

Medizinische Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

Campus Benjamin Franklin

aus der Klinik für Augenheilkunde

Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. M. H. Foerster

Klinische Charakteristika der Aderhautmetastasierung

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der

medizinischen Doktorwürde

Charité – Universitätsmedizin Berlin

Campus Benjamin Franklin

vorgelegt von: Torsten Emmerlich

aus: Stollberg / Sachsen

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Klaus-Martin Kreusel

Koreferent: Prof. Dr. med. N. E. Bechrakis

Gedruckt mit Genehmigung der Charité – Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin

Promoviert am: 22.02.2008

Meiner Mutter und meinem Vater

Inhaltsverzeichnis

Verzeichnis der Abkürzungen	7
Verzeichnis der Abbildungen	8
Verzeichnis der Tabellen.....	9
1 Einleitung.....	10
1.1 Historischer Überblick	10
1.2 Klinik der Aderhautmetastasierung.....	11
1.3 Häufigkeit der Aderhautmetastasierung	12
1.4 Ziele der Studie	14
2 Patienten und Methode	15
3 Ergebnisse.....	17
3.1 Allgemeine Patientendaten	17
3.2 Okuläre Befunde	18
3.3 Primärtumoren.....	21
3.4 Weitere Organmetastasen	23
3.5 Klinische Charakteristika bei Bronchialkarzinom.....	25
3.6 Klinische Charakteristika der Aderhautmetastasierung bei Mammakarzinom.....	33
3.7 Häufigkeit der Aderhautmetastasierung	41
3.8 Vergleich der klinischen Charakteristika von Bronchialkarzinom und Mammakarzinom	42
4 Diskussion	44
4.1 Primärtumorarten und allgemeine Metastasierung.....	44
4.2 Aderhautmetastasierung bei Mammakarzinom	47
4.3 Aderhautmetastasierung bei Bronchialkarzinom	49
4.4 Häufigkeit der symptomatischen Aderhautmetastasierung	50

6

5	Zusammenfassung.....	52
6	Literaturverzeichnis	54
7	Fotoabbildungen	63
8	Danksagung.....	65
9	Erklärung.....	66
10	Lebenslauf.....	67

Verzeichnis der Abkürzungen

AHM	= Aderhautmetastase
CT	= Computertomografie
NMR	= nuclear magnetic resonance
CBF	= Campus Benjamin Franklin
GKR	= Gesetzliches Krebsregister

Anmerkung zum Sprachgebrauch

Die Verwendung des Wortes Patient ist der Einfachheit halber auf beide Geschlechter bezogen.

Verzeichnis der Abbildungen

Abb. 1: Verteilung der in der A-Bild Sonografie gefundenen Binnenreflektivitäten bei 61 Augen von 61 Patienten mit einer Aderhautmetastasierung bei metastasierter Karzinomerkrankung. Diese Daten lagen nicht für alle betroffenen Augen vor	19
Abb. 2: Kaplan-Meier-Analyse der Überlebenszeit von 91 Patienten mit Aderhautmetastasierung einer Karzinomerkrankung	23
Abb. 3: Kaplan-Meier-Analyse der Überlebenszeit von 23 Patienten mit metastasiertem Bronchialkarzinom nach Diagnose einer Aderhautmetastasierung	31
Abb. 4: Kaplan-Meier-Analyse der Überlebenszeit von 48 Patienten nach Diagnose einer Aderhautmetastasierung bei Mammakarzinom	40
Abb. 5a, b: Funduskopischer Aspekt beider Augen einer 31-jährigen Frau mit multiplen Aderhautmetastasen eines Mammakarzinoms.	64
Abb.6: Fleckig pigmentierte Aderhautmetastase eines Mammakarzinoms.....	64
Abb.7: Halbkugelförmige, prominente Aderhautmetastase eines bis zum Auftreten der Aderhautmetastasierung nicht diagnostizierten Bronchialkarzinoms.	64

Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1: Basisdaten von 91 Patienten bei Diagnose der Aderhautmetastasierung	17
Tabelle 2: Okuläre Befunde bei Diagnose der Aderhautmetastasierung	19
Tabelle 3: Primärtumoren und Häufigkeit einer Organmetastasierung bei 91 Patienten mit Aderhautmetastasierung	22
Tabelle 4: Organmetastasierung, Häufigkeit einer zuvor durchgeführten Chemotherapie und Prognose quoad vitam von 91 Patienten mit einer Aderhautmetastasierung eines metastasierten Karzinoms	24
Tabelle 5: Basisdaten von 23 Patienten mit Bronchialkarzinom bei Diagnose einer symptomatischen Aderhautmetastasierung	25
Tabelle 6: Histologie der Primärtumoren, Anzahl und Lokalisation der nicht-okulären Metastasen und zuvor durchgeführte systemische Therapien bei 22 Patienten mit Aderhautmetastasierung bei Bronchialkarzinom	27
Tabelle 7: Okuläre Befunde bei Diagnose einer Aderhautmetastasierung bei 27 betroffenen Augen von 23 Patienten mit metastasiertem Bronchialkarzinom	29
Tabelle 8: Therapie und Prognose bei 23 Patienten mit einer Aderhautmetastasierung bei metastasiertem Bronchialkarzinom	32
Tabelle 9: Basisdaten von 48 Patienten bei Diagnose einer symptomatischen Aderhautmetastasierung bei Mammakarzinom	33
Tabelle 10: Nummer und Lokalisation nicht-okulärer Metastasen, durchgeführte systemische Therapie vor und nach Diagnose einer Aderhautmetastasierung sowie Überlebensdaten bei 48 Patienten mit Mammakarzinom	35
Tabelle 11: Okuläre Befunde bei Diagnose einer Aderhautmetastasierung von 63 betroffenen Augen bei 48 Patienten mit Mammakarzinom	38
Tabelle 12: Therapie und Prognose der Aderhautmetastasierung bei Mammakarzinom	39
Tabelle 13: Häufigkeit der Aderhautmetastasierung im Vergleich zur Häufigkeit des Aderhautmelanoms pro Jahr in Berlin	41
Tabelle 14: Vergleich der Charakteristika der Aderhautmetastasierung von Mamma karzinom und Bronchialkarzinom	43

1 Einleitung

1.1 Historischer Überblick

Die Aderhautmetastase wird seit der Publikation von Albert und Rubinstein als der häufigste maligne Tumor des Auges angesehen (Albert et al. 1967a). Zuvor hielt man das Auftreten einer Aderhautmetastasierung für eine ausgesprochene Rarität.

Die erste Beobachtung einer autoptisch gesicherten Augenmetastase wurde von Perl 1872 publiziert (Perl 1872). Schinz berichtete 1939 in einem Übersichtsartikel über etwa 150 weltweite Beobachtungen von Aderhautmetastasen bei symptomatischen Patienten (Schinz 1939). Im Züricher Strahlentherapiekollektiv wurde von 1919-1939 bei 3 von 536 Patientinnen mit Mammakarzinom eine symptomatische Aderhautmetastasierung diagnostiziert, entsprechend einer Häufigkeit von 0,6%. Das Tumorstadium der Patienten und der Metastasierungsgrad der Grunderkrankung wurde nicht angegeben (Schinz 1939). Im Krankengut der Kopenhagener Klinik fanden sich zwischen 1937 und 1942 bei 8712 Patienten mit Tumorerkrankung, zumeist mit Fernmetastasen, 6 Fälle einer Aderhautmetastasierung, entsprechend einer Häufigkeit von 0,07% (Godtfredsen 1944). In dieser Untersuchung wurden alle Patienten mit Bronchialkarzinomen routinemäßig, alle anderen Patienten bei Symptomen ophthalmoskopiert. Mitte der sechziger Jahre wurden erste Daten aus histologischen und klinischen Reihenuntersuchungen zur Prävalenz okulärer Metastasen publiziert. So betrug die Häufigkeit mikroskopischer Aderhautmetastasen im Erfurter Patientengut bei 515 Patienten mit generalisiertem Karzinom 0,9% (5 Fälle) (Güthert et al. 1965). Albert und Mitarbeiter fanden bei ophthalmologischer Untersuchung 1967 bei 213 asymptomatischen Patienten mit metastasierten Karzinomen 10 makroskopische okuläre Metastasen (5%), davon 5 Aderhautmetastasen (2,5%). Bei Mammakarzinomen betrug die Inzidenz der Aderhautmetastasen 4/52 (7,7%) und bei Bronchialkarzinomen 1/50 (2%). Die Autoren folgerten, dass die Inzidenz okulärer Metastasen in Wirklichkeit höher ist, als nach der Literatur zu erwarten und daher die okuläre Metastase der häufigste maligne Tumor des Auges ist (Albert et al. 1967a). Weitere klinische Reihenuntersuchungen und histologische Untersuchungen bestätigten in der Folge diese von Albert und Rubinstein erhobenen Befunde (Bloch&Gartner 1971) (Eliassi-Rad et al. 1996) (Ferry 1967) (Krause et al. 2002) (Wiegel et al. 1998a).

1.2 Klinik der Aderhautmetastasierung

Eine intraokulare Metastasierung findet sich überwiegend in der posterioren Uvea, seltener im Bereich der Iris oder des Ziliarkörpers. Netzhaut- oder Glaskörpermetastasen gehören zu den ausgesprochenen Raritäten (Shields et al. 1997). So ist z.B. die Glaskörpermetastasierung klinisch nur für das metastasierte kutane Melanom beschrieben (Gunduz et al. 1998).

Während bei der Frau in den meisten Fällen einer Aderhautmetastasierung als Primärtumor ein Mammakarzinom vorliegt, ist es bei Männern das Bronchialkarzinom. Zusammen verursachen beide Tumorentitäten etwa 70-85% der Fälle einer Aderhautmetastasierung (Merrill et al. 1991) (Rudoler et al. 1997a) (Shields et al. 1997) (Saßmannshausen et al. 1993). Darüber hinaus sind von nahezu jedem soliden Tumor Patienten mit Aderhautmetastasen bekannt, sie sind jedoch selten und in der Regel Ausdruck eines weit fortgeschrittenen Tumorleidens (Albert et al. 1967a) (Mewis&Young 1982) (Wiegel et al. 1998b) (Wiegel et al. 1995).

Die Überlebenszeit aller Patienten mit Aderhautmetastasen ist kurz und beträgt im Median 6-12 Monate (Anteby et al. 1992) (Barondes et al. 1989) (Greer 1954) (Maor et al. 1977) (Saßmannshausen et al. 1993) (Shields et al. 1997) (Wiegel et al. 1995). Bei Mammakarzinompatienten beträgt sie etwa 11-15 Monate, während sie bei Patienten mit Bronchialkarzinom nur bei 3-7 Monaten liegt (Shields et al. 1997) (Rudoler et al. 1997a). Bei 25-30% der Patienten ist die Aderhaut beidseits betroffen. Das häufigere Auftreten einer Aderhautmetastasierung im linken Auge im Vergleich zum rechten Auge, welches früher häufiger postuliert wurde, wird heute nicht mehr gesehen (Schinz 1939) (Saßmannshausen et al. 1993) (Beati et al. 1994) (Shields et al. 1997). Der Zeitraum von der primären Diagnose bis zum Auftreten der Aderhautmetastasierung liegt beim Mammakarzinom zwischen 20-45 Monaten, bei Bronchialkarzinomen lediglich zwischen 2 und 10 Monaten (Saßmannshausen et al. 1993) (Shields et al. 1997) (Demirci et al. 2003). Die Ursache hierfür ist wahrscheinlich die kürzere Überlebenszeit der Patienten mit Bronchialkarzinomen verglichen mit Patienten mit Mammakarzinom.

1.3 Häufigkeit der Aderhautmetastasierung

Das maligne Melanom der Aderhaut oder auch Aderhautmelanom ist der klinisch häufigste primär intraokulare Tumor. Seine jährliche Inzidenz wird mit ca. 5-6/Millionen Einwohner angenommen (Teikari&Raivio 1985) (Singh&Topham 2003). Die Aderhautmetastase ist eine wichtige Differentialdiagnose des malignen Aderhautmelanoms, da sich das weitere diagnostische und therapeutische Vorgehen grundsätzlich unterscheidet. Da das Aderhautmelanom eine ausgesprochene Strahlenresistenz aufweist, erfolgt die Therapie in der Regel als hochdosierte Brachytherapie mittels Ruthenium-106- bzw. Jod-131-Applikatoren (Lommatzsch 1979) oder mittels Protonen-Teletherapie (Giblin et al. 1989) (Shields et al. 1991) (Shields et al. 1993). Im Gegensatz zum Aderhautmelanom sind Aderhautmetastasen einer konventionellen perkutanen Strahlentherapie mittels Photonen-Teletherapie gut zugänglich (Rudoler et al. 1997a) (Rudoler et al. 1997b) (Wiegel et al. 1997) (Wiegel et al. 1999b). Die Prognose quoad vitam hingegen ist bei den letzteren hingegen grundsätzlich schlechter, zudem kann die Aufdeckung weiterer Organmetastasen die Indikation für eine systemische Chemotherapie bedeuten (Wiegel et al. 1999b).

Reihenuntersuchungen belegen, dass der häufigste Fall einer Aderhautmetastasierung durch ein Bronchialkarzinom zu erwarten ist. So konnten Kreusel et al. anhand einer Reihenuntersuchung an 84 strahlentherapeutischen Patienten mit metastasiertem Bronchialkarzinom zeigen, dass in 7 % der Fälle mit einer, wenn auch klinisch überwiegend asymptomatischen Aderhautmetastasierung zu rechnen ist (Kreusel et al. 2002). Diese Zahlen entsprechen in der Größenordnung denen von Albert und Rubinstein, die bei einem von 50 Patienten mit Bronchialkarzinom eine Aderhautmetastasierung fanden (Albert et al. 1967a). Hochgerechnet auf die Gesamtzahl von an einem Bronchialkarzinom Verstorbenen pro Jahr in Deutschland ergab sich daraus eine jährliche Inzidenz der Aderhautmetastasierung in dieser Patientengruppe, die etwa dreimal so hoch ist wie des häufigsten primären intraokularen Tumors, des malignen Aderhautmelanoms. In einer Untersuchung an 120 Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom zeigte sich eine vergleichbare Prävalenz der Aderhautmetastasierung von 5% (Wiegel et al. 1998a). Es zeigte sich ebenfalls eine gute Übereinstimmung mit den von Albert und Rubinstein sowie von Mewis und Young berichteten Zahlen, die eine Aderhautmetastasierung bei jeweils 4 von 52 (entsprechend 7,7%) bzw. 9 von 98 (entsprechend 9,2 %) Patientinnen mit

metastasiertem Mammakarzinom diagnostizierten. Hochgerechnet ergab sich daraus eine jährliche Inzidenz einer Aderhautmetastasierung auf Grund eines metastasierten Mammakarzinoms, die zwar nur halb so groß ist wie die auf Grund eines Bronchiakarzinoms, jedoch noch deutlich höher als die des Aderhautmelanoms. Im Gegensatz zu diesen errechneten jährlichen Inzidenzen stehen jedoch die Zahlen von Patienten mit intraokularen Tumoren in klinischen Fallserien. So bestehen Serien von Patienten mit Aderhautmetasierung überwiegend aus Patientinnen mit einem metastasiertem Mammakarzinom und nicht aus Patienten mit metastasiertem Bronchiakarzinom (Shields et al. 1997) (Demirci et al. 2003). Überdies sind die Fallzahlen dieser Serien wesentlich kleiner als die berichteten Fallzahlen von Patienten mit einem Aderhautmelanom (Singh et al. 2000).

1.4 Ziele der Studie

Ziel dieser Untersuchung ist die klinische Charakterisierung der Aderhautmetastasierung.

Im Einzelnen sollen charakterisiert werden:

- das der Aderhautmetastasierung zu Grunde liegende Primärtumorspektrum
- die diagnostischen Kriterien für das Vorliegen einer Aderhautmetastasierung
- der klinisch-ophthalmologische Aspekt der Aderhautmetastasierung, insbesondere im Hinblick auf die differentialdiagnostische Abgrenzung zum malignen Aderhautmelanom
- die vorhandene weitere Organmetastasierung
- die klinische Häufigkeit der Aderhautmetastasierung

2 Patienten und Methode

Die klinischen Daten von einundneunzig konsekutiven Patienten mit einer von 1994 bis 2002 in der Augenpoliklinik der Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, diagnostizierten Aderhautmetastasierung wurden retrospektiv erfasst und ausgewertet. Die Datenerfassung erfolgte anhand der Krankenakten der Augenklinik, der Krankenakten anderer behandelnder Kliniken, wie der Abteilung für Strahlentherapie, der Frauenklinik oder der pulmologischen Abteilung. Die Auswertung der ophthalmoskopischen Charakteristika erfolgte anhand der im Fotoarchiv der Augenabteilung archivierten Fundusfotografien und in Einzelfällen auch der Fluoreszenzangiografien der Aderhautmetastasen (Krause et al. 2002). Die Augenklinik stellt ein bedeutendes überregionales Zentrum für die Behandlung okulärer Tumoren dar, so dass davon ausgegangen werden kann, dass die überwiegende Mehrzahl der regionalen Patienten mit einer symptomatischen Aderhautmetastasierung in der Augenklinik vorgestellt wurden.

Patienten, bei denen eine intraokulare Metastasierung im Rahmen einer ophthalmoskopischen Screeninguntersuchung zur Bestimmung der Häufigkeit intraokularer Metastasen diagnostiziert wurde, wurden nicht in die Untersuchung eingeschlossen (Wiegel et al. 1998a) (Kreusel et al. 2000) (Kreusel et al. 2002). Bei allen Patienten erfolgte eine komplette ophthalmologische Untersuchung, die den besten korrigierten Visus mittels standardisierter Sehproben, eine Spaltlampenuntersuchung, eine indirekte binokulare Funduskopie sowie eine standardisierte A- und B-Bild-Sonographie umfasste. Die sonographische Binnenreflektivität der chorioidalen Metastasen wurde mittels A-Bild-Sonographie als Höhe des durchschnittlichen Binnenechos im prozentualen Verhältnis zum Skleraecho bestimmt.

Bei allen Patienten erfolgte ein vollständiges Staging der Tumorerkrankung bzw. bei bisher nicht bekannter Tumorerkrankung eine Primärtumorsuche die aus einem CT von Kopf, Thorax und Abdomen sowie einer Knochenszintigraphie bestand. Bei allen Patienten lag eine histologische Sicherung der Tumorerkrankung vor.

Das ophthalmoskopische Erscheinungsbild der chorioidalen Metastasen wurde nach folgenden Aspekten bewertet:

- Lage der Metastasen im Fundus: juxtapapillär (Kontakt zum Sehnervenkopf), hinterer Pol (Makula, Kontakt zu den Gefäßbögen, aber kein Kontakt zum Sehnervenkopf), periphere Retina (nicht hinterer Pol, kein Kontakt zu den Gefäßbögen), Ziliarkörperinfiltration
- Form der Metastasen: flach, halbkugelförmig
- Pigmentierung: amelanotisch, gering, mäßig oder dicht pigmentiert
- Farbe: weißlich, gelblich, orange, bräunlich

Die jährliche Inzidenz der symptomatischen Aderhautmetastasierung in Berlin wurde auf der Basis der jährlichen Todesraten für die entsprechende Tumorerkrankung nach der Angabe im Berliner Krebsregister (GKR 2000), in der Annahme, dass alle dort angegebenen Patienten an einer metastasierten Tumorerkrankung verstarben, und der jährlichen Anzahl Berliner Patienten in dieser Studie errechnet. Die jährliche Anzahl von an einem Mammakarzinom Verstorbenen wurde im GKR für das Jahr 2000 mit 703, die jährliche Anzahl von an einem Bronchialkarzinom Verstorbenen mit 1590 angegeben. Zum Vergleich wurde die Anzahl der pro Jahr diagnostizierten Berliner Patienten mit Aderhautmelanom aus der klinikeigenen Tumordatei herangezogen (unpublizierte Daten). Die Anzahl der in der Berliner Bevölkerung zu erwartenden jährlichen Patienten mit einem Aderhautmelanom wurde aus den publizierten Zahlen großer Inzidenzstudien berechnet (Teikari&Raivio 1985) (Singh&Topham 2003).

Bei Beendigung der Studie lagen von 66 Patienten die Sterbedaten vor. Die Berechnung der Überlebenszeiten erfolgte mittels eines konventionellen Statistikprogramms (JMP 3.1.6, SAS Institut) nach der Kaplan-Meier-Methode. Bei normal verteilten numerischen Angaben erfolgen die Angaben als Mittelwert±Standardabweichung (SD), bei nicht normal verteilten Werten (z.B. Visus) als Median. Für nominale x-Werte und kontinuierliche y-Werte, wurde eine ANOVA-Analyse durchgeführt. Für nominale x-Werte und nominale y-Werte wurde der zweiseitige Fisher's exact Test gewählt (Guggenmoos-Holzmann 1996).

3 Ergebnisse

3.1 Allgemeine Patientendaten

Die Basisdaten der untersuchten Patienten sind in Tabelle 1 aufgeführt. Das mittlere Alter bei Erstvorstellung betrug 58,5 Jahre, das Verhältnis von weiblichen zu männlichen Patienten war 61 zu 30. Bei 83% der Patienten war bereits eine Tumorerkrankung bekannt, diese war im Median 34,3 Monate vor Diagnose der Aderhautmetastasierung diagnostiziert worden.

Tabelle 1: Basisdaten von 91 Patienten bei Diagnose der Aderhautmetastasierung

Alter bei Erstvorstellung (Median, Min., Max.)	58,5 (31,8-83,1) Jahre
Weiblich : Männlich	61:30
Bekannte Tumorerkrankung	77 (83 %)
Medianes Intervall seit Diagnose des Primärtumors (Median, Min., Max.)	34,3 (1,5-260,1) Monate

3.2 Okuläre Befunde

Die okulären Befunde sind in Tabelle 2 gezeigt. Bei 119 von 182 Augen bestand eine intraokulare Metastasierung, die bei 95% der Patienten symptomatisch war, bei 5% der Patienten handelte es sich um einen Zufallsbefund. Der Visus der betroffenen Augen zeigte sich auf im Median auf 0,5 gegenüber 1,0 bei nicht betroffenen Augen reduziert ($p < 0.0001$). Insgesamt zeigten sich 62 rechte und 57 linke Augen betroffen. Bei 62% der Patienten bestand eine solitäre Metastase, bei den anderen Patienten fanden sich multiple (2 bis 10) Metastasen. Die mediane Anzahl an Metastasen pro betroffenen Auge war eins, die mittlere Tumordicke betrug 3,3 mm, minimal 0,9 mm, maximal 8,9 mm. An einem Auge bestand eine Ziliarkörperbeteiligung, bei allen anderen Augen war nur die posteriore Uvea betroffen. Bei 38% der Augen bestand eine juxtapapilläre (am Rand der Papille gelegene) Metastasierung, in 61% der Augen war der hintere Augenpol betroffen (ohne Beteiligung der Papille), und in 13 % der Augen zeigten sich Metastasen im Bereich der peripheren Netzhaut.

Ophthalmoskopisch zeigten die Aderhautmetastasen überwiegend ein grau-weißes (36%, Foto 1a) oder gelblich-weißes (54%, Foto 1b) Erscheinungsbild, ohne (38%) oder mit mäßiger (54%, Foto 2) Pigmentierung und einer nur geringen (70%) Prominenz von im Mittel $2,6 \pm 0,4$ mm. In einer Minderheit (39%) der betroffenen Augen zeigten die Metastasen ein hochprominentes, halbkugelförmiges Erscheinungsbild (Foto 3) von im Mittel $5,7 \pm 0,4$ mm Prominenz.

Eine exsudative Netzhautablösung in der unteren Peripherie fand sich in 42 Augen mit Aderhautmetastasierung. Die mittlere Tumorprominenz betrug 4,3 mm in den Augen mit exsudativer Netzhautablösung im Gegensatz zu 2,6 mm in Augen ohne Netzhautablösung ($p = 0,002$).

Die Verteilung der in der A-Bild-Sonographie ermittelten Binnenreflektivitäten der Läsionen ist in Abbildung 1 gezeigt. Es fand sich eine gleichmäßige Verteilung der gemessenen Binnenreflektivitäten ohne ein Überwiegen hoher Binnenreflektivitäten.

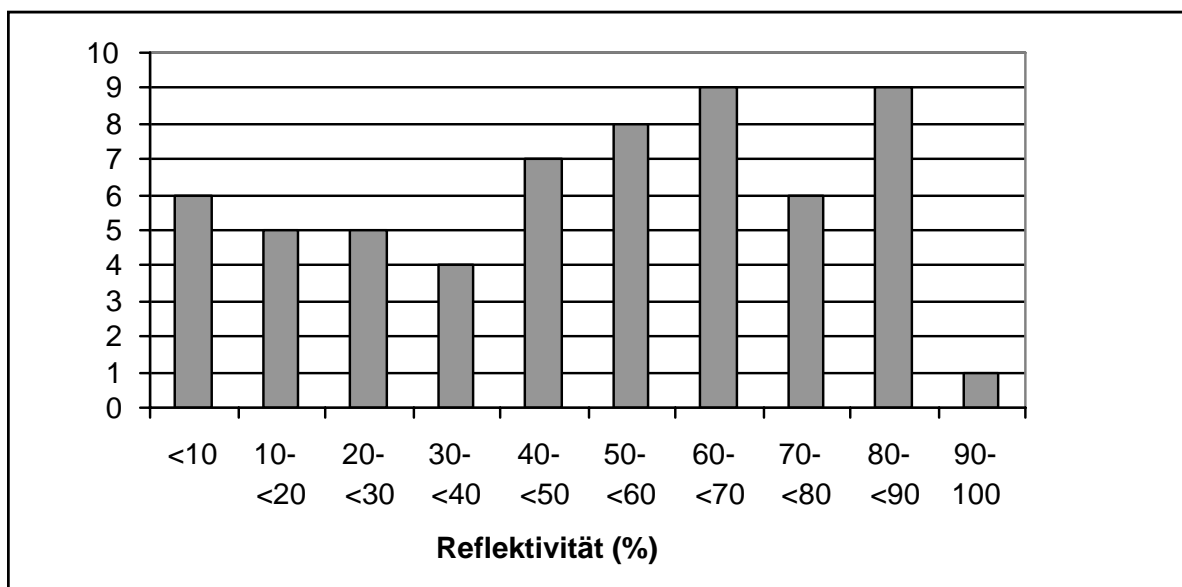


Abb. 1: Verteilung der in der A-Bild Sonografie gefundenen Binnenreflektivitäten bei 61 Augen von 61 Patienten mit einer Aderhautmetastasierung bei metastasierter Karzinomerkrankung. Diese Daten lagen nicht für alle betroffenen Augen vor

Tabelle 2: Okuläre Befunde bei Diagnose der Aderhautmetastasierung

n Augen mit AHM / alle Augen	119 / 182
Medianer Visus von Augen mit AHM	0,5 (1/35-1,2)
Medianer Visus der nicht-betroffenen Augen	1,0 (non lux-1,2)
Rechtes Auge / linkes Auge betroffen	62 / 57
Solitäre Metastase	56 (62%) Patienten
Multiple Metastasen (2-10)	35 (38%) Patienten
Mediane Metastasenanzahl / betroffenes Auge	1 (1-10)
Mittlere Tumordicke	3,3±2,3 (0,9-8,9)
Lokalisation der Metastasen	
Juxtapapillär	45 (38% Augen)
Hinterer Pol, nicht juxtapapillär	73 (61% Augen)
Periphere Netzhaut	15 (13% Augen)
Ziliarkörperbeteiligung	2 (2% Augen)
Funduskopischer Aspekt der Metastasen	
Pigmentierung	
Unpigmentiert	45 (38% Augen)
Mäßig pigmentiert	64 (54% Augen)
Dicht pigmentiert	10 (8% Augen)
Farbe	
Grau-weiß	43 (36% Augen)
Gelb-weiß	64 (54% Augen)
Orange-rot	2 (3% Augen)
Braun	5 (7% Augen)
Form	
Flach	68 (70% Augen)
Halbkugelförmig	23 (30% Augen)
Exsudative tumorferne Netzhautablösung	42 / 119 (35%) betroffene Augen

AHM=Aderhautmetastasierung

3.3 Primärtumoren

Die der intraokularen Metastasierung zu Grunde liegenden Primärtumoren sind in Tabelle 3 aufgeführt. Bei Erstvorstellung war bei 52% der Patienten ein Mammakarzinom sowie bei 10% ein Bronchialkarzinom bekannt. Bei drei Patienten bestand ein metastasiertes Aderhautmelanom, bei jeweils 2 Patienten ein Nierenzellkarzinom, ein Darmkarzinom, ein Prostatakarzinom oder ein kutanes Melanom als Grunderkrankung. Bei jeweils einem Patienten war ein Ovarialkarzinom, ein Zervixkarzinom, ein Pleurakarzinom oder ein Thymuskarzinom bekannt. Bei 17 Patienten (19%) war bei Erstvorstellung mit Aderhautmetastasierung kein Primärtumor bekannt. Nach Abschluss der Screeninguntersuchungen konnte bei 14 dieser 17 Patienten mit bisher nicht bekannter Tumorerkrankung eine Primärtumordiagnose gestellt werden. Bei allen diesen 14 Patienten bestand ein metastasiertes Bronchialkarzinom. Zwei der Patienten mit nicht diagnostizierter Tumorerkrankung verstarben an einem metastasierten Adenokarzinom, vermutlich pulmonaler Herkunft. In dem verbliebenen Fall einer Aderhautmetastasierung mit unbekanntem Primärtumor wurde autoptisch die Verdachtsdiagnose eines metastasierten Adenokarzinoms des Pankreas gestellt. Bei Diagnose der Aderhautmetastasierung lag bei 51% der Patienten eine metastasierte Tumorerkrankung bereits vor.

Tabelle 3: Primärtumoren und Häufigkeit einer Organmetastasierung bei 91 Patienten mit Aderhautmetastasierung

Primärtumor	Bei Erstvorstellung	Nach systemischem Screening
Mammakarzinom	48 (52 %)	48 (52 %)
Bronchialkarzinom	9 (10 %)	23 (25 %)
Unbekannter Primärtumor	17 (19 %)	3 (3 %)
Kutanes Melanom	3 (3 %)	3 (3 %)
Aderhautmelanom	3 (3 %)	3 (3 %)
Nierenzellkarzinom	2 (2 %)	2 (2 %)
Intestinales Karzinom	2 (2 %)	2 (2 %)
Prostatakarzinom	2 (2 %)	2 (2 %)
Ovarialkarzinom	1 (1 %)	1 (1 %)
Zervixkarzinom	1 (1 %)	1 (1 %)
Pleurakarzinom	1 (1 %)	1 (1 %)
Thymuskarzinom	1 (1 %)	1 (1 %)
Bekannte Organmetastasierung	46 (51%)	85 (93%)

3.4 Weitere Organmetastasen

Nach Durchführung der systemischen Screeninguntersuchung mittels CT, Sonographie und Knochenszintigraphie fand sich bei 93 % aller Patienten eine metastatische Erkrankung von anderen Organsystemen als der Aderhaut (s. Tabelle 4). Im Median waren zwei weitere Organsysteme von einer Metastasierung betroffen. Am häufigsten fanden sich Knochenmetastasen (58,4% aller Patienten), Lungenmetastasen (56,8% aller Patienten), Lebermetastasen (51,1% aller Patienten) und Hirnmetastasen (20,2% aller Patienten). Die nach der Kaplan-Meier-Methode berechnete mediane Überlebenszeit aller Patienten nach Diagnose der Aderhautmetastasierung betrug 33,3 Monate (s. Abb. 2).

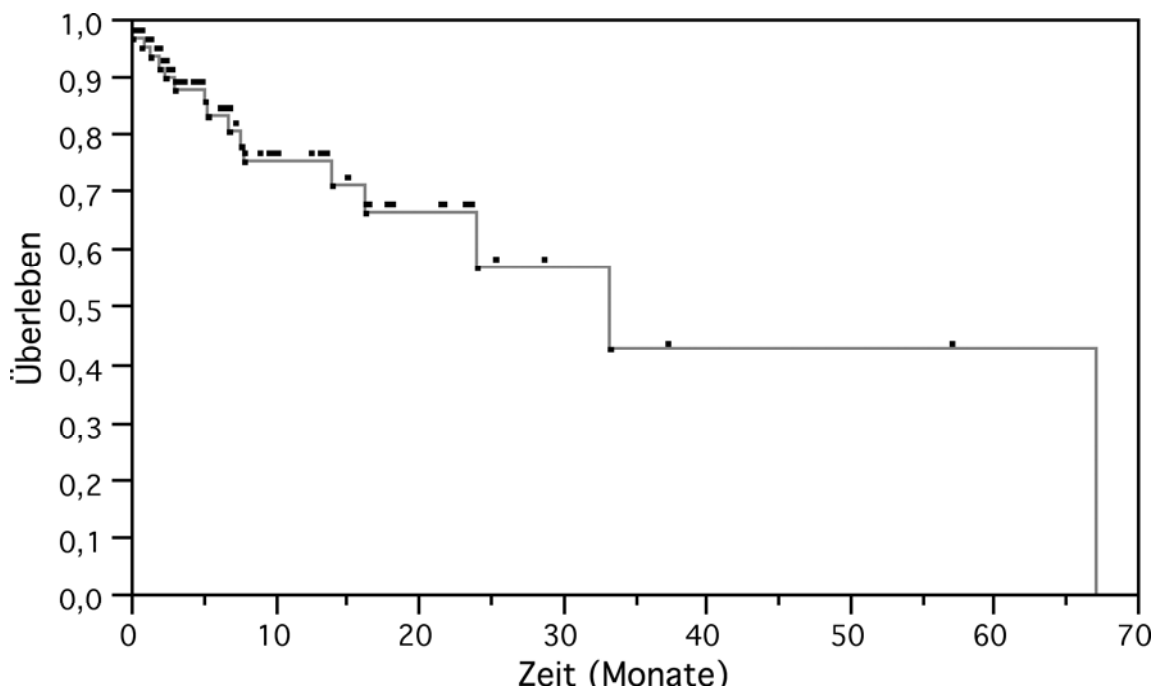


Abb. 2: Kaplan-Meier-Analyse der Überlebenszeit von 91 Patienten mit Aderhautmetastasierung einer Karzinomerkrankung

Tabelle 4: Organmetastasierung, Häufigkeit einer zuvor durchgeführten Chemotherapie und Prognose quoad vitam von 91 Patienten mit einer Aderhautmetastasierung eines metastasierten Karzinoms

Mediane Anzahl weiterer von einer Metastasierung betroffener Organe	2 (0-8)
Knochenmetastasen	52 (58,4%)
Lungenmetastasen	50 (56,8%)
Lebermetastasen	45 (51,1%)
Hirnmetastasen	18 (20,2%)
Andere Organsysteme	21 (23,1%)
Z. n. Chemotherapie	48 (52,7%) Monate
Medianes Intervall von Chemotherapie zur Aderhautmetastasierung	18,3 (1,5-202,9) Monate
Medianes Überleben nach Aderhautmetastasierung	33,3 Monate

Andere Organsysteme = Schilddrüse, Haut, Herz, Muskulatur, Niere, Thymus, Abdomen, Pleura, Nebenniere

3.5 Klinische Charakteristika bei Bronchialkarzinom

Dreiundzwanzig Patienten mit einer Aderhautmetastasierung bei Bronchialkarzinom wurden in die Studie eingeschlossen. Die Basisdaten dieser Patienten sind in Tabelle 5 gezeigt.

Tabelle 5: Basisdaten von 23 Patienten mit Bronchialkarzinom bei Diagnose einer symptomatischen Aderhautmetastasierung

Alter	60,7±9,9 Jahre (Bereich: 41,3 – 72,2)
Weiblich: Männlich	8:15
Bekanntes Bronchialkarzinom	8 (35%) Patienten
Medianes Intervall von Diagnose des Bronchialkarzinom	12,8 Monate (Bereich: 1,5-24,3)

Das Durchschnittsalter bei Diagnose der Aderhautmetastasierung betrug 60,7 Jahre, das Mindestalter 41,3 Jahre, der älteste Patient war 72,2 Jahre alt. Das Verhältnis von weiblichen zu männlichen Patienten betrug 7 zu 15. Bei 8 Patienten war die Diagnose eines Bronchialkarzinoms bei Auftreten der Aderhautmetastasierung bekannt. Das mediane Intervall von Diagnose des Bronchialkarzinoms bis zum Auftreten der Aderhautmetastasierung betrug bei diesen 8 Patienten 12,8 Monate, mindestens 1,5 und höchstens 24,3 Monate. Bei den 14 anderen Patienten wurde das Bronchialkarzinom mit einem medianen Intervall von 0,4 Monaten (Minimum: 0,1, Maximum: 3,1) nach Auftreten der Aderhautmetastasierung diagnostiziert. Bei 13 dieser Patienten konnte das Bronchialkarzinom mittels CT des Thorax diagnostiziert und durch eine Bronchoskopie mit Biopsie histologisch gesichert werden. Bei einem Patienten war das CT Thorax zum Zeitpunkt des Auftretens der Aderhautmetastase unauffällig, so dass eine pars plana Vitrektomie mit Biopsie des intraokularen Tumors durchgeführt wurde welche den Nachweis einer Aderhautmetastase eines Bronchialkarzinoms

erbrachte (Bechrakis et al. 2002). Drei Monate später konnte nach einem wiederholten CT das Bronchialkarzinom diagnostiziert und durch Bronchoskopie bioptisch gesichert werden.

Die histologischen Befunde der Primärtumoren, die Art und Anzahl der nicht-okulären Metastasen und die durchgeführten Therapien vor Diagnose der Aderhautmetastasen sind in Tabelle 6 gezeigt. Die Histologie des Primärtumors zeigte bei 9 Patienten ein Adenokarzinom, bei 5 Patienten ein kleinzelliges Bronchialkarzinom, bei 4 Patienten ein Plattenepithelkarzinom, bei 3 Patienten ein großzelliges Bronchialkarzinom und bei einem Patienten ein Karzinoid. Im Median waren 3 weitere, maximal bis zu 8 weitere Organsysteme von einer Metastasierung betroffen. Im Einzelnen fanden sich Knochenmetastasen bei 13, Lymphknotenmetastasen bei 11, Lebermetastasen bei 9, Hirnmetastasen bei 7, Lungenmetastasen bei 6 und Nebennierenmetastasen bei 5 Patienten. Bei 3 Patienten war vor Diagnose der Aderhautmetastasierung eine systemische Chemotherapie durchgeführt worden.

Tabelle 6: Histologie der Primärtumoren, Anzahl und Lokalisation der nicht-okulären Metastasen und zuvor durchgeführte systemische Therapien bei 22 Patienten mit Aderhautmetastasierung bei Bronchialkarzinom

Histologie des Primärtumors	
Adenokarzinom	9 (41%)
Kleinzelliges Bronchialkarzinom	5 (23%)
Plattenepithelkarzinom	4 (18%)
Großzelliges Bronchialkarzinom	3 (14%)
Karzinoid	1 (5%)
Mediane Anzahl weiterer von Metastasen befallener Organe	3 (0-8)
Betroffene Organsysteme	
Knochen	13 (59,1%)
Lymphknoten	11 (40,9%)
Leber	9 (15,2%)
Hirn	7 (31,8%)
Lunge	6 (27,0%)
Nebennieren	5 (22,7%)
Andere	5 (22,7%)
Z. n. Chemotherapie	3 (14,0%)

Andere = Schilddrüse, Haut, Herz, Muskel, Niere, Thymus, Abdomen

Die okulären Befunde bei Diagnose der Aderhautmetastasierung sind in Tabelle 7 gezeigt. Siebenundzwanzig Augen der 22 Patienten waren von einer Aderhautmetastasierung betroffen, 17 rechte und 10 linke Augen. Der mediane Visus der betroffenen Augen betrug 0,6, der nicht-betroffenen Augen 0,8. Es fanden sich in betroffenen Augen eine bis vier Metastasen, im Median eine. In 22 Augen fanden sich solitäre, in 5 Augen multiple Metastasen. Die mittlere Prominenz der Tumoren betrug 4,2 mm, minimal 1,8, maximal 8,1 mm. In 8 Augen zeigten sich flache, plateauförmige Läsionen, während in 9 Augen die Metastasen eine halbkugelförmige Morphologie zeigten. In 8 Augen fanden sich juxtapapilläre Metastasen, in 14 Augen am hinteren Pol ohne Kontakt zum Sehnervenkopf lokalisierte Metastasen, in 4 Augen in der Netzhautperipherie lokalisierte Metastasen und in einem Auge bestand eine Ziliarkörperbeteiligung. Eine exsudative, tumorferne Netzhautablösung lag in 9 Augen vor. Funduskopisch zeigten sich die Metastasen in 8 Augen unpigmentiert, in 14 Augen mäßig und in 5 Augen dicht pigmentiert. In 4 Augen zeigten sich in den Metastasen sichtbare Tumorgefäße, bei 2 Augen bestanden retinale Blutungen und in einem Auge eine retinale Infiltration der Aderhautmetastase.

Tabelle 7: Okuläre Befunde bei Diagnose einer Aderhautmetastasierung bei 27 betroffenen Augen von 22 Patienten mit metastasiertem Bronchialkarzinom

Anzahl der Augen mit Aderhautmetastasierung / alle Augen	27 / 44 (61%) Augen
Rechtes Auge : Linkes Auge betroffen	17 : 10
Medianer Visus betroffener Augen	0,6 (Lichtschein-1,0)
Medianer Visus nicht-betroffener Augen	0,8 (Handbewegungen-1,2)
Mediane Metastasenanzahl / betroffenes Auge	1 (1-4)
Solitäre Metastase	18 (78%) Patienten
Multiple Metastasen	5 (19%) Augen
Mittlere Prominenz aller Tumoren	4,2±2,0 (range: 1,8-8,1) mm
Tumorform	
Plateauförmig	18 (67%) Augen
Halbkugelförmig	9 (33%) Augen
Lokalisation der Tumoren	
Juxtapapillär	8 (30%) Augen
Hinterer Pol, nicht juxtapapillär	14 (52%) Augen
Retinale Peripherie	4 (15%) Augen
Ziliarkörperbeteiligung	1 (4%) Augen
Exsudative Netzhautablösung	9 (33%) Augen
Funduskopischer Aspekt der Metastasen	
Unpigmentiert	8 (30%) Augen
Mäßig pigmentiert	14 (52%) Augen
Dicht pigmentiert	5 (19%) Augen
Sichtbare Tumorgefäße	4 (15%) Augen
Intraretinale Blutungen	2 (7%) Augen
Retinale Infiltration	1 (4%) Augen

Die durchgeführten therapeutischen Maßnahmen, Behandlungsergebnisse und die Prognose quoad vitam der Patienten sind in Tabelle 8 aufgeführt. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 2,6, minimal 0,2, maximal 17,5 Monate. Zum Zeitpunkt der Beendigung der Studie waren 16 Patienten an der metastasierten Tumorerkrankung verstorben. Die mediane Überlebenszeit nach Diagnose der Aderhautmetastasierung gemäß der Kaplan-Meier-Analyse betrug 12,5 Monate (Abb. 3). Die berechnete Überlebenswahrscheinlichkeit betrug 48% nach einem Jahr und 11% zwei Jahre nach Diagnose der Aderhautmetastasierung. Bei 2 Patienten wurde eine Vitrektomie mit Biopsie des Tumors durchgeführt. Bei einem Patienten erfolgte diese Maßnahme, da zum Zeitpunkt der Diagnose der Aderhautmetastasierung mittels bildgebender Verfahren keine zu Grunde liegende Tumorerkrankung nachweisbar war. Bei einem weiteren Patienten erfolgte eine Vitrektomie mit Tumorbiopsie, da die Aderhautmetastasierung eine untypische retinale Infiltration aufwies. Bei 18 Patienten (78%) wurde eine perkutane Strahlentherapie der Aderhautmetastasierung eingeleitet. Die perkutane Strahlentherapie wurde bei zwei Patienten auf Grund der rasch voranschreitenden Grunderkrankung nicht beendet. Ein Patient erhielt eine Ruthenium-106-Brachytherapie einer 5,2 mm prominenten peripheren Läsion, ein weiterer Patient erhielt eine Brachytherapie im Anschluss an eine Vitrektomie mit Biopsie einer juxtapapillären Metastase. Der mediane Visus behandelter Augen betrug 0,6 (minimal 0,05, maximal 1,0) vor der Behandlung und 0,3 (minimal non lux, maximal 1,0) nach Abschluss der Behandlung. Eine Visusverschlechterung erlitten 6 Augen, eine Visusstabilisierung konnte bei 13 Augen und eine Visusverbesserung bei 2 Augen beobachtet werden. Komplikationen der Therapie umfassten eine totale exsudative Netzhautablösung bei 3 Augen sowie eine Glaskörperblutung und eine Papillopathie bei jeweils einem Auge. Bei jeweils einem Auge war auf Grund dieser behandlungsbedingten Komplikation eine Vitrektomie bzw. eine Enukeation erforderlich.

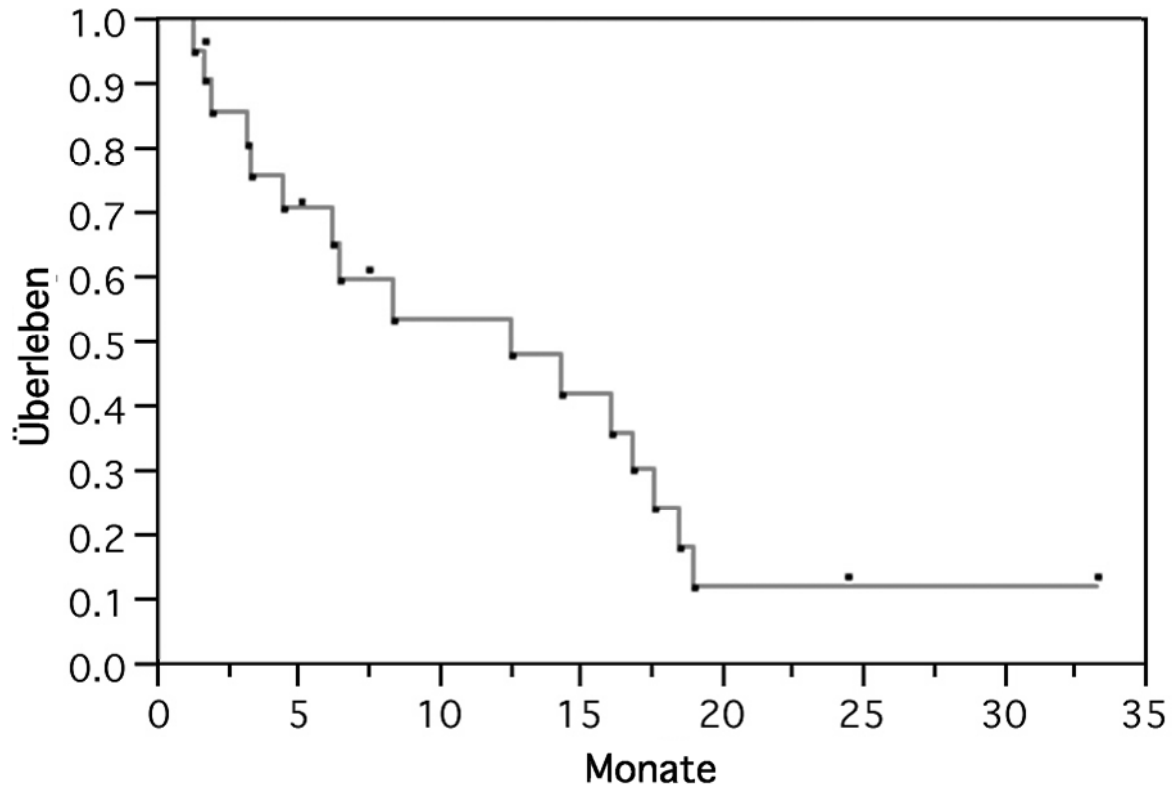


Abb. 3: Kaplan-Meier-Analyse der Überlebenszeit von 23 Patienten mit metastasiertem Bronchialkarzinom nach Diagnose einer Aderhautmetastasierung

Tabelle 8: Therapie und Prognose bei 23 Patienten mit einer Aderhautmetastasierung bei metastasiertem Bronchialkarzinom

Medianes follow-up (Bereich)	2,6 (0,2-17,5) Monate
An Tumorerkrankung verstorben	16 (69%) Patienten
Medianes Überleben (Kaplan-Meier-Analyse)	12,5 (4,5-17,6) Monate
Okuläre Tumorbiopsie durchgeführt	2 (9%) Patienten
Perkutane Strahlentherapie eingeleitet	18 (78%) Patienten
Brachytherapie	2 (9%) Patienten
Mittlere Tumordicke vor Behandlung	4,3±2,0 (1,6-8,1) mm
Mittlere Tumordicke nach Behandlung	2,3±2,5 (0-8,8) mm
Medianer Visus vor Behandlung	0,6 (0,05-1,0)
Medianer Visus nach Behandlung	0,3 (non lux-1,0)
Visusverschlechterung	6 / 21 (29%) Augen
Visusstabilisierung	13 / 21 (62%) Augen
Visusverbesserung	2 / 21 (10%) Augen
Komplikationen der Therapie	
Totale exsudative Netzhautablösung	3 / 21 (14%) Augen
Glaskörperblutung	1 / 21 (5%) Augen
Papillopathie	1 / 21 (5%) Augen
Enukleation erforderlich	1 / 21 (5%) Augen
Vitrektomie erforderlich	1 / 21 (5%) Augen

3.6 Klinische Charakteristika der Aderhautmetastasierung bei Mammakarzinom

Achtundvierzig Patienten mit einer Aderhautmetastasierung auf der Grundlage eines Mammakarzinoms wurden in die Studie eingeschlossen. Die Basisdaten dieser Patienten sind in Tabelle 9 gezeigt. Sechsendvierzig Patienten waren weiblich und 2 Patienten waren männlich. Bei allen Patienten war die Diagnose eines Mammakarzinoms vor der Diagnose der Aderhautmetastasierung bekannt. Das mediane Intervall seit der Diagnose des Primärtumors betrug 42,4 Monate.

Tabelle 9: Basisdaten von 48 Patienten bei Diagnose einer symptomatischen Aderhautmetastasierung bei Mammakarzinom

Mittleres Alter (Minimum - Maximum)	54,4 Jahre (31,8 – 83,1)
Weiblich : Männlich	46 : 2
Bekanntes Mammakarzinom	48 (100%)
Medianes Intervall seit Diagnose (Minimum-Maximum)	42,4 (3,5-260,2) Monate
Bekannte weitere Metastasierung	31 (65%) Patienten

Die Häufigkeit einer Organmetastasierung in nicht-okuläre Organe, die Verteilung der weiteren Organmetastasen auf die verschiedenen Organsysteme sowie die vor und nach der Diagnose der Aderhautmetastasierung durchgeführten lokalen und systemischen Therapieverfahren sind in Tabelle 10 aufgeführt. Bei 31 Patienten war bei Diagnose der Aderhautmetastasierung eine systemische Metastasierung in andere Organsysteme bekannt. Bei 33 Patienten (72%) wurden weitere von einer Metastasierung betroffene Organsysteme durch das anlässlich der Diagnose der Aderhautmetastasierung veranlasste systemische Screening detektiert. Im Median war vor der Diagnose der Aderhautmetastasierung eine Metastasierung in ein Organsystem

(minimal null, maximal drei), nach der Diagnose der Aderhautmetastasierung in drei (minimal zwei, maximal fünf) über die Aderhautmetastasierung hinaus gehende Organsysteme bekannt. Bei 17 Patienten (37%) wurde durch dieses Screening eine bis dahin nicht bekannte, über die Aderhautmetastasierung hinausgehende Organmetastasierung diagnostiziert, so dass schließlich bei allen Patienten eine nicht-okuläre Metastasierung nachweisbar war. Bei 70% der Patienten und somit am häufigsten fanden sich Lungenmetastasen, gefolgt von Knochenmetastasen (63%), Lebermetastasen (57%), Lymphknotenmetastasen (35%) und Hirnmetastasen (22%). Bei 28 % der Patienten fanden sich weitere betroffene Organsysteme wie die Haut, Pleura, Milz, Herz oder Gastrointestinaltrakt. Bei 14 Patienten (30%) wurde auf Grund dieser Screeningergebnisse eine systemische Therapie oder lokale Strahlentherapie der metastasierten Tumorerkrankung initiiert. Vierunddreißig der Patienten mit Mammakarzinom waren am Ende der Studie verstorben. Die mediane Überlebenszeit nach Diagnose der Aderhautmetastasierung wurde mittels Kaplan-Meier-Analyse berechnet und betrug 13,1 Monate (Abb. 4).

Tabelle 10: Nummer und Lokalisation nicht-okulärer Metastasen, durchgeführte systemische Therapie vor und nach Diagnose einer Aderhautmetastasierung sowie Überlebensdaten bei 48 Patienten mit Mammakarzinom

	Vor Diagnose der Aderhautmetastasierung	Nach Diagnose der Aderhautmetastasierung
Mediane Anzahl betroffener Organe (Minimum, Maximum)	1 (0-3)	3 (2-5)
Bekannte nicht-okuläre Metastasierung	31 (65%) Patienten	48 (100%) Patienten
Anteil der Patienten mit entsprechender Organmetastasierung		
Lungenmetastasen	37 %	70 %
Knochenmetastasen	35%	63%
Lebermetastasen	15 %	57%
Lymphknotenmetastasen	15 %	35 %
Hirnmetastasen	7 %	22 %
Andere betroffene Organsysteme	9 %	28 %
Durchgeführte Therapien		
Strahlentherapie	48 %	11 %
Hormontherapie	33 %	4 %
Chemotherapie	72 %	15 %

Andere Organsysteme: Haut, Pleura, Milz, Herz, Gastrointestinaltrakt

Die okulären Befunde bei Vorliegen eines Mammakarzinoms als Grunderkrankung sind in Tabelle 11 gezeigt. Insgesamt waren 63 Augen von einer Aderhautmetastasierung betroffen, 32 rechte und 31 linke Augen. Der mediane Visus betroffener Augen betrug 0,5 (Minimum 0,2, Maximum 0,8), der mediane Visus nicht betroffener Augen 1,0 (Minimum 0,8, Maximum 1,0). Bei 25 Patienten (52%) fand sich eine solitäre Metastase, d.h. eine einzelne Metastase in nur einem betroffenen Auge. In 27 betroffenen Augen fanden sich multiple -bis zu 10- Metastasen. Die mediane Anzahl von Metastasen in betroffenen Augen war eins. In 4 Augen zeigte sich die Aderhautmetastasierung als halbkugelförmige Tumoren. In 6 Augen zeigte sich metastasennahe subretinale Flüssigkeit, in 11 Augen zeigte sich metastasenferne subretinale Flüssigkeit in Form einer begleitenden Netzhautablösung. In 25 betroffenen Augen zeigten sich die Metastasen amelanotisch, d.h. unpigmentiert, in 35 Augen fleckig pigmentiert und in 3 Augen dicht pigmentiert. In 57 Augen war der hintere Augenpol von einer Metastasierung betroffen, in 4 Augen lediglich die Netzhautperipherie und bei 2 Augen fand sich eine Ziliarkörperbeteiligung. Die mittlere Tumordicke betrug 2,8 mm, minimal 0,9 mm, maximal 8,2 mm. Zusammengefasst zeigte sich bei 94% der Augen die Metastase als eine flache, gelblich-weiße Läsion mit diffusen Grenzen und unterschiedlichem Ausmaß an Pigmentierung (Foto 1). Überwiegend, nämlich zu 91%, fanden sich die Metastasen am hinteren Augenpol. Bei 4 betroffenen Patienten (6%) zeigte sich die Aderhautmetastasierung in Form eines dicken, von 4,6 bis 8,2 mm prominenten, halbkugelförmigen peripheren Tumors (Foto 3). Bei zwei dieser Patienten handelte es sich um solitäre Aderhautmetastasen, während bei den beiden anderen weitere Metastasen vorlagen und beide Augen betroffen waren. Bei allen vier Patienten war das Mammakarzinom bereits bekannt und weitere Organmetastasen (2-5 betroffene Organe) lagen vor. Drei dieser vier Patienten mit prominenten Aderhautmetastasen auf Grund eines Mammakarzinoms zeigten eine komplette Regression der Tumoren nach perkutaner Strahlentherapie. Bei einer Patientin mit einer 8,2 mm prominenten peripheren Läsion wurde eine Ruthenium-106-Brachytherapie durchgeführt, die zu einer kompletten Regression der Läsion innerhalb von 6 Wochen führte.

Das therapeutische Vorgehen, die okuläre und allgemeine Prognose dieser Patienten sind in Tabelle 12 aufgeführt. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 4,6 Monate. Am Ende der Studie waren 34 Patienten am metastasierten Mammakarzinom

verstorben. Anhand der Kaplan-Meier-Analyse (Abb. 4) errechnete sich ein medianes Überleben nach Diagnose der Aderhautmetastasierung von 13,1 Monaten. Bis auf einen wurden alle Patienten mittels perkutaner Strahlentherapie behandelt. Bei einem Patienten wurde eine Brachytherapie durchgeführt (siehe oben). Der mediane Visus behandelter Augen betrug 0,5 vor Behandlung und 0,6 nach Abschluss der Strahlentherapie. Die mittlere Tumordicke betrug 2,8 mm vor und 1,3 mm nach Abschluss der Behandlung. Insgesamt kam es bei 11 Augen zu einer Visusverschlechterung, bei 14 Augen zu einer Visusstabilisierung und bei 22 Augen zu einer Visusverbesserung nach perkutaner Strahlentherapie. Die Komplikationen der perkutanen Strahlentherapie beinhalteten eine vorübergehende Zunahme einer exsudativen Netzhautablösung bei 5 behandelten Augen sowie ein zur Erblindung führendes Sekundärglaukom bei einem Auge. Bei einer Patientin mit beidseitigem Visusverlust auf 0,05 auf Grund der Aderhautmetastasierung kam es zunächst nach der Strahlentherapie zu einem Visusanstieg auf 1,0. Zwei Monate nach Beendigung der Strahlentherapie kam es zu einer rasch progredienten bilateralen proliferativen Retinopathie unklarer Genese die schließlich zur praktischen Erblindung beider Augen führte.

Tabelle 11: Okuläre Befunde bei Diagnose einer Aderhautmetastasierung von 63 betroffenen Augen bei 48 Patienten mit Mammakarzinom

Anzahl Augen mit Aderhautmetastasierung / alle Augen	63 / 96 (6%) Augen
Rechtes Auge / linkes Auge	32 / 31 (51%/49%)
Medianer Visus betroffener Augen	0,5 (0,2-0,8)
Medianer Visus nicht-betroffener Augen	1,0 (0,8 – 1,0)
Solitäre Metastase	25 (52%) Patienten
Multiple Metastasen (2-10)	27 (43%, CI: 33-57%) Augen
Mediane Anzahl Metastasen / betroffenes Auge (Bereich)	1 (1-10)
Halbkugelförmiger Tumor	4 (6%) Augen
Subretinale Flüssigkeit metastasennah	6 (10%) Augen
Subretinale Flüssigkeit metastasenfern	11 (17%) Augen
Amelanotische Läsion	25 (40%) Augen
Fleckige Pigmentierung der Läsion	35 (55%) Augen
Dichte Pigmentierung der Läsion	3 (5%) Augen
Hinterer Pol betroffen	57 (91%) Augen
Nur retinale Peripherie betroffen	4 (6%) Augen
Ziliarkörperbeteiligung	2 (3%) Augen
Mittlere Tumordicke	2,8±1,2 (0,9-8,2) mm

Tabelle 12: Therapie und Prognose der Aderhautmetastasierung bei Mammakarzinom

Medianes follow-up (Bereich)	4,6 (1,4-15,1) Monate
Medianes Überleben (Kaplan-Meier-Analyse)	13,1 Monate
An Tumorerkrankung verstorben	34 (74%) Patienten
Perkutane Strahlentherapie eingeleitet	47 (98%) Patienten
Brachytherapie	1 (2%) Patienten
Medianer Visus vor Behandlung	0,5 (0,2-0,8)
Medianer Visus nach Behandlung	0,6 (0,25-1,0)
Mittlere Tumordicke vor Behandlung	2,8±1,2 mm
Mittlere Tumordicke nach Behandlung	1,3±1,2 mm
Visusverschlechterung	11 (22%) Augen
Visusstabilisierung	14 (29%) Augen
Visusverbesserung	22 (49%) Augen
Komplikationen der Therapie	
Exsudative Netzhautablösung	5 (11%) Augen
Strahlenretinopathie	2 (4%) Augen
Sekundärglaukom	1 (2%) Augen

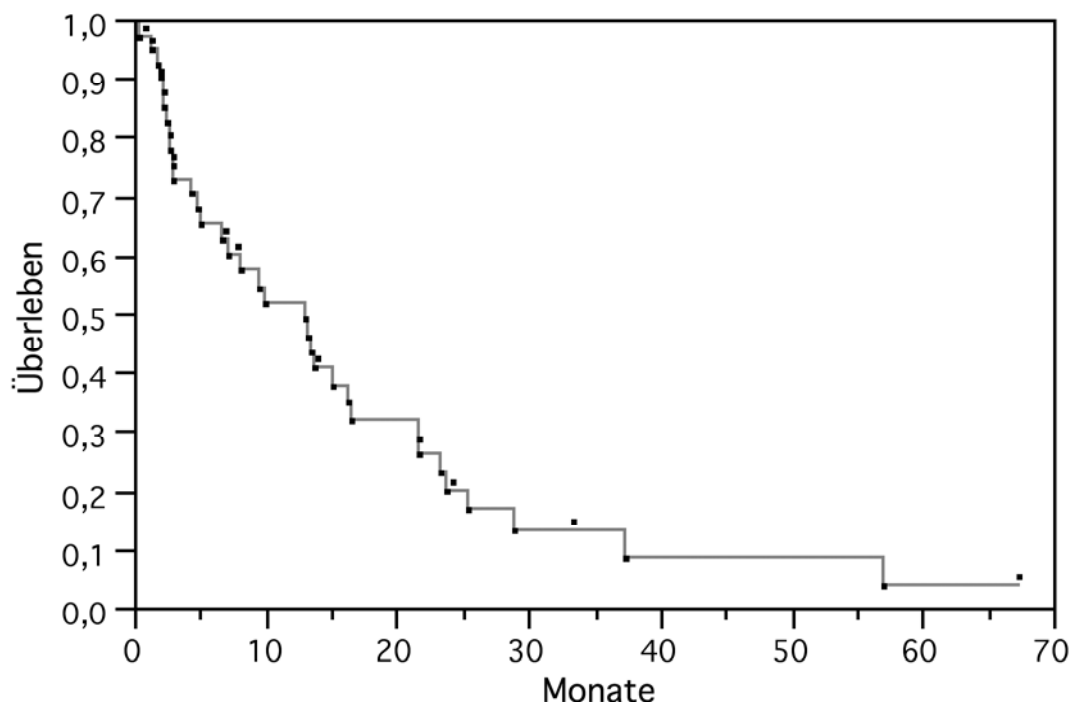


Abb. 4: Kaplan-Meier-Analyse der Überlebenszeit von 48 Patienten nach Diagnose einer Aderhautmetastasierung bei Mammakarzinom

3.7 Häufigkeit der Aderhautmetastasierung

Um die jährliche Inzidenz der symptomatischen Aderhautmetastasierung abzuschätzen wurde die durchschnittliche jährliche Anzahl Berliner Patienten mit einer symptomatischen Aderhautmetastasierung auf Grund eines Mamma- oder Bronchialkarzioms im Beobachtungszeitraum bestimmt. Diese Zahl wurde mit der zu erwartenden jährlichen Anzahl von Patienten mit Aderhautmetastasierung verglichen. Wie im Methodenteil beschrieben, wurde aus den durch Screeninguntersuchungen ermittelten Prävalenzen der Aderhautmetastasierung bei metastasiertem Mamma- oder Bronchialkarzinom die zu erwartende jährliche Inzidenz errechnet.

Elf Patienten mit einer Aderhautmetastasierung auf Grund eines Bronchialkarzinoms waren aus der Stadt Berlin, die restlichen Patienten waren aus dem Umland oder aus anderen Teilen Deutschlands. Wie in Tabelle 13 gezeigt, wurde die jährliche Inzidenz der symptomatischen Aderhautmetastasierung bei Bronchialkarzinom zu 1,4 Patienten berechnet. Die auf Grundlage der Screeninguntersuchungen und Sterbedaten vorausgesagte Inzidenz betrug hingegen 112,9 Patienten pro Jahr.

Die ermittelte jährliche Inzidenz von Patienten mit einer symptomatischen Aderhautmetastasierung bei Mammakarzinom betrug 2,9 im Land Berlin, im Gegensatz zu 32,2 aus den Screeninguntersuchungen vorhergesagten jährlichen Patienten. Die jährliche Inzidenz für das Aderhautmelanom wurde auf Grundlage der Patientenzahlen der Augenklinik des CBF mit 36,0 Patienten berechnet. Diese Zahl belegt eine vollständige Erfassung dieser Patienten.

Tabelle 13: Häufigkeit der Aderhautmetastasierung im Vergleich zur Häufigkeit des Aderhautmelanoms pro Jahr in Berlin

	Vorhergesagte Häufigkeit	Bestimmte Häufigkeit
Aderhautmetastasierung bei Mammakarzinom	32,3-81,5 (Bereich)	2,9
Aderhautmetastasierung bei Bronchialkarzinom	112,9	1,4
Aderhautmelanom	14,4-33,5 (Bereich)	36,0

3.8 Vergleich der klinischen Charakteristika von Bronchialkarzinom und Mammakarzinom

Der Vergleich der beiden größten Patientengruppen, nämlich die mit einer Aderhautmetastasierung bei Mammakarzinom und bei Bronchialkarzinom zeigte charakteristische Unterschiede (Tab. 14). Während vom Mammakarzinom weit überwiegend Frauen betroffen waren, zeigte sich beim Bronchialkarzinom ein ausgeglicheneres Geschlechterverhältnis. Beim Mammakarzinom fand sich bei 52% der betroffenen Patienten eine einzelne Läsion in nur einem betroffenen Auge, beim Bronchialkarzinom hingegen bei 78% der betroffenen Patienten. Bei allen Patienten mit Mammakarzinom war die Grunderkrankung bereits vor Auftreten der Aderhautmetastasierung bekannt. Im Median war diese vor 42 Monaten diagnostiziert worden. Hingegen war nur bei 39% der Patienten mit Bronchialkarzinom die Grunderkrankung bei Auftreten der Aderhautmetastasierung bereits bekannt und die mediane Erkrankungsdauer war mit 13 Monaten erheblich kürzer. Eine Metastasierung in andere Organsysteme war bei Patienten mit Mammakarzinom in 69% bekannt und in jedem Falle mittels der durchgeführten Screeninguntersuchung nachweisbar. Im Falle eines Bronchialkarzinoms hingegen war bei nur 33% der Patienten eine Metastasierung in andere Organsysteme bekannt und diese war bei 89% der Patienten, also nicht in jedem Falle, zum Zeitpunkt der Diagnose der Aderhautmetastasierung nachweisbar. Die nach der Kaplan-Meier-Methode berechnete Überlebenszeit nach Diagnose der Aderhautmetastasierung betrug 33 Monate für das Mammakarzinom, sowie 16 Monate für das Bronchialkarzinom.

Zusammenfassend lag der Aderhautmetastasierung in über der Hälfte der Fälle ein bereits bekanntes Mammakarzinom zu Grunde, zweithäufigst ein Bronchialkarzinom. Eine Aderhautmetastase bei Bronchialkarzinom kann einem Aderhautmelanom insofern ähneln, als dass es nicht selten als solitärer prominenter Tumor auftreten kann. Überdies ist im Falle einer symptomatischen Aderhautmetastasierung bei zu Grunde liegendem Bronchialkarzinom die Tumorerkrankung zum Zeitpunkt der Manifestation überwiegend noch unbekannt. Durch ein klinisches Screening nach weiteren von einer Metastasierung betroffenen Organsystemen mittels bildgebender Verfahren lässt sich jedoch im Falle einer Aderhautmetastasierung fast immer eine metastasierte Tumorerkrankung nachweisen.

Tabelle 14: Vergleich der Charakteristika der Aderhautmetastasierung von
Mammakarzinom und Bronchialkarzinom

	Mammakarzinom	Bronchialkarzinom
Anzahl	48	23
Weiblich : Männlich	46 : 2	8 : 15
Mittleres Alter bei Diagnose (Min.-Max.)	54,4 Jahre (31,8 – 83,1)	60,7 (41,3 – 72,2)
Solitäre Metastase	25 (52%) Patienten	18 Patienten (78%)
Bekannte Tumorerkrankung	48 (100 %)	9 (39%)
Medianes Intervall seit Diagnose der Primärtumors	42,4 (3,5-260,2) Monate	12,5 (4,5-217,6) Monate
Anamnestisch bekannte Organmetastasierung bei Diagnose der Aderhautmetastasierung	31 (65 %)	2 (9 %)
Nachweisbare weitere Organmetastasen bei Diagnose der Aderhautmetastasierung	48 (100 %)	89 %
Medianes Überleben (Monate)	33,4	16,2

4 Diskussion

4.1 Primärtumorarten und allgemeine Metastasierung

Das Ziel dieser Untersuchung war die Charakterisierung der symptomatischen Aderhautmetastasierung bei metastasierter Karzinomerkrankung im Hinblick auf das klinische Erscheinungsbild, die zu Grunde liegende Tumorerkrankung sowie die klinische Häufigkeit anhand einer konsekutiven Serie von 91 Patienten aus einem überregionalen ophtho-onkologischen Zentrum. Asymptomatische Aderhautmetastasen, die durch ophthalmoskopische Screeninguntersuchungen von Patienten mit metastasiertem Mamma- oder Bronchialkarzinom gefunden wurden sind nicht Gegenstand dieser Studie (Wiegel et al. 1998a) (Wiegel et al. 1999b) (Kreusel et al. 2000) (Kreusel et al. 2002).

Eine Aderhautmetastasierung wurde lange Zeit für eine seltenes klinisches Ereignis gehalten (Schinz 1939). Die Arbeiten von Albert und Rubinstein, die in der Folge von vielen Untersuchern bestätigt wurden, zeigten jedoch, dass die Aderhautmetastasierung die häufigste intraokulare Tumorform darstellt (Albert et al. 1967a) (Albert et al. 1967b) (Bloch&Gartner 1971) (Ferry&Font 1974) (Wiegel et al. 1998a) (Wiegel et al. 1999b) (Kreusel et al. 2000) (Kreusel et al. 2002). Diese Annahme stützt sich sowohl auf histopathologische Untersuchungen an Augen von an einer metastasierenden Tumorerkrankung Verstorbener, als auch auf Reihenuntersuchungen an Patienten mit metastasierter Tumorerkrankung. So konnten histopathologisch bei bis zu 37% der Patienten intraokulare Metastasen gefunden werden (Bloch&Gartner 1971) (Eliassi-Rad et al. 1996) (Nelson et al. 1983). Ophthalmologische Screeninguntersuchungen zeigten eine intraokulare Metastasierung bei 5-9% der untersuchten Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom (Albert et al. 1967a) (Albert et al. 1967b). Bei metastasiertem Bronchialkarzinom zeigten sich klinisch ähnlich häufig, nämlich bei 2 bis 7% der Patienten, intraokulare Metastasen (Albert et al. 1967a) (Kreusel et al. 2000). Übereinstimmend konnte in den erwähnten Studien, wie auch in der hier vorgestellten Untersuchung, eine intraokulare Metastasierung fast nur im Falle einer generalisierten Tumorerkrankung mit multiplen weiteren betroffenen Organsystemen gefunden werden (Kreusel et al. 2000) (Mewis&Young 1982) (Wiegel et al. 1998a).

Wir fanden als häufigste Grunderkrankung für eine intraokulare Metastasierung ein metastasiertes Mammakarzinom bei 53% der Patienten, bei 26% der Patienten ein Bronchialkarzinom. Dieses entspricht der von anderen Untersuchern berichteten Verteilung (Ferry&Font 1974) (Freedman&Folk 1987) (Shields et al. 1997) (Stephens&Shields 1979) und zeigt ebenfalls eine gute Übereinstimmung entsprechend zu den Todesraten der entsprechenden Tumorentitäten. So hat das Mammakarzinom mit 16,2% den höchsten Anteil an Krebstodesfällen bei der Frau in Berlin, das Bronchialkarzinom steht mit 15,2% bei der Frau an zweiter, beim Mann mit 27,2% an erster Stelle (GKR 2000). Über die oben beschriebenen Entitäten hinaus fanden wir bei einzelnen eingeschlossenen Patienten mit symptomatischer Aderhautmetastasierung kutane Melanome, Aderhautmelanome, Nierenzell-, Prostata- (Wiegel et al. 1998b), Ovarial-, Zervix- (Wiegel et al. 1995), Pleura- und Thymuskarzinome als Grunderkrankung. Bemerkenswert ist jedoch, dass diese Tumorentitäten nur mit wenigen, bis zu maximal drei Fällen vertreten waren. Das überrascht besonders im Fall der Karzinome des Magen-Darmtraktes, die mit nur zwei Fällen vertreten waren, aber beim Mann für 19,6% und bei der Frau für 19,1% der Krebstodesfälle im Land Berlin im Jahre 2002 verantwortlich waren. Schilderungen von Aderhautmetastasen gastrointestinaler Tumoren sind in der Literatur selten und beschränken sich auf Einzelfälle oder kleine Fallserien (Schneider&Bosshard 1978) (Shields et al. 1997). Es muss also angenommen werden, dass gastrointestinale Primärtumoren nur eine geringe Affinität zur Aderhaut aufweisen und daher klinisch nur sehr selten in Erscheinung treten. Ähnliches gilt für die anderen oben angeführten selteneren Primärtumoren bei Aderhautmetastasierung (Gomez Pascual et al. 2004) (Obek et al. 2001) (Kushner et al. 1997) (Akahira et al. 2000) (Inoue et al. 2000). So fanden sich in einer Fallserie von 379 konsekutiven Patienten aus dem Wills Eye Hospital (Philadelphia) lediglich 7 Patienten (2%) mit einer Aderhautmetastasierung eines Prostatakarzinoms (De Potter et al. 1993), welches exakt dem in unserer Serie gefundenen Anteil dieser Patienten entspricht.

Als Ursache für das Überwiegen des Mammakarzinoms als Primärtumor kann neben einer anzunehmenden Affinität dieses Tumors zur Aderhaut die vergleichsweise lange mittlere Überlebenszeit von 21,9 Monaten im Vergleich zu nur 6,2 Monaten bei Bronchialkarzinom angenommen werden (Freedman&Folk 1987). Entsprechend einer langsamer progredienten Tumorerkrankung trat die Aderhautmetastasierung beim Mammakarzinom erst im Mittel 68 Monate nach Diagnose der Grunderkrankung auf,

beim Bronchialkarzinom betrug dieses Intervall bei unseren Patienten hingegen im Mittel nur 9 Monate. Dieses entspricht den von anderen Untersuchern angegebenen Intervallen von 41 Monaten bzw. 9 Monaten nach Diagnose des Primärtumors (Freedman&Folk 1987).

In unserer Serie war bei 18% der Patienten bei Auftreten der Aderhautmetasierung die Grunderkrankung noch nicht bekannt, in anderen Serien wird der Anteil dieser Patienten sogar mit 31 bzw. 34 % angegeben (Shields et al. 1997) (Stephens&Shields 1979). Im Unterschied zu den erwähnten Serien, in denen bei 9 bzw. 17% der Patienten nach Abschluss der klinischen Untersuchungen kein Primärtumor diagnostiziert werden konnte, war in unserer Serie nur bei einem Patienten (1,4%) bei Auftreten der Aderhautmetastasierung die Tumorerkrankung noch nicht nachweisbar. Als Ursache für die primär hohe Aufdeckungsrate in unserer Serie kann die Durchführung einer systematischen Screeninguntersuchung mittels CT und Szintigrafie angesehen werden. Möglicherweise sind die Unterschiede zu den zitierten älteren Studien durch die damals unvollständige Verfügbarkeit dieser Untersuchungsmethoden bedingt. Ein vollständiges Screening nach weiteren Organmetastasen erscheint deshalb wichtig, weil bei 13 % der Patienten mit bekannter Tumorerkrankung die Aderhautmetastasierung das erste Zeichen einer bestehenden disseminierten Metastasierung war. Dadurch konnte eine frühzeitige Planung anderer Therapien, wie z.B. einer systemischen Chemotherapie oder auch einer perkutanen Strahlentherapie anderer Läsionen erfolgen (Wiegel et al. 1999b).

4.2 Aderhautmetastasierung bei Mammakarzinom

Der in unserer Serie gefundene Anteil männlicher Patienten mit Mammakarzinom von 9% ist wesentlich höher als der zu erwartende Anteil von 0,7%, entsprechend der Geschlechterverteilung der Grunderkrankung. Da der klinische Verlauf des Mammakarzinom des Mannes als nicht unterschiedlich zu dem der Frau beschrieben wurde, stellt dieses Phänomen entweder eine zufällige Häufung dar oder ist durch eine, möglicherweise durch die klinische Seltenheit der Grunderkrankung beim Mann, häufigere Überweisung von Männern mit Aderhautmetastasierung bei Mammakarzinom bedingt (Kreusel et al. 1999) (Lippman 1998).

Wie auch bereits in anderen Studien beschrieben, zeigte sich die Aderhautmetastase bei metastasiertem Mammakarzinom weit überwiegend, nämlich bei 94% der Betroffenen als eine flache, creme-weiße oder gelbliche Läsion mit diffusen Grenzen, so dass sich die Diagnose in diesen Fällen schon aus dem ophthalmoskopischen Befund stellen ließ (Shields et al. 1997) (Demirci et al. 2001) (Demirci et al. 2003). In 6% der Fälle fanden wir prominente halbkugelförmige Läsionen, dieses ist ebenfalls in Übereinstimmung mit Befunden aus anderen Studien (Demirci et al. 2003). In diesen Fällen mit atypischen Läsionen wurde die Differentialdiagnose einer Aderhautmetastasierung durch die bereits bekannte Diagnose des Mammakarzinoms, durch das Vorliegen multipler Läsionen und die Anwesenheit weiterer Organmetastasen erhärtet. Auch das schnelle Ansprechen auf eine externe Strahlentherapie oder auch die Brachytherapie zeigte sich als wertvoller differentialdiagnostischer Hinweis in solchen untypischen Fällen (Wiegel et al. 1999b) (Wiegel et al. 2002). Die Diagnose wurde in diesen Fällen lediglich nach klinischen Kriterien gestellt, eine histologische Sicherung der Aderhautmetastasierung durch eine Feinnadelbiopsie oder eine Gewebeentnahme im Rahmen einer Vitrektomie, wie sie zur Diagnosesicherung von intraokularen Tumoren beschrieben wurde (Augsburger&Shields 1984) (Bechrakis et al. 2002), erfolgte nicht. Bei 32% der Patienten mit Mammakarzinom war die Aderhautmetastasierung das erste Anzeichen einer generellen Metastasierung. In Übereinstimmung mit anderen Studien konnte bei allen Patienten durch die Screeninguntersuchung eine generelle Metastasierung diagnostiziert werden (Demirci et al. 2003) (Wiegel et al. 1998a) (Kreusel et al. 1999). Die systemischen Screeninguntersuchungen zeigten im Median drei weitere von einer Metastasierung betroffene Organsysteme. Dieser Befund geht erheblich über die von Demirci et al.

berichteten Zahlen hinaus. Bei 264 Patienten mit Aderhautmetastasierung bei Mammakarzinom fanden sie lediglich eine Zunahme des Anteils von Patienten mit Hirnmetastasierung, aber keine Zunahme der Diagnose von Metastasen in anderen Organsystemen. Eine mögliche Ursache des Befundes einer erheblich höheren Rate von Metastasen in anderen Organsystemen in der vorgestellten Studie ist möglicherweise das bei allen Patienten vollständig durchgeführte Screening mittels CT von Kopf, Thorax und Abdomen sowie einer Knochenszintigraphie. Die Bedeutung eines solchen Screenings beim Auftreten einer Aderhautmetastasierung wird dadurch belegt, dass bei 30% der Patienten mit Aderhautmetastasen bei Mammakarzinom neben der lokalen Therapie der Metastasen eine systemische Therapie der Metastasierung initiiert wurde. Überdies ist es bedeutsam, vor Durchführung einer perkutanen Strahlentherapie der Aderhautmetastasierung nach einer Hirnmetastasierung zu suchen und dieses gegebenenfalls gleichzeitig zu behandeln. Bei einer konsekutiven Behandlung kann es zu einer Überschneidung der Strahlenfelder und dadurch zu unerwünschten radiogenen Wirkungen wie Hirnnekrosen kommen (Bottke et al. 2005).

4.3 Aderhautmetastasierung bei Bronchialkarzinom

Bei 23 Patienten fand sich ein metastasiertes Bronchialkarzinom als Ursache der Aderhautmetastasierung. Bei 65% dieser Patienten wurde die Aderhautmetastasierung vor Diagnose des Bronchialkarzinoms symptomatisch. Dieser Befund ist in guter Übereinstimmung mit den Daten von Shields et al., die in 56% dieser Fälle den Primärtumor nach Diagnose der Aderhautmetastasierung diagnostizierten. Da die Aderhautmetastasierung zudem häufig als unilateraler, solitärer, prominenter Tumor auftrat, war die differentialdiagnostische Abgrenzung in diesen Fällen nicht immer einfach (Kreusel et al. 1998). Bei allen Patienten mit einer Aderhautmetastasierung bei metastasiertem Bronchialkarzinom konnte schließlich eine Organmetastasierung im Median in drei weiteren Organsystemen nachgewiesen werden, was wiederum belegt, dass eine Aderhautmetastasierung in der Regel bei fortgeschrittener metastasierter Tumorerkrankung auftritt (Kreusel et al. 1997) (Wiegel et al. 1999b) (Kreusel et al. 2002).

Bemerkenswerterweise fand sich in unserer Serie bei bisher nicht bekanntem Primärtumor fast immer ein Bronchialkarzinom als Ursache der Aderhautmetastasierung. Da in diesen Fällen häufig eine einzelne prominente Aderhautmetastase mit kollateraler Ablatio retinae vorliegt, besteht hier die Möglichkeit der Verwechslung mit einem malignen Aderhautmelanom (Abundo et al. 1997) (Kreusel et al. 1998). Das Vorliegen einer Aderhautmetastasierung bei noch nicht diagnostizierter Tumorerkrankung ist in Einzelfällen auch für andere Tumorerkrankungen, wie z.B. das Nierenzellkarzinom beschrieben worden (Pompeu et al. 2005). Die differentialdiagnostische Abgrenzung zum Aderhautmelanom ist wegen der grundsätzlich anderen Prognose und des unterschiedlichen therapeutischen Vorgehens wichtig. Während die Standardtherapie des Aderhautmelanoms die Applikatorbestrahlung ist, ist es im Falle einer Aderhautmetastase die perkutane Standardtherapie mittels Photonen. Mit dieser nicht-invasiven Methode lassen sich eine gute Regression der Metastasen und gute funktionelle Ergebnisse erzielen (Rudoler et al. 1997a) (Rudoler et al. 1997b) (Wiegel et al. 1997) (Wiegel et al. 1999a).

4.4 Häufigkeit der symptomatischen Aderhautmetastasierung

Ein Ziel dieser Untersuchung war, Aufschluss über die Häufigkeit einer symptomatischen Aderhautmetastasierung zu erhalten. Die Prävalenz einer Aderhautmetastasierung bei Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom wurde in klinischen Screeninguntersuchungen zwischen 4,6 und 11,6% bestimmt (Mewis&Young 1982; Wiegel et al. 1998a). Auf der Grundlage dieser Zahlen konnte berechnet werden, dass eine Aderhautmetastasierung auf Grund eines Mammakarzinoms etwa doppelt so häufig wie das primäre Aderhautmelanom auftritt (Kreusel et al. 2003). Die klinische Erfahrung in ophthalmo-onkologischen Kliniken zeigt jedoch, dass die klinische Häufigkeit des Aderhautmelanoms sehr viel größer als die der Aderhautmetastase. Dieses drückt sich in klinischen Fallserien wie z.B. aus dem Wills Eye Hospital (Philadelphia) aus, die über 264 Patienten mit einer Aderhautmetastasierung bei Mammakarzinom im Zeitraum von 1974 bis 2001 berichten, in einem sogar kürzeