezidiv die zweithäufigste Ursache für eine sekundäre Enukleation. Die Behandlung erfolgt aufgrund des Pathomechanismus mit VEGF-Inhibitoren und/oder Triamcinolon, gelegentlich auch mechanisch durch Trabekulektomie (im Kammerwinkel) oder Zyklophotokoagulation (mittels Laser). Die üblichen drucksenkenden Medikamente wirken nicht.

Direkte Irisschäden sind durch Atrophie, reduzierte Gewebstiefe und Zellverlust gekennzeichnet [7].

Daneben gibt es viele andere primäre (meist altersbedingte) Ursachen für Glaukome mit erhöhtem, aber auch normalem intraokulären Druck (10 – 21 mm Hg).

Glaskörperblutungen

Glaskörperhämorrhagien kommen gelegentlich schon bei Diagnosestellung vor, da der wachsende Tumor die Integrität der choroidalen Gefäße stört.

Therapiebedingt treten die Blutungen in etwa 15-20 % innerhalb von 5 Jahren auf [16, 14]. Das Risiko ist wie bei den anderen Nebenwirkungen bei größeren Tumoren höher. Die radiogene Ischämie der Choroidea und Retina sowie konsekutive Neovaskularisationen sind ursächlich. Meist kommt es zur Spontanregredienz. Sind sie behandlungsbedürftig, wird vitrektomiert, ohne die Wahrscheinlichkeit für einen lokalen Progress oder eine Disseminierung von Tumorzellen zu erhöhen [16].

Toxisches Tumorsyndrom

Als toxisches Tumorsyndrom wurde die Kombination aus exsudativer Netzhautablösung, Rubeosis iridis und Sekundärglaukom beschrieben, bisher nur bei großen Tumoren nach Teletherapie auftretend. Falls es sich entwickelt, werden zunächst anti-VEGF und/oder Triamcinolon eingesetzt. Bei ausbleibendem Erfolg kann sekundär eine Endo- oder Exoresektion versucht werden, sonst ist eine Eukleation unumgänglich. Um das toxische Tumorsyndrom zu verhindern, sollten primär eine Endoresektion oder transsclerale Lokalresektion erfolgen bzw. andere in 1.5.3. genannte Verfahren zur Größenreduktion vor der eigentlichen Bestrahlung angewandt werden.

Sicca-Syndrom

Das Sicca-Syndrom als später Strahlenschaden wird ebenfalls nur nach der Teletherapie beobachtet, wenn die Tränendrüse bei superotemporal gelegenen Tumoren im Bestrahlungsfeld lag.

Motilitätsstörungen und Diplopie

Motilitätsstörungen und Diplopie sind hingegen Nebenwirkungen, die gelegentlich nach Brachytherapie auftreten, insbesondere wenn ein oder zwei Augenmuskeln für die Platzierung der Kalotte durchtrennt werden mussten [17]. Das Risiko ist mit etwa 1-2 % [16] gering. Häufig kommt es innerhalb weniger Monate zu einer Spontanregredienz. Falls Doppelbilder persistieren, genügt oft schon das Tragen einer Prismenbrille. Injektionen mit Botulinum-Toxin oder eine operative Korrektur sind selten nötig.

1.5.3 Transpupilläre Thermotherapie

Bei der Transpupillären Thermotherapie wird mit einem Infrarot-Diodenlaser die Oberfläche des Tumors mit Hitze zwischen 45-65 Grad destruiert und die Tumorprominenz somit reduziert. Auf diese Art kann eine anschließende Strahlenbehandlung in Form der Brachytherapie ermöglicht werden. Ebenso eignet sie sich in ausgewählten Fällen zur Rezidivbehandlung.

1.5.4 Laserkoagulation

Kleine Tumoren bis 2 mm und ohne exsudative Begleitablato können auch mittels Laserkoagulation behandelt werden. Dazu muss der Tumorrand deutlich abgrenzbar sein und größere Netzhautgefäße dürfen den Tumor nicht überkreuzen. Hauptindikation sind kleine, am nasalen Papillenrand gelegene Tumoren.

Daneben hat sich die Methode bei der Behandlung von Resttumoren nach Brachytherapie bzw. nach lokaler Exzision bewährt.

1.6 Fragestellung der Arbeit

In der Universität Kiel ist die Behandlung kleiner bis mittelgroßer Aderhautmelanome mittels der Ru-106 Brachytherapie seit über 20 Jahren etabliert. In dieser Arbeit sollen die Behandlungsergebnisse mit Ru-106 Augenapplikatoren in den Jahren 2007 bis 2015 bei 39 Patienten ausgewertet werden (Outcome-Forschung).

Hierbei liegt der Schwerpunkt auf der lokalen Tumorkontrolle, dem Überleben, den Nebenwirkungen und dem funktionellen Ergebnis (Augenerhalt sowie Sehkraft).

Zudem soll durch die Literaturrecherche das bestehende Therapieverfahren gegebenenfalls neuen Erfordernissen angepasst werden sowie ein kritischer Vergleich mit Ergebnissen des international auch häufig eingesetzten Gammastrahlers I-125 als weiterer Brachytherapieform und der Protonentherapie als jüngster Form der okulären Teletherapie erfolgen und diskutiert werden.

2 Methoden

2.1 Diagnose / Patientenauswahl

In der Klinik für Ophthalmologie in Kiel werden nach der COMS-Einteilung der Tumorböhe nach kleine (1-3 mm) bis mittelgroße (3-8 mm) Aderhautmelanome ohne Metastasierung mit Ru-106 Applikatoren behandelt.

Befanden sich Tumoren dieser Größe jedoch in zentraler Lage im hinteren Augenpol in enger Nachbarschaft zur Papille oder waren sie höher als 8 mm, wiesen aber keine Optikusinfiltration oder Bulbusinvasion auf (bei nur gering reduzierter oder erhaltener Sehkraft), wurden die Patienten für gewöhnlich in externe Kliniken zur Protonentherapie überwiesen.

Alle übrigen Augen, also solche mit unwiederbringlichem Verlust des Visus, Optikusinfiltration oder Tumorinvasion in die Orbita, wurden enukleiert.

Therapieverfahren zur Größenreduktion oder Komplettentfernung wie Endoresektion, Exoresektion oder transpupilläre Thermotherapie wurden in Kiel nicht angewendet.

Im Falle von Lokalrezidiven wurde der Versuch einer nochmaligen Brachytherapie unternommen, sofern der Tumor noch nicht zu groß war oder nicht therapierbare Komplikationen eine Enukleation erforderten (Blindheit, Schmerzen).

Bei Auftreten von Metastasen wurden die Patienten leitliniengerecht einer Chemo- resp. Immuntherapie über die Klinik für Dermatologie zugeführt.

Die Diagnose, Bestimmung von Lage und Größe des Tumors erfolgten mithilfe von Fundoskopie, Fundusskizzen und -fotos (bei zuvor bekanntem Nävus über die Beurteilung einer Größenprogredienz). Es wurde die Distanz zur Makula, dem Gebiet des schärfsten Sehens mit etwa 3-5 mm Durchmesser, und der Papille, dem Sehnervenaustritt mit begleitenden Gefäßen mit etwa 1,8 mm Durchmesser, festgehalten.

Der prätherapeutische Status wurde durch ergänzende Untersuchungen wie Sehtest mittels Zahlen- oder Buchstabentafeln und Tonometrie, also Messung des Augeninnendrucks, und Prüfen auf Doppelbilder erfasst.

Um eine extrabulbäre Ausbreitung auszuschließen, wurde bei einigen Tumoren, die verdächtig auf ein die Aderhaut und Sklera überschreitendes Wachstum schienen, prätherapeutisch eine MRT des Auges angefertigt.

Im Rahmen des Stagings resp. Metastasenausschluss wurden eine Leber-sonografie, ggf. ein CT- Abdomen und Röntgen-Thorax durchgeführt.

2.2 Technik / OP- Ablauf

Für die Bestrahlung mit Ruthenium-106 Kalotten/ Applikatoren werden in Kiel 3 verschiedene Modelle (Eckert & Ziegler, BEBIG GmbH, Berlin) angewandt:



Typ CCA

(Durchmesser 15,3 mm)



Typ CCB

(Durchmesser 20,2 mm)



Typ CIB

(Durchmesser 20,2 mm mit konkaver Aussparung für Ziliarkörper- oder Irismelanome)

Abbildung 10: In Kiel verwendete Applikatoren (verkleinerte Darstellung), Datenblatt BEBIG

Nach der Übermittlung der Daten zur Tumorgroße erfolgte in der Klinik für Strahlentherapie die Indikationsstellung, Aufklärung, die Dosisverschreibung, die Auswahl des Applikatormodells und die computergestützte Berechnung der Liegezeit.

In Kiel ist eine Dosisverschreibung von 150 Gy an der Tumorspitze üblich, an der Sklera sollen dabei nicht mehr als 1200 Gy appliziert werden.

Anhand der aktuellen Dosisleistung der ausgewählten Plaque und der Tumorrhöhe wurde die Liegezeit berechnet.

Diese war sowohl für die Planung der OP als auch den zu koordinierenden Transport der Kalotte relevant, da wegen der Strahlenschutzbestimmungen nur ein unterwiesener, für die Brachytherapie verantwortlicher Arzt die Plaque in die Augenklinik transportieren durfte.

Da wie oben beschrieben der Applikator nicht immer exakt nach Ablauf der errechneten Liegedauer (z.B. nicht nachts) entfernt werden konnte, erfolgte eine sogenannte Nachplanung der Liegezeit mit der tatsächlich applizierten Dosis an der Tumorapex und der Sklera. Diese Nachplanungen waren die Grundlage für die Basisdaten wie erreichte Tumorspitzen- und Skleradosis in dieser Auswertung.

Am OP - Tag stellte der Strahlentherapeut die erforderliche Kalotte bereit, während der Operateur alle Vorbereitungen zum Aufnähen der Kalotte traf.

Alle Patienten erhielten eine Vollnarkose.

Nach der Vorbereitung des OP-Feldes mit einem Lidspreizer wurde die Konjunktiva über dem Skleraabschnitt, der dem Tumor auflag, durchtrennt. Der Bulbus wurde mit einer Lichtquelle transilluminert bzw. diaphanoskopiert, um den Tumor von außen erkennbar zu machen und die Konturen wurden mit einem Stift auf der Sklera markiert.

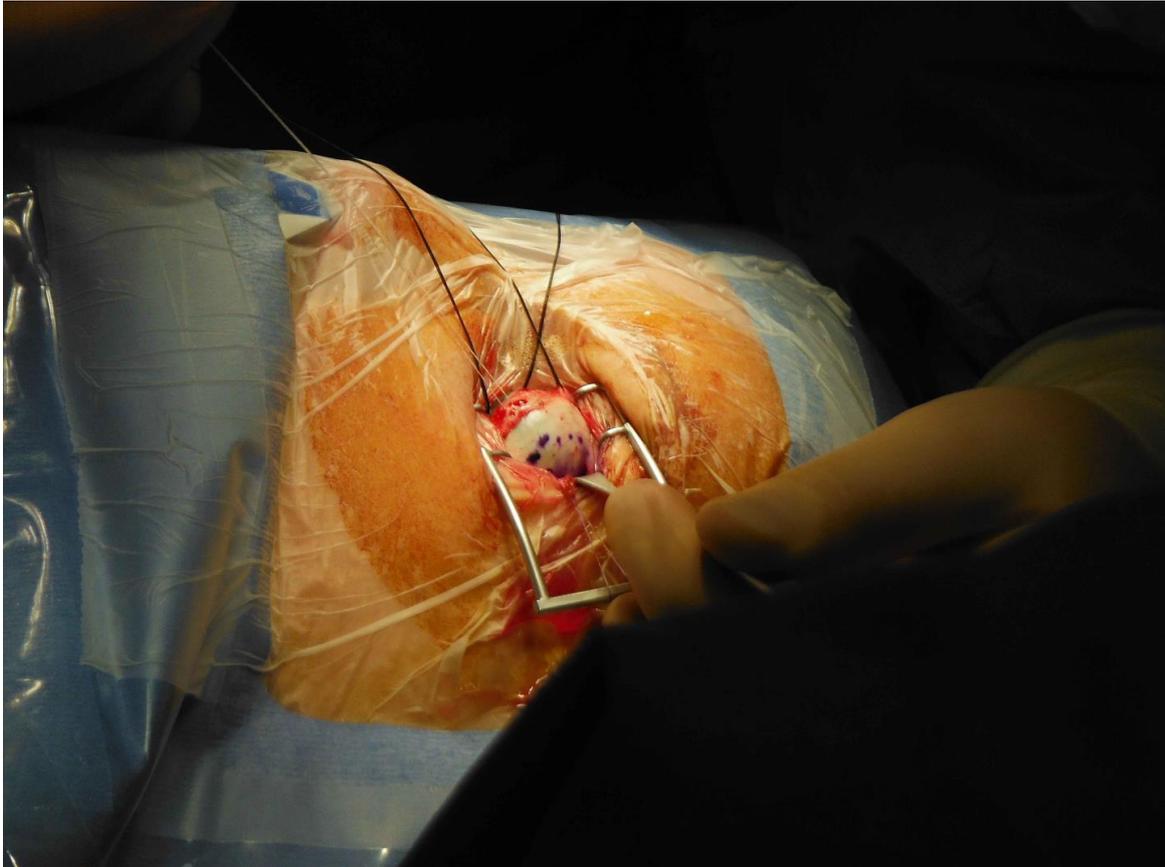


Abbildung 11: OP-Situs eines linken Auges mit Markierungen der Tumorkontur

Nötigenfalls wurden Augenmuskeln durchtrennt und vorübergehend verlagert, um den Applikator zentral über dem Tumor positionieren zu können. An zwei Ösen wurde der Applikator auf der Sklera festgenäht. So wurde eine Lageveränderung durch unwillkürliche Augenbewegungen des Patienten verhindert.

Während der OP hatte der anwesende Strahlentherapeut die Aufgabe, Operateur und anwesendes Personal hinsichtlich des Umgangs mit ionisierender Strahlung zu überwachen.

Nach Ablauf der für die erforderliche Dosis nötigen Applikationszeit wurde in einer 2. OP die Kalotte entfernt und ein evt. zuvor verlagertes Augenmuskel wieder in die ursprüngliche Position gebracht. Der Applikator wurde wieder zurück in die Klinik für Strahlentherapie transportiert und dort aufbereitet, bevor er zur Sterilisation gebracht wurde.

Die Reinigung, Desinfektion und Sterilisation erfolgten gemäß der Gebrauchsanleitung des Herstellers. Die Kalotte wurde mit einer milden Reinigungslösung und einem Ultraschallbad gereinigt, danach in einer weiteren Lösung desinfiziert, mit destilliertem Wasser abgespült und vollständig an der Luft trocknen gelassen. Die Dampfsterilisation wurde in dem oben abgebildeten Sterilisationsbehälter für 3,5 min bei 3 bar und 134° C durchgeführt.

Anhand des Explantationszeitpunkts erfolgte mit der Nachplanung die genaue Bestimmung der Liegezeit und der tatsächlich applizierten Dosis in der Abteilung Medizinische Physik.

Die Patienten wurden für die gesamte Therapiezeit stationär in die Klinik für Ophthalmologie aufgenommen.

Subjektiv wurde der Applikator während der Liegezeit von den Patienten gut toleriert. Analgetikagaben waren nicht nötig, eine Augenklappe musste nur bis zum 1. postoperativen Tag getragen werden.

2.3 Nachsorge

Die Nachsorgeuntersuchungen erfolgten in der Augenklinik in 3 Monatsintervallen im ersten Jahr und 6 Monatsintervallen bis zum 2. Jahr, danach jährlich. Viele Patienten nahmen auch die Möglichkeit darüber hinausreichender Nachkontrollen wahr.

Zur Beurteilung des Therapieansprechens wurden in den Nachsorgeuntersuchungen sonografisch die Tumorprominenz und Echogenität bestimmt und zur Erfassung potenzieller Nebenwirkungen im Verlauf außer den routinemäßigen Fundoskopien, Sehtests und Tonometrien bei Verdacht auf ein Makulaödem eine OCT (Optische Kohärenztomografie/ Messung des Netzhautreliefs in Mikrometerauflösung mittels Infrarotlicht) durchgeführt, bei V.a. Retinopathie eine Fluoreszenzangiografie.

Zudem wurde nach Diplopie/ Doppelbildern gefragt und ggf. der Grad gemessen.

Die Visusüberprüfungen erfolgten mit Zahlentafeln unter bestmöglicher Korrektur (Brille) und das Ergebnis wurde, wie in Deutschland üblich, in Dezimalangaben dokumentiert (im Ausland Angaben von Snellen-Werten/ aus wie viel Metern oder Fuß der Patient noch Optotypen erkennt, die ein Normalsichtiger in z.B. 6, 20 oder 200 Meter oder Fuß Entfernung noch sehen kann). Der Visus ist eine psychometrische

Funktion, die Skalierung der Sehschärfe erfolgt logarithmisch, in der Empfindungsstärke entsprechenden Stufen. Daher dürfen Sehschärfewerte auch nicht einfach arithmetisch gemittelt werden. Sie werden zunächst logarithmiert, dann gemittelt und schließlich der erhaltene Wert wieder delogarithmiert.

Die Untersuchungen auf Filiae wurden in der Mehrzahl der Fälle an die wohnortnahen niedergelassenen Augenärzte oder Hausärzte übertragen. Bei Beschwerden resp. Hinweisen auf Metastasen wurde bildmorphologisch kontrolliert und im Falle der Bestätigung die weitere (Chemo- und/oder Immun-) Therapie mit der Klinik für Dermatologie abgestimmt.

Für diese Arbeit wurden von 2007 bis zunächst 2014 umfangreiche Daten aus den Patientenakten in der Klinik für Ophthalmologie gesammelt, die Nachplanungen in der Klinik für Strahlentherapie gesondert ausgewertet und ausführliche Literaturrecherchen vorgenommen.

Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden mit den Daten aus der Literatur verglichen sowie Perspektiven für die weitere Therapie und künftige Auswertungen betrachtet. Eine weitere Aktualisierung aller Daten wurde 2018 durchgeführt, um das Follow up zu erweitern, mögliche weitere Patienten mit einzubeziehen und neuere Publikationen zu berücksichtigen.

2.4 Statistik

Es erfolgte eine retrospektive Analyse der Patientenakten in der Klinik für Augenheilkunde und der Nachplanungen in der Klinik für Strahlentherapie sowie die statistische Auswertung der Daten mittels SPSS, Version 24.0 (SPSS, Chicago, IL). Die statistischen Größen wurden als Medianwerte mit Unter- und Oberbereich/Range angegeben, die Tumorkontrollraten und Nebenwirkungsraten sowie Visusänderungen prozentual. Die Signifikanzberechnungen in den Subgruppenanalysen wurden mit dem χ^2 -Test durchgeführt. Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant bezeichnet.

3 Ergebnisse

3.1 Patienten- und Tumorcharakteristika

In den Jahren 2007-2012 entsprach der Anteil der mit Brachytherapie behandelten Patienten mit Aderhautmelanom der Kieler Augenklinik 37,4 % (Kieler Ophthalmologen Meeting vom 16.02.2013, Vortrag Fr. Dr. Hasselbach).

Im Zeitraum von April 2007 bis Oktober 2015 konnten die Daten von 39 Patienten, die mittels Brachytherapie mit Ru-106 Augenapplikatoren in Kiel therapiert wurden, ausgewertet werden.

Von den 39 Patienten waren 13 männlich und 26 weiblich. Sie waren bei Erstdiagnose zwischen 38 und 88 Jahre alt. Das mediane Erkrankungsalter lag bei 71,1 Jahren.

Der minimale Abstand der Tumoren zur Makula betrug median 3,5 mm (Range 0-10 mm).

Der minimale Abstand der Tumoren zur Papille betrug median 6 mm (Range 1,5 -13 mm).

Die basalen Diameter betrugen transversal median 9,1 mm (Range 4,5 – 20 mm) und longitudinal median 9,7 mm (Range 5,0 – 17 mm), hinsichtlich der Tumorphöhe eine minimale Prominenz von 1,6 mm und maximale Prominenz von 8,9 mm, median 3,0 mm. Bei dem einzigen Tumor kleiner als 2 mm war als Indikation für eine Therapie zuvor ein Tumorwachstum dokumentiert worden.

Wegen längerer Liegezeiten bei Tumoren größer als 5 mm wird vom Hersteller auf eine sorgfältige Risikoabwägung wegen einer erhöhten Strahlenbelastung der Sklera und tumornaher Augenabschnitte hingewiesen. De facto wurden in Kiel auch größere Tumoren, um eine Enukleation zu vermeiden, mit dieser Methode behandelt.

Insofern war besonders interessant, die Ergebnisse dieser Gruppe von 12 Patienten zu analysieren.

Vor der Therapie hatten bezüglich der Sehkraft 23 Patienten (59,0 %) einen Visus \geq 0,5 (über 0,3 gelten laut WHO Menschen als nur leicht oder nicht sehbeeinträchtigt). 38 Patienten (97,4 %) hatten einen Visus von \geq 0,1 (d.h. Personen mit diesem Visus bis 0,3 sind mittelschwer sehbeeinträchtigt). Ein Patient hatte einen Visus $<$ 0,1

(schwer beeinträchtigt). Zum Vergleich: In der Altersgruppe der 70- Jährigen liegt der Visus im Schnitt zwischen 0,5 und 1,0. Als hochgradig sehbehindert bezeichnet man nach WHO Patienten mit einem Visus $\leq 0,05$. Als gesetzlich blind werden in Deutschland (übereinstimmend mit der WHO) Menschen mit einer Sehschärfe $< 0,02$ eingestuft.

Tabelle 2: Patientencharakteristika

Patientenparameter	Median (Range)	Zahl	Prozent %
Alter (Jahre)	71,1 (37 – 88)		
männlich		13	33,3
weiblich		26	66,7
Visus			
$\geq 0,5$		23	59,0
0,5 – 0,1		15	38,5
$\leq 0,1$		1	2,6

Tabelle 3: Tumorcharakteristika und Distanzen zu Makula und Papille

Tumorparameter	Median mm (Range)	Patientenzahl	Prozent %
Tumorprominenz (mm)	3,0 (1,6 – 8,9)		
< 2,5		9	23,1
2,5 – 4,9		18	46,2
5,0 – 8,9		12	34,3
Basisdiameter			
transversal	9,7 (4,5 – 20,0)		
longitudinal	9,1 (5,0 – 17,0)		
Abstand zur Makula	3,5 (0 – 10)		
Abstand zur Papille	6,0 (1,5 – 13)		

3.2 Therapiebezogene Charakteristika

Die Nachbeobachtungszeit reichte von 8 Monaten bis 25 Jahre, median 61,5 Monate.

Bei 18 Patienten betrug das Follow up 5 Jahre, bei 11 Patienten \geq 6 Jahre. 3 Patienten kamen sogar über 9 Jahre zu den Nachsorgeuntersuchungen.

Die mittlere Dosis am Tumorapex war 141,4 Gy (\pm SD: 12,1 Gy), median 145,0 (110 – 157 Gy) bei einer Verschreibungsdosis von 150 Gy. Somit wurde die verschriebene Dosis im Mittel zu 94 % erreicht (median 97 %).

Die mittlere Skleradosis betrug 557,7 Gy (\pm SD: 257,3), median 444,0 Gy (185 - 1271 Gy).

Die Liegedauer betrug im Mittel 112,8 h (\pm SD: 73,7 h) entsprechend 4,7 Tagen, median 96,5 h (45 – 220 h).

Bei 2 Patienten wurde aufgrund des großen Tumordiameters zweizeitig behandelt, um die ganze Tumorbasis zu erfassen.

Dabei wurde bei beiden Patienten zunächst die CCB-Plaque und beim Entfernen der ersten in der gleichen OP direkt angrenzend die CIB-Kalotte aufgenäht.

Generell variierte die Dosisleistung der verwendeten Applikatoren am Referenzpunkt in 2 mm Abstand vom Zentrum des Applikators je nach Alter der Plaque zum Zeitpunkt der Implantation zwischen 1,59 Gy/h bis 6,27 Gy/h und betrug median 2,94 Gy/h.

11 Patienten wurden mit einer Dosisrate von $\geq 4,0$ Gy/h behandelt.

Tabelle 4: Bestrahlungsparameter. Die Verschreibungsdosis für alle Patienten betrug 150 Gy.

	Median (Range)	Zahl	Prozent %
Applikator typ			
CCA (Ø: 15,3 mm)		15	38,5
CCB (Ø: 20,2 mm)		20	51,3
CIB (Ø: 20,2 mm)		6	15,4
Apexdosis (Gy)	145,0 (110-157)		
Liegedauer (h)	96,5 (45-220)		
Skleradosis (Gy)	444,0 (185-1271)		
Dosisleistung (Gy/h)	2,94 (1,59-6,27)		
Dosisleistung <4 Gy/h		30	70,7
Dosisleistung ≥ 4 Gy/h		11	29,3

3.3 Lokale Tumorkontrolle

Bei nur 5 Patienten kam es im Beobachtungszeitraum zu einem Lokalrezidiv, somit lag die lokale Tumorkontrollrate bei 87,2 %.

Bei 26 Patienten (66,7 %) konnte sogar ein totaler Tumorregress innerhalb eines Zeitraums von median 12 Monaten (3 - 60 Monate) verzeichnet werden.

Im Hinblick auf die Tumorprominenz gab es bei den Tumoren kleiner 5 mm eine Kontrollrate von 92,6 % gegenüber 75 % bei den Tumoren ≥ 5 mm, jedoch war der Unterschied nicht signifikant ($p = 0,129$).

Tabelle 5: Lokalrezidive nach Tumorphöhe

Tumorprominenz	< 5mm	≥ 5 mm
Patientenzahl	27	12
Rezidiv	2 (7,4 %)	3 (25 %)

Bezüglich der Basisdiameter der Tumoren war kein relevanter Zusammenhang zwischen der Rezidivrate und einem mehr als 12 mm großen Durchmesser, entsprechend T2, zu finden, da 4 der Lokalrezidive initial ≤ 12 mm in der größten Dimension betrug ($p = 0,363$).

Tabelle 6: Lokalrezidive nach Tumorbasisdurchmesser

Tumorbasis	≤ 12 mm	> 12 mm
Patientenzahl	24	15
Rezidiv	4 (16,7 %)	1 (0,2 %)

Hinsichtlich der Dosisrate waren bei 3 Lokalrezidiven Dosisraten von < 4 Gy/h berechnet worden. Bei 2 Lokalrezidiven betrug sie ≥ 4 Gy/h. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen konnte nicht festgestellt werden ($p = 0,530$).

Tabelle 7: Lokalrezidive nach Dosisleistung

Dosisleistung	< 4 Gy/h	≥ 4 Gy/h
Patientenzahl	28	11
Rezidiv	3	2

3.4 Metastasierung/Überleben

5 Patienten (12,8 %) entwickelten Metastasen (hepatisch, ossär, pulmonal) und 3 von ihnen starben im Beobachtungszeitraum. Bei einem Patienten war vor der Metastasierung ein Lokalrezidiv aufgetreten. Alle 5 Patienten hatten größere Basisdurchmesser mit > 12 mm (nach TNM mindestens T2-Tumoren), 2 von ihnen > 16 mm (nach COMS large, nach TNM T3 mit 17 mm Durchmesser bei einer Prominenz von 6 mm) und sogar ein Tumor mit longitudinal 20 mm Durchmesser bei einer Prominenz von 5,5 mm (entsprechend T4). Die Korrelation zwischen einem großen basalen Tumordiameter und der Metastasierung war eindeutig.

Die Tumorprominenz betrug bei 4 Patienten ≥ 5 mm und war somit ein signifikanter Risikofaktor ($p = 0,010$).

Von den Patienten, die Filiae entwickelten, waren 2 mit Dosisraten von ≥ 4 Gy/h behandelt worden, somit der Unterschied zu der Metastasierungsrate mit geringerer Dosisleistung nicht signifikant ($p = 0,535$).

Bei einer Patientin war 7 Jahre vor der Diagnose des Aderhautmelanoms ein malignes Melanom der Lippe behandelt worden, die Origo der Filiae somit nicht eindeutig.

Tabelle 8: Metastasierung nach Tumorrhöhe und basaler Ausdehnung

Tumorprominenz	< 5mm	≥ 5 mm
Filiae	1	4
Tumorbasis	≤ 12 mm	> 12 mm
Filiae	0	5

Tabelle 9: Metastasierung nach Dosisleistung

Dosisleistung	< 4 Gy/h	≥ 4 Gy/h
Filiae	3	2

3.5 Augenerhalt

Bei 36 Patienten (92,3 %) konnte das Auge erhalten werden. Es kam zu 3 Eukleationen wegen eines Rezidivs. Nebenwirkungsbedingte Eukleationen waren nicht notwendig.

Tabelle 10: Augenerhalt nach Tumorrhöhe und - basis

Tumorprominenz	< 5mm	≥ 5 mm
Tumorbasis	≤ 12 mm	> 12 mm
Augenerhalt	26	10
Eukleationen	1	2

3.6 Funktionelles Ergebnis / Sehfähigkeit

Zu einer Visusreduktion generell kam es bei 31 (79,5 %) Patienten.

Nach der Therapie blieben in der Gruppe der nicht oder nur gering Sehbeeinträchtigten mit einem Visus von > 0,5 12 (52,2 %) von ausgangs 23 Patienten. 26 Patienten (68,4 %) von ursprünglich 38 hatten posttherapeutisch einen Visus von > 0,1 (d.h. Personen mit diesem Visus gelten als mittelschwer sehbeeinträchtigt) und von prätherapeutisch einem Patienten mit einem Visus < 0,1 stieg die Zahl auf 13 (schwer beeinträchtigt). Bei 4 Patienten (10 %) war sogar eine Visusverbesserung eingetreten. Bei weiteren 4 Patienten (10 %) blieb der Visus stabil. Diese zusammen 8 Patienten hatten ursprünglich einen Tumor mit einem Basisdurchmesser < 12 mm.

Tabelle 11: Vergleich prä- und posttherapeutischer Visus

Visus	vor Therapie / %	nach Therapie / %	

> 0,5	23 / 59,0	12 / 30,7	
0,5 – 0,1	15 / 38,5	14 / 35,9	
< 0,1	1 / 2,5	13 / 33,4	13-facher Anstieg

Median fiel der Visus um 0,5 Stufen ab. Dies ist mit einer deutlichen Reduktion des subjektiv empfundenen Sehschärfeverlustes verbunden, da die Sehkraft in logarithmischer Abstufung zu- bzw. abnimmt. Eine Reduktion der Sehschärfe um 0,3 Stufen entspricht z.B. einer Visusreduktion von 1 auf 0,5 oder von 0,5 auf 0,25. Andersherum betrachtet würde man eine Augen-OP mit Verbesserung des Visus von 0,5 auf 1 als gelungen bezeichnen.

Zur besseren Anschaulichkeit wurden 2 Gruppen gebildet: Patienten mit Visusreduktion um $\geq 0,3$ Stufen und Patienten mit geringem Sehschärfeverlust. Dabei wurde deutlich, dass doch immerhin fast die Hälfte der Patienten einen weniger gravierenden Sehverlust erlitt.

Tabelle 12: Therapiebedingte Visusreduktion nach Ausmaß

	Patientenzahl	Prozent
Visusreduktion < 0,3 Stufen	18	46,2
Visusreduktion $\geq 0,3$ Stufen	21	53,8

Tabelle 13: Prä- und posttherapeutischer Visus in Abhängigkeit von der Tumorprominenz und dem -durchmesser

Tumorprominenz	< 5 mm		≥ 5 mm	
Visus	vor Therapie	nach Therapie	vor Therapie	nach Therapie
> 0,5	15 (55,5 %)	10 (37,0 %)	8 (66,7 %)	2 (16,7 %)
0,5 – 0,1	11 (40,7 %)	8 (29,6 %)	4 (33,3 %)	6 (50,0 %)
< 0,1	1 (3,7 %)	9 (33,3 %)	0	5 (33,3 %)
Tumorbasis	≤ 12 mm		> 12 mm	
Visus	vor Therapie	nach Therapie	vor Therapie	nach Therapie
> 0,5	12 (50,0 %)	9 (37,5 %)	10 (66,7 %)	2 (13,3 %)
0,5 – 0,1	11 (45,8 %)	8 (33,3 %)	5(33,3 %)	6 (40,0 %)
< 0,1	1 (4,2 %)	7 (29,2 %)	0	7 (46,7 %)

3.7 Nebenwirkungen

3.7.1 Retino- / Makulopathie

Eine Retinopathie wurde bei 11 (28,2 %) der Patienten nach einem Zeitraum von median 18 Monaten (Range 3 - 24 Monate) festgestellt. Im Falle von peripher gelegenen Exsudaten oder Mikroaneurysmen wurde mittels Laserkoagulation behandelt, bei zentraler gelegenen Schäden erfolgten intravitreale Injektionen mit Triamcinolon oder VEGF, sodass nur ein Patient bei der letzten Kontrolluntersuchung noch aktive Gefäßveränderungen zeigte. Meistens ist der einmal eingetretene Prozess jedoch nur wenig zu beeinflussen und es resultiert eine Visusminderung.

Von diesen 11 Patienten hatten 9 eine Visusminderung um $\geq 0,3$ Stufen.

Der Abstand des Tumors zur Makula betrug bei Vorliegen einer Retinopathie median 3 mm (Range 0 – 7 mm), ohne Retinopathie 4 mm (0 – 10 mm).

3.7.2 Optikopathie

Zeichen einer moderaten Optikusneuropathie wurden bei 4 (10,3 %) Patienten beobachtet, als mild zu bezeichnende Veränderungen traten bei 2 (5,1 %) Patienten auf. Der Abstand zur Papille betrug median 6 mm (1,5 – 13 mm). Trat eine Optikopathie auf, so war er geringer, im Median 3,5 (1,5 – 4,5 mm).

3.7.3 Katarakt

Eine Katarakt entwickelten 21 (53,8 %) Patienten, wobei bei 16 (41,2 %) von ihnen die Linsentrübung auch im unbehandelten Auge auftrat und somit eine alters- und nicht therapiebedingte Veränderung anzunehmen ist. Korrigiert um diese als altersbedingt einzustufenden Katarakte, sind maximal 5 (12,8 %) therapiebedingte Katarakte aufgetreten.

3.7.4 Skleromalazie

Eine Skleromalazie wurde bei keinem Patienten festgestellt. Ein Patient mit Uveamelanom wurde bei anzunehmender sekundärer Skleromalazie wegen hoher Myopie statt zur Brachytherapie für die Protonentherapie vorgesehen und ist daher nicht in die Auswertung aufgenommen worden.

3.7.5 Glaukom

Bei keinem der Patienten wurde ein sekundäres Glaukom beobachtet.

3.7.6 Glaskörperblutung

Es gab nur einen Fall einer Glaskörperblutung, die jedoch erfolgreich behandelt werden konnte. Ein therapieassoziiertes Risikofaktor konnte nicht identifiziert werden.

3.7.7 Diplopie

Eine dauerhafte Diplopie wurde nur in einem Fall festgestellt und eine Schiel-OP geplant, obwohl bei 17 Patienten temporäre Muskelverlagerungen notwendig waren, bei 3 Patienten sogar 2 Muskeln. Zu einer vorübergehenden Diplopie kam es bei 5 Patienten, 2 Patienten benötigten Prismenbrillen.

3.7.8 Toxisches Tumorsyndrom / Sicca-Syndrom

Weder ein toxisches Tumorsyndrom, noch ein Sicca-Syndrom wurde festgestellt.

Hinsichtlich der Tumorprominenz (< 5 mm oder ≥ 5 mm) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in der Rate an Nebenwirkungen.

Tabelle 13: Nebenwirkungsraten in Abhängigkeit von der Tumorphöhe und - basis

Tumorprominenz	< 5 mm	≥ 5 mm	p- Wert
Patienten	27	12	
Retinopathie	9 (33,3 %)	2 (16,7 %)	0,286
Optikusneuropathie	3 (11,1 %)	1 (8,3 %)	0,792
Katarakt im behandelten Auge*	15 (55,6 %)	6 (50,0 %)	0,748
beidseitig	12 (44,4 %)	4 (33,3 %)	0,515
Glaskörperblutungen	1 (3,7 %)	0	
Tumorbasis	≤ 12 mm	> 12 mm	
Patienten	24	15	
Retinopathie	7 (29,2 %)	4 (26,7 %)	0,866
Optikusneuropathie	2 (8,3 %)	2 (13,3 %)	0,616
Katarakt im behandelten Auge *	2 (8,3 %)	3 (20,0 %)	0,289
Glaskörperblutungen	1 (4,2 %)	0	

*nach Abzug beidseitiger Katarakte

4 Diskussion

Die Auswertung der Daten dieser Untersuchung von 39 mit Ru-106 behandelten Patienten bestätigt den großen Stellenwert dieser Behandlungsform mit einer 5 Jahres- Tumorkontrollrate von 87,1 %. Unsere Ergebnisse stimmen mit denen des COMS Berichts 19 überein [18].

Vergleicht man die Brachytherapie mit Ru-106 mit der von I-125 so findet man in verschiedenen Publikationen Kontrollraten von 88,2 % bis 94 % [19,20,21]

Vergleicht man hingegen die Brachytherapie mit der Protonentherapie so beträgt die 5-Jahres-Rezidivrate bei der Protonentherapie etwa 5% bzw. die Lokalkontrollrate 95 % [22,23,24].

Diese hohe Tumorkontrollrate trotz Vorliegen größerer Tumoren (mit 13 mm, 13,2 mm, 15,7 mm Basisdurchmesser und 4,8, 5,0, 5,3 mm Tumorhöhe) als in dieser Auswertung wird mit einer höheren Homogenität der im Tumor applizierten Dosis [22,25] sowie einer höheren biologischen Wirksamkeit von Protonen gegenüber Elektronen (wie im Falle der Ru-106 Applikatoren) oder Photonen (wie bei den I-125 Applikatoren) in Zusammenhang gebracht.

Hinsichtlich der Nebenwirkungsrate waren in dieser Arbeit von einer Retinopathie als häufigste Komplikation 28,2% der Patienten betroffen.

Bei 10,3 % der Patienten manifestierte sich eine Optikusneuropathie und nur 12,8 % der Patienten entwickelten eine unilaterale Katarakt. Es war keine nebenwirkungsbedingte Enukleation notwendig.

Eine Metaanalyse der Protonentherapie, die 7500 Patienten in 28 Studien einschloss, berichtete über eine vergleichbar niedrige Komplikationsrate wie in dieser Untersuchung. Eine radiogene Retinopathie trat in 28% auf (95% CI: 0.15-0.41), eine Optikusneuropathie in 21% (95% CI: 0.04-0.38) der Fälle, eine Katarakt in 34% (95% CI: 0.15-0.53) und nebenwirkungsbedingte Enukleationen waren in 2% (95% CI: 0.00-0.04) notwendig. Das Outcome bezüglich der Sehfähigkeit wurde in den Studien nur selten berichtet und wegen der großen Heterogenität der Daten in der Metaanalyse nicht weiter analysiert [25]. In einer anderen Protonentherapiestudie mit 2413 Patienten berichteten Desjardins et al., dass 58% der Patienten einen Visus von geringer als 0,1 nach einem medianen Follow-up von 98 Monaten hatten. Die mediane

Tumorprominenz betrug dabei 4.7 mm und ebenso wie in dieser Untersuchung erfolgten Zusatzbehandlungen der radiogenen Nebenwirkungen [26].

Bei den Patienten in unserer Klinik gelang der Erhalt einer akzeptablen Sehfähigkeit mit einem Visus $> 0,1$ bei 64 % der Patienten, allerdings mit einer medianen Tumorprominenz von 3,0 mm und einer medianen Nachbeobachtungszeit von 61,5 Monaten. In der Studie von Caujolle et al. vom Protonentherapiezentrum in Nizza mit größeren Tumoren als in dieser Arbeit [23] behielten nach der Therapie noch 50,3% der Patienten einen Visus $\geq 0,5$, in dieser Auswertung nur 38 %. Bei Dendale et al. vom Protonentherapiezentrum in Orsay [22] verbesserte sich der Visus bei 6% vs. 10 % in Kiel, blieb stabil bei 38 % vs. 13% in Kiel, verschlechterte sich der Visus bei 56 % nach 5 Jahren vs. 77 % in Kiel, um wie viele Stufen blieb unerwähnt. Die in dieser Arbeit vergleichsweise höhere Rate an Verlust der Sehkraft kann mit unseren um im Median 10 Jahre älteren Patienten mit altersbedingten Beeinträchtigungen des Visus, assoziierten Komorbiditäten wie Hypertonus oder Diabetes und dem unterschiedlichen Einsatz von Zusatzbehandlungen zusammenhängen.

Leider gibt es bisher keine prospektiven randomisierten Studien, die die Ergebnisse der Brachytherapie mit denen der Protonentherapie bei gleicher Tumorcharakteristik direkt vergleichen. Auch werden in den neueren Erfahrungsberichten der Protonentherapiezentren keine Subgruppen analysiert, die einen realistischen Vergleich unter gleichen Voraussetzungen erlauben.

Im Vergleich mit den I-125 Applikatoren unterschied sich das Therapieergebnis bezüglich der Sehschärfe in Kiel mittels Ru-106 Plaques nicht von dem in verschiedenen Studien, bei denen zwischen 45 – 73 % der Patienten 3 Jahre nach Therapie ein Visus besser 0,1 berichtet wurde [27,28,29].

Normalerweise ist die Ru-106 Brachytherapie für die Behandlung von bis zu 5 mm hohen Tumoren vorgesehen, wenn erforderlich auch bis 7 mm. Unsere Ergebnisse bestätigen dies, denn weder die Kontrollrate noch die Nebenwirkungsrate in der Gruppe der Patienten mit Tumorprominenzen über 5 mm wurde statistisch signifikant negativ beeinflusst.

Hinsichtlich der Tumorphöhe ist die optimale Dosis an der Tumorspitze noch immer nicht klar. In den Guidelines der American Brachytherapy Society werden in einer Übersicht mehrerer Zentren zwischen 70 – 100 Gy verschrieben [5]. Barker et al. berichteten von einer relativ hohen Rezidivrate mit Ru-106 Applikatoren, wenn die Dosis am Tumorapex nur 75,5 Gy betrug [30]. Hierbei gab er zu bedenken, dass die Dosisberechnungen, die für I-125 Kalotten galten, wie in der COMS-Studie, nicht auf Ru-106 übertragbar seien. Bei zwei großen Therapieserien mit Ru-106 mit über 300 Patienten wurde bei auf 100 Gy erhöhter Apexdosis 5 Jahre nach Therapie über eine Lokalkontrollrate von 82 und 84% berichtet [31,32]. In einer prospektiven Studie mit 450 Patienten erreichten Damato et al. eine 5 Jahres- Lokalkontrollrate von 97,7%, wobei 96% der Patienten eine mittlere Apexdosis von > 100 Gy erhielten, 73% > 125 Gy und 54% > 150 Gy [33].

Andersherum betrachtet, wurden von Espensen et al. kürzlich mithilfe kommerziell erhältlicher (aber ohne CE-Kennzeichnung) 3D-Dosiskalkulationsmodelle die applizierten Dosen im gesamten Tumolvolumen von 226 Patienten, die zwischen 2005 und 2014 in Kopenhagen behandelt worden waren, nachträglich berechnet und ein eindeutiger Zusammenhang zum Tumorrezidiv beobachtet [34]. In den Analysen wurde herausgearbeitet, dass eine physikalische Dosis von 100 Gy in 99% des Tumolvolumens eine Lokalkontrollrate von 84% in 3 Jahren bedingt. Bezogen auf 130 Gy am Apex ließe sich beispielsweise eine 89%ige Lokalkontrolle nach 3 Jahren erreichen. Eine weitere Dosiserhöhung um 10 Gy würde sich jedoch nur in einer geringen Zunahme der Kontrollrate niederschlagen.

Bei Naseripour et al. wurde in einer kleineren Behandlungsserie bei Bestrahlung von Tumoren mit einer Tumorprominenz von durchschnittlich 8,1 mm zwar eine im Mittel nur geringe Apexdosis appliziert (71 Gy), jedoch trotzdem eine gute Erfolgsrate beobachtet (Lokalkontrolle nach 5 Jahren 88,2%) und die Schlussfolgerung gezogen, dass insbesondere die dort tolerierte hohe Skleradosis (maximal 1500 Gy, im Mittel 1269 Gy) resp. Dosis an der Tumorbasis Obliterationen der tumorversorgenden Gefäße hervorruft und insofern tumorizid wirkt [35].

Als Konsequenz aus den o.g. Berechnungen und Analysen anderer Einrichtungen ließe sich für unsere Klinik ableiten, dass die derzeitige Zieldosis auf beispielsweise 130-140 Gy reduziert werden könnte. Die verringerten Liegezeiten wären angenehmer für den Patienten und die Nebenwirkungsraten könnten sinken.

Beim Vergleich von nationalen und internationalen Publikationen muss jedoch bedacht werden, dass selbst bei der gleichen Therapiemodalität wie der Brachytherapie außer den unterschiedlichen Nukliden auch die Therapieprotokolle und Angaben zum Outcome inklusive Visus teils deutlich variieren. Außer den verschiedenen Apexdosen werden immer noch keine wie sonst in der Brachytherapie üblichen minimalen Dosen bezogen auf ein Tumolvolumen (z.B. wie bei Prostata- oder gynäkologischen Tumoren D 99%, D 90%) angegeben.

Selbst beim Vergleichen der Therapieergebnisse mit den gleichen Applikatorarten/ Nukliden kommt es durch den radioaktiven Zerfall über die Zeit zu abnehmenden Dosisraten. Hier spielen strahlenbiologische Überlegungen eine Rolle, wonach höhere Dosisraten zu besseren Behandlungserfolgen führen müssten. In der Literatur wird dies hinsichtlich der Tumorkontrolle und Metastasierungsrate kontrovers diskutiert [36].

Bei unserem Patientenkollektiv konnte ein Effekt weder auf die Rezidivrate noch auf die Metastasierung, wie bei G. Mossböck et al. [37], bestätigt werden.

Aktuell können die dosimetrischen Eigenschaften der ausgelieferten Kalotten durch den Anwender noch immer nicht oder nur sehr aufwändig verifiziert werden, da es für Beta-Strahler wenig Dosimetrie-Equipment gibt. Für eine solche, wie in der Photonen-Brachytherapie und Teletherapie übliche, vom Anwender durchzuführende Qualitätskontrolle gibt es von einem im Report der 221. Arbeitsgruppe der AAMP (American Association of Physicists in Medicine) Bestrebungen und Empfehlungen [38], jedoch keine verbindlichen Vorschriften. In der Klinik für Strahlentherapie in Kiel wurde 2018 zu diesem Thema eine Bachelor-Arbeit angefertigt, deren Ergebnis 2019 publiziert wurde [39]. Seitdem ist dort die dosimetrische Überprüfung an einem zentralen Punkt in der Mitte der Ru-106-Kalotten mit einem Thermoluminiszenzdetektor möglich.

Bislang erfolgt die Bestrahlungsplanung bei den Ru-106 Applikatoren überwiegend, wie auch in Kiel, eindimensional entlang der Zentralachse der Kalotte, weshalb von den kritischen Organen nur die Dosis für die Sklera (die relativ strahlenresistent ist) berechnet werden kann. Es gibt bisher auch keine Korrekturfaktoren, die bei gelegentlich auch beabsichtigtem exzentrischem Aufnähen der Plaques über dem Tumor, um den N. optikus oder die Makula zu schonen oder aus Platzgründen, eine verlässliche Dosisberechnung erlauben.

Gründe für unbeabsichtigte Dosisabweichungen können auch anatomische Gegebenheiten des Patienten sein z.B. eine nicht exakt gleiche sphärische Krümmung der Augenoberfläche wie die der Kalotte. Wenn es zu einem Hohlraum unter der Tumorbasis kommt, weil nur die Plaqueränder dem Bulbus aufliegen, so wird der Tumorapex unterdosiert sein. Auch kann durch Dichteunterschiede wie z.B. unter den Applikator gelangtes Blut, die Dosis an der Tumorspitze reduziert werden. Anhand von Modellen wurde dies auch im Report der Task Group 221 der AAMP bewiesen.

Zudem spiegelt die Dosis im Wassermedium, wie vom Hersteller angegeben, nicht exakt die Absorption in einem Auge wider, sodass erst noch kommerziell erhältliche Phantome entwickelt werden müssen [38].

Ein weiterer Diskussionspunkt ist der Einfluss zusätzlicher Therapiemodalitäten wie z.B. der transpupillären Thermotherapie, der photodynamischen oder intravitrealen medikamentösen (VEGF oder Triamcinolon) Therapie. Diese werden meist nicht in den Publikationen berichtet. Hier gibt es aber interessante Ansätze, bei erwartet hohem Risiko für eine Retinopathie schon prophylaktisch medikamentös oder neoadjuvant zu behandeln.

So wurde z.B. in einer Studie in Philadelphia mit Bevacizumab intravitreal am Explantationstag der Plaque und alle 4 Monate über 2 Jahre behandelt mit dem Ergebnis deutlich reduzierter Raten an Makulopathien und Optikopathien sowie weniger Sehkraftverlust [40]. Um die Erfolge der Ru-106 Brachytherapie in Kiel zu optimieren könnte also der prophylaktische Einsatz einer intravitrealen VEGF-Therapie erwogen werden.

Von Tagliaferri et al. wurden nacheinander zwei Nomogramme entwickelt, mithilfe derer eine Risikoabschätzung der Entwicklung einer Makulopathie erfolgen kann, um

mit dem Patienten die voraussichtliche Sehschärfe bei der Therapie mit Ru-106 Plaques zu besprechen und die passende Behandlungsform auszuwählen [41,12].

Aus der Entwicklung des ersten Nomogramms wurde u.a. abgeleitet, gezielt eine neoadjuvante Therapie zur Größenreduktion des Tumors vorzunehmen, um einen gravierenden Visusverlust zu vermeiden. In dieses erste Nomogramm flossen, außer der Distanz zur Fovea, das Tumolvolumen und das Vorhandensein eines Diabetes als signifikante Risikofaktoren für die Entwicklung einer Makulopathie mit ein. Grundlage für die Berechnung des Tumolvolumens, die totale Dosis an der Makula, der Papille und der Sklera war eine Software zur dreidimensionalen Bestrahlungsplanung.

Ein interessantes Detail lieferte die Studie mit Hinweis auf eine andere Untersuchung hinsichtlich der Dosisreduktion durch den neoadjuvanten Einsatz der photodynamischen Therapie bei allerdings seltenen amelanotischen Uveatumoren, mit welcher in 73% der Fälle eine ca. 20prozentige Größenreduktion des Tumors und somit eine etwa 20 % geringere Dosis an der Makula und etwa 27% geringere Dosis an der Papille erreicht wurde [42].

Das aktuellere Nomogramm wurde weiter vereinfacht. Wegen des Ausschlusses der Patienten mit einem prätherapeutisch schlechten Visus von 0,1 wurden andere Risikofaktoren aus der bereinigten Gruppe extrahiert: ein höherer longitudinaler Basisdiameter und ein höheres Patientenalter [12].

Auch bei dem von M. Pagliara, L. Tagliaferri et al. ermitteltem Schwellenwert von 50 Gy an der Makula wurde eine dreidimensionale Bestrahlungsplanungssoftware verwendet. Unter dieser Schwelle betrug die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten der Makulopathie nur 12 % im Mittel und über diesem Schwellenwert 46 % (Range 31-60%). Ebenso wurde ein Schwellenwert für die Mindestdistanz zur Makula mit 11,22 mm berechnet, über welchem keine Makulopathie mehr beobachtet wurde [43].

Hinsichtlich der Vergleichbarkeit der Erfolge und Nebenwirkungen der Therapie mit anderen Institutionen wäre eine 3D-Kalkulationssoftware wünschenswert. Zur Einschätzung der mit dem Patienten zu besprechenden erwarteten Nebenwirkungen und Kontrollraten sowie Metastasierungswahrscheinlichkeiten können für eine bestinformierte Entscheidungsfindung Nomogramme und die TNM-Klassifikation herangezogen werden.

Hinsichtlich der Dokumentation können für Auswertungen in der Zukunft Risikofaktoren für höhere Komplikationsraten wie Diabetes und Hypertonus zusätzlich erfasst werden und eine Eingliederung in die TNM-Klassifikation erfolgen. Für die T-Einstufung ist beim Basisdurchmesser der größte Diameter ausreichend.

Letztlich ist der Erfolg einer Brachytherapie natürlich auch von der Erfahrung und dem Geschick des Operateurs abhängig, z.B. ob es ihm gelingt, den Tumor vor dem Aufnähen richtig zu visualisieren und den Applikator trotz teilweise schwieriger intraoperativer Verhältnisse bei posterior gelegenen Melanomen zentral über dem Tumor fest zu fixieren.

Nachteilig im Vergleich zur Protonentherapie sind die Länge des stationären Aufenthalts, die Notwendigkeit zweier Narkosen, mögliche, meist jedoch nur temporäre, Diplopien durch Muskelverlagerungen und der Dyskomfort für den Patienten während der Liegezeit der Plaques.

Die Ergebnisse dieser Arbeit sind aufgrund der geringen Patientenzahl eingeschränkt repräsentativ. Die gleichen Limitationen betreffen jedoch auch andere Studien in kleineren Zentren bei einer insgesamt seltenen Erkrankung. Insofern ist es schwer möglich, prospektive randomisierte Studien mit gleich verteilten homogenen Voraussetzungen zu verwirklichen oder es müssten Multicenterstudien aufgestellt werden.

5 Zusammenfassung

Die Brachytherapie ist neben anderen Therapiemöglichkeiten wie der Protonenbestrahlung bei kleinen und mittelgroßen, teilweise sogar im Basisdurchmesser großen Aderhautmelanomen eine bewährte Behandlungsmethode, um den Tumor effektiv zu bekämpfen und den Erhalt des Auges und seiner basalen Funktion bei einer geringen Komplikationsrate zu erhalten.

Die Ergebnisse sind kosmetisch äußerst befriedigend und wirken sich somit sehr positiv auf die Lebensqualität der Patienten aus.

In dieser Auswertung war die Lokalrezidivrate (12,9%) der Ru-106 Brachytherapie vergleichbar mit der anderer Autoren [18, 32] und im Vergleich zur Protonentherapie nur gering niedriger.

Wesentliche Ergebnisse dieser Arbeit wurden bereits 2015 als Poster während der 57. Jahrestagung der ASTRO, der amerikanischen Gesellschaft für Radiotherapie, in San Antonio/ Texas vorgestellt [A] und noch ausführlicher kürzlich im Journal Radiation Oncology, einer weltweit führenden Fachzeitschrift der Radioonkologie, publiziert [B].

Ein großer Vorteil der Brachytherapie besteht darin, dass sie vergleichsweise kostengünstig ist. Der Aufwand an vorzuhaltender Technik, Energie, Material und Personal ist im Gegensatz zur Protonentherapie sehr gering. Die Applikatoren müssen nur etwa alle 12–18 Monate ausgetauscht werden. Ein weiterer Vorzug ist die bessere Verfügbarkeit. Es gibt wesentlich mehr strahlentherapeutische Einrichtungen, die die Brachytherapie anbieten, als Protonentherapiezentren. Weltweit gesehen ist die Brachytherapie auch in weniger entwickelten Ländern verfügbar und muss daher weiter evaluiert und optimiert werden.

Für eine Behandlung mit Protonen muss der Patient auch in Deutschland weite Wege auf sich nehmen und hat einen nicht unerheblichen Zeit- und Kostenaufwand, was für die Altersgruppe der im Mittel 70-Jährigen nicht leicht zu realisieren ist. Auch ist die Protonentherapie ein invasives Verfahren, da mindestens eine Narkose bzw. OP für das Aufnähen der Tantal-Clips notwendig ist.

Die Protonentherapie wird somit weiter den großen und juxtapapillär gelegenen Tumoren bei eher jüngeren und mobilen Patienten vorbehalten bleiben.

Ein weiterer Vorzug der Brachytherapie besteht in der festen Fixation der Applikatoren. Im Gegensatz zur Protonentherapie gibt es keine interfraktionellen Bewegungsabweichungen, die die aktive Mitarbeit des Patienten erfordern (Beibehalten der Blickrichtung). Zudem gibt es in der Brachytherapie durch die geringe Distanz zwischen dem Applikator und dem Zielvolumen kaum Nebenwirkungen an den vorderen Augenabschnitten.

Durch die Verfeinerung der diagnostischen Möglichkeiten werden viele Aderhautmelanome in Frühstadien entdeckt und sind somit mit Ru-106 Applikatoren gut behandelbar.

Es wurden bereits 3D-Kalkulationsprogramme entwickelt (allerdings ohne CE-Kennzeichen), sodass wie bei der Protonentherapie eine Tumorumfangsdosis sowie Teilbereiche der Risikoorgane mit einer bestimmten absorbierten Dosis, z.B. wie viel Anteil der Retina oder Linse einer bestimmten Schwellendosis ausgesetzt werden, berechnet werden können. Dadurch wird künftig eine exaktere Voraussage über die zu erwartende Tumorkontrolle und die Nebenwirkungen möglich sein.

6 Literaturverzeichnis

- [1] Jager, M.J., Desjardins, L., Kivelä, T, Damato, B.E. (2012): Current Concepts in Uveal Melanoma. Dev in Ophthalmol. Vol. 49, Karger, Basel
- [2] Scinner, C.C., Augsburger, J.J., Augsburger, B.D., Correa, Z.M. (2017): Comparison of alternative tumor size classifications for posterior uveal melanomas. Invest Ophthalmol Vis Sci., 58, 3335-3342
- [3] The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma, III: initial mortality findings. COMS Report No. 18 (2001). Arch Ophthalmol.,119 (7), 969-982
- [4] Shields, C.L., Cater, J., Shields, J.A., Singh, A.D., Santos, M.C.M., Carvalho, C. (2000): Combination of clinical factors predictive of growth of small choroidal melanocytic tumors. Arch Ophthalmol. 118(3), 360-364
- [5] The American Brachytherapy Society - Ophthalmic Oncology Task Force / Brachytherapy (2014) 13, 1-14
- [6] PTCOG: Particle Therapy Co-Operative Oncology Group
<https://www.ptcog.ch/index.php/facilities-in-operation> Online-Zugriff am 27.09.2020
- [7] Groenewald, C., Konstantinidis, L., Damato, B. (2012): Effects of radiotherapie on uveal melanomas and adjacent tissues, Eye (London, England) 27(2), 165-170
- [8] Miguel, D., de Frutos-Braja, J.M., Lopez-Lara, F., Saornil, M.A., Garcia-Alvarez, C., Alonso, P., Diezhandino, P. (2018): Radiobiological doses, tumor, and treatment features influence on local control, enucleation rates, and survival after episcleral brachytherapy. A 20-year retrospective analysis from a single-institution: part I, J Contemp Brachytherapy,10(4), 337-346

[9] Bamberg, M., Molls, M., Sack, H. (2009): Radioonkologie 2. Auflage, Zuckschwerdt, München

[10] Krieger, H. (2005): Strahlungsquellen für Technik und Medizin, 2. Auflage Springer Spektrum 2005, 2013, S. 407-411

[11] Bundesamt für Strahlenschutz

<https://www.bfs.de/DE/themen/ion/strahlenschutz/beruf/grenzwerte/grenzwerte.html>

Online-Zugriff 10.10.2020

[12] Pagliara, M.M., Tagliaferri, L., Lenkowicz, J, Azario, L, Giattini, D., Fionda, B., Sammarco, M.G., Lancelatta, V., Gambacorta, M.A., Blasi, M.A. (2020): AVATAR: Analysis for Visual Acuity Prediction After Eye Interventional Radiotherapy. *In vivo* 34, 381-387

[13] Parsons, J.T., Bova, F.J., Fitzgerald, C.R., Mendenhall, W.M., Million (1994): Radiation retinopathy after external beam irradiation: analysis of time-- dose factors. *Int JRadiatOncolBiol Phys* 30, 765—773

[14] Summanen, P, Immonen, I, Kivela, T, Tommila, P, Keikkonen, J, Tarkkanen, A (1996): Radiation related complications after ruthenium plaque radiotherapie of uveal melanoma. *Br J Ophthalmol*, 80, 732-739

[15] Collaborative Ocular Menanoma Study Group (2007): Incidence of cataract and outcomes after cataract surgery in the first 5 years after iodine brachytherapy in the COMS: COMS report No. 27. *Ophthalmology*, 114, 1363-1371

[16] Peddada, K.V., Sangani, R., Menon, H., Verma, V. (2019): Complications and adverse events of plaque brachytherapy for ocular melanoma. *J Contemp Brachytherapy* 11, 4, 392-397

[17] Langmann A., Langmann, G., Unlücerçi C., Haller, E. (1995): Motility disorders in brachytherapy of choroid melanomas with Ru-106 applicators. *Ophthalmologie*, 92 (1), 76-78

[18] Jampol, L.M., Moy, C.S., Murray, T.G., Reynolds, S.M., Daniel, M.A., Schachat, A.P., Diddie, K.R., Engstrom Jr, R.E., Finger, P.T., Hovland, K.R., Joffe, L., Olsen, K.R., Wells, C.G., COMS Follow-up Working Group (2020): The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma: IV. Local treatment failure and enucleation in the first 5 years after brachytherapy. COMS report no. 19. *J.Ophthalmology*, 127, 148-157

[19] Perez, B.A., Mettu, P., Vajzovic, L., Rivera, D., Alkaissi, A., Steffey, B.A., Cai, J., Stinett, S., Dutton, J.J., Buckley, E.G., Halperin, E., Marks, L.B., Mruthyunjaya, P., Kirsch, D.G. (2014): Uveal melanoma treated with iodine-125 episcleral plaque: An analysis of dose on disease control and visual outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 89 (1), 127-136

[20] Correa, R., Pera, J., Gómez, J., Polo, A., Gutiérrez, C., Caminal, J.M., Modolell, I., Navarro, V., Guedea, F. (2009): 125 I episcleral plaque brachytherapy in the treatment of choroidal melanoma: A single-institution experience in Spain. *J. Brachytherapy*, 8, 290-296

[21] Miguel, D., de Frutos-Baraja, J.M., López-Lara, F., Saornil, M.A., Garcia-Álvarez, C., Alonso, P., Diezhandino, P. (2018): Radiobiological doses, tumor, and treatment features influence on local control, enucleation rates, and survival after episcleral brachytherapy. A 20-year retrospective analysis from a single-institution: part I. *J Contemp Brachytherapy*. 10(4), 337-346

[22] Dendale, R., Lumbroso-Le Rouic, L., Noel, G., Feuvret, L., Levy, C., Delacroix, S., Meyer, A., Nauraye, C., Mazal, A., Mammar, H., Garcia, P., D'Hermies, F., Frau, E., Plancher, C., Asselain, B., Schlienger, P., Mazon, J.J., Desjardins, L. (2006): Proton beam radiotherapy for uveal melanoma: results of Curie Institut-Orsay proton therapy center (ICPO). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 65, 780– 787

[23] Caujolle, J.P., Mammar, H., Chamorey, E., Pinon, F., Herault, J., Gastaud, P. (2010): Proton beam radiotherapy for uveal melanomas at nice teaching hospital: 16 years' experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 78, 98–103

[24] Gragoudas, E., Li, W., Goitein, M., Lane, A.M., Munzenrider, J.E., Egan, K.M. (2002): Evidence- based estimates of outcome in patients irradiated for intraocular melanoma. *Arch Ophthalmol* 120, 1665– 1671

[25] Wang, Z., Nabhan, M., Schild, S.E., Stafford, S.L., Petersen, I.A., Foote, R.L., Murad, M.H. (2013): Charged particle radiation therapy for uveal melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 86(1),18-26

[26] Desjardins, L., Lumbroso-Le Rouic, L., Levy-Gabriel, C., Cassoux, N., Dendale, R., Mazal, A., Delacroix, S., Sastre, X., Plancher, C., Asselain, B. (2012): Treatment of uveal melanoma by accelerated proton beam. *Dev Ophthalmol.* 49, 41-57

[27] Melia, B.M., Abramson, D.H., Albert, D.M., Boldt, H.C., Earle, J.D., Hanson, W.F., Montague, P., Moy, C., S., Schachat, A.P., Simpson, E.R., Straatsma, B.R., Vine, A.K., Weingeist, T.A. (2001): Collaborative ocular melanoma study (COMS) randomized trial of I-125 brachytherapy for medium choroidal melanoma. I. Visual acuity after 3 years COMS report no. 16 *Ophthalmology.* 108(2), 348-66

[28] Aziz, H.A., Singh, N., Bena, J., Wilkinson, A., Singh, A.D. (2016): Vision Loss Following Episcleral Brachytherapy for Uveal Melanoma: Development of a Vision Prognostication Tool. *JAMA Ophthalmol.* 134(6), 615-20

[29] Le, B.H.A., Kim, J.W., Deng, H., Rayess, N., Jennelle, R.L., Zhou, S.Y., Astrahan, M.A., Berry, J.L. (2018): Outcomes of choroidal melanomas treated with eye physics plaques: A 25-year review. *Brachytherapy.* 17(6), 981-989

- [30] Barker, C.A., Francis, J.H., Cohen, G.N., Marr, B.P., Wolden, S.L., McCormick, B., Abrahamson, D.H. (2014): ^{106}Ru plaque brachytherapy for uveal melanoma: factors associated with local tumor recurrence. *Brachytherapy*. 13(6), 584-90
- [31] Lommatzsch, P.K. (1987): Results after beta-irradiation ($^{106}\text{Ru}/^{106}\text{Rh}$) of choroidal melanomas. Twenty years' experience. *Am J Clin Oncol*. 10, 146-151
- [32] Seregard, S., aft Trampe, E., Lax, I., Kock, E., Lundell, G. (1997): Results following episcleral ruthenium plaque radiotherapy for posterior uveal melanoma. The Swedish experience. *Acta Ophthalmol Scand*. 75,11-16
- [33] Damato, B., Patel, I., Campbell, I.R., Mayles, H.M., Errington, R.D. (2005): Local tumor control after ^{106}Ru brachytherapy of choroidal melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 63, 385-391
- [34] Espensen, C.A., Appelt, A.L., Fog, L.S., Thariat, J., Gothelf, A.B., Aznar, M.C., Kiielgard, J.F. (2020): Tumour control probability after Ruthenium-106 brachytherapie for choroidal melanomas, *Acta oncologica* 59(8), 918-925
- [35] Naseripour, M., Jaberi, R., Sedaghat, A., Azma, Z., Nojomi, M., Falavarjani, K.G., Nazari, H. (2016): Ruthenium-106 brachytherapy for thick uveal melanoma: reappraisal of apex and base dose radiation and dose rate, *JCB* 8(1), 66-73
- [36] Fili, M., Lundell, G., Lundell, M., Seregard, S. (2014): High dose rate and low dose rate ruthenium brachytherapy for uveal melanoma. No association with ocular outcome. *Br J Ophthalmol*, 98, 1349-1354
- [37] Mossböck, G., Rauscher, T., Winkler, P., Kapp, K.S., Langmann, G. (2007): Impact of Dose Rate on Clinical Course in Uveal Melanoma after Brachytherapie with Ruthenium-106. *Strahlentherapie und Onkologie* 183, 571-575

- [38] Thomson, R.M., Furutani, K.M., Kaulich, T.W., Mourtada, F., Rivard, M.J., Soares, C.G., Vanneste, F.M., Melhus, C.S. (2019): Report No. 221 – AAPM recommendations on medical physics practices for ocular plaque brachytherapy: report of Task Group 221. *Med Phys.* 47(5), e92-124
- [39] Krause, F., Möller, M., Riske, F., Siebert, F.-A. (2020): Dosimetry of ruthenium-106 ophthalmic applicators with thin layer thermoluminescence dosimeters – Clinical quality control. *j.zemedi.* Vol.30, Issue 2, 142-147
- [40] Shields, C.L., Dalvin, L.A., Chang, M., Mazloumi, M., Fortin, P, McGarrey, M., Martin, A., Yaghy, A., Yang, X., Vichitvejpaisal, P, Mashayekhi, A., Shields, J.A. (2019): Visual outcome at 4 years following plaque radiotherapy and prophylactic intravitreal Bevacizumab (every 4 month for 2 years) for uveal melanoma: Comparison with nonrandomized historical control individuals. *JAMA Ophthalmol.* 138(2), 136-146
- [41] Tagliaferri, L., Pagliara, M.M., Masciocchi, C., Scupola, A., Azario, L., Grimaldi, G., Autorino, R., Gambacorta, M.A., Laricchiuta, A., Boldrini, L., Valentini, V., Blasi, M.A. (2017): Nomogram for predicting radiation maculopathy in patients treated with Ruthenium-106 plaque brachytherapy for uveal melanoma. *J Contemp Brachytherapy.* 9(6), 540-547
- [42] Blasi, M.A., Laguardia, M., Tagliaferri, L., Scupola, A., Villano, A., Caputo, C.G., Pagliara, M.M. (2016): Brachytherapy alone or with neoadjuvant photodynamic therapy for amelanotic choroidal melanoma: Functional Outcomes and Local Tumor Control. *Retina* 36, 2205-2212
- [43] Pagliara, M.M., Tagliaferri, L., Azario, L., Kenkowicz, J., Lanza, A., Autorino, R., Caputo, C.G., Gambacorta, M.A., Valentini, V., Blasi, M.A. (2018): Ruthenium brachytherapy for uveal melanomas: Factors affecting the development of radiation complications. *Brachytherapie* 17 (2), 432-438

7 Publikationen im Zusammenhang mit der vorliegenden Arbeit

A ¹⁰⁶Ruthenium eye plaques brachytherapy in the management of medium sized-
uveal melanoma

P. Jiang^{1,2}, G. Kandzia¹, D. Neumann¹, J. Roider³, J. Dunst^{1,4}

¹Department of Radiation Oncology, University Clinic Schleswig-Holstein, Kiel, Germany

²Department of Radiation Oncology, Pius Hospital, European Medical School, Oldenburg,
Germany

³Department of ophthalmology, University Clinic Schleswig-Holstein, Kiel, Germany

⁴University of Luebeck, Luebeck D-23538, Germany

Poster, vorgestellt auf der 57. Jahrestagung der ASTRO vom 18.-21.10.2015
in San Antonio, Texas

B ¹⁰⁶Ruthenium-Brachytherapie bei Behandlung des Aderhautmelanoms
bis zu 8 mm geeignet

Jiang P.^{1,2}, Kandzia G.¹, Neumann D.¹, Siebert F.-A.¹, Purtskhvanidze K.³,
Roider J.³, Dunst J.¹

¹Uniklinik Schleswig Holstein, Campus Kiel, Strahlentherapie, Kiel, Deutschland

²Universitätsklinik für Medizinische Strahlenphysik, Medizinischer Campus Pius-Hospital,
Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Oldenburg, Deutschland,

³Uniklinik Schleswig Holstein, Campus Kiel, Ophthalmologie, Kiel, Deutschland

Poster, vorgestellt während der 24. Jahrestagung der DEGRO
vom 20.-24.06.2018 in Leipzig

C Jiang, P., Purtskhvanidze, K., Kandzia, G., Neumann, D., Luetzen, U.,
Siebert, F.-A., Roider, J., Dunst, J. (2020): ¹⁰⁶Ruthenium eye plaque
brachytherapy in the management of medium sized uveal melanoma.
Radiat Oncol 15, 183

8 Abkürzungsverzeichnis

AAMP	- American Association of Physicists in Medicine
ABS	- American Brachytherapy Society
ASTRO	- American Society for Radiation Oncology
Bq	- Becquerel, Maßeinheit der Aktivität einer radioaktiven Substanz
c-myc	- ein Protoonkogen
COMS	- Collaborative Ocular Melanoma Study Group
CTV	- Clinical Target Volume
EC	- Electron Capture
GNA11-Gen	- kodiert für Alpha-Untereinheit eines G-Proteins
GNAQ-Gen	- kodiert für Untereinheit eines G-Proteins
GTV	- Gross Tumor Volume
Gy	- Gray, Einheit der vom Gewebe absorbierten Dosis
Ir-192	- Iridium-192
I-125	- Iod-125
LBD	- Largest Basal Diameter
LDR	- Low Dose Rate
MDR	- Medium Dose Rate
OCT	- Optical Coherence Tomography
Pd-106	- Palladium-106
PET/CT	- Positronenemissionstomografie
PTCOG	- Particle Therapy Co-Operative Oncology Group
PTV	- Planned Target Volume
Rh-106	- Rhodium-106
Ru-106	- Ruthenium-106
SOBP	- Spread out Bragg Peak
Sr-90	- Strontium-90
StrSchV	- Strahlenschutzverordnung
Sv	- Sievert, Einheit der Äquivalentdosis
Te-125	- Tellur-125
TFSOM	- To Find Small Okular Melanomas
UICC	- Union Internationale Contre le Cancer
VEGF	- Vascular Endothelial Growth Factor

9 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die mich in der Absicht eine Promotion zu beginnen, bestärkt haben und mich bei der Verwirklichung auch nach meinem Wechsel des Wohn- und Arbeitsortes geduldig unterstützt haben:

Herrn Prof. Frank-André Siebert danke ich für die Möglichkeit, unter seiner freundlichen Anleitung die Arbeit anzufertigen, insbesondere den physikalischen Teil zu verbessern und insgesamt zum Abschluss zu bringen.

Herrn Prof. Dunst danke ich für seine inspirierenden Vorträge und Ausführungen auf dem großen Gebiet der Strahlentherapie, die konkreten Anregungen zur Thematik dieser Dissertation und für die Unterstützung in Wort und Tat zur Umsetzung.

Fr. Dr. Ping Jiang gilt mein besonderer Dank für die Idee zum Thema, ihre umfangreiche Hilfe zur Recherche und Auswertung der Literatur und Daten sowie für ihren unermüdlichen Optimismus und die freundschaftliche Wärme.

Ich möchte mich herzlich bei Dr. Konstantine Purtskhvanidze für seine sachkundige Beratung bei ophthalmologischen Details und die Hilfsbereitschaft bei der Aktendurchsicht in der Augenklinik bedanken.

Unserem Medizinphysikexperten, Herrn Hannes Kriegelstein danke ich sehr für die Unterstützung in Fragen des Umgangs mit Format, Stil und Layout am Computer.

Für die kritische Durchsicht dieser Arbeit danke ich den Gutachtern..

Ganz besonders bedanke ich mich bei meiner großen Familie und meinem Lebensgefährten Ernst Sterzer für die Rücksichtnahme und die große Geduld sowie mentale Unterstützung, vor allem, wenn der Fortgang der Promotion schwierig schien.

Mein ausdrücklicher Dank gilt auch meinen Freunden, Kollegen und meinem derzeitigen Chef, Dr. Gert Zinger, die mich stets ermunterten und mir mit Rat und Tat zur Seite standen.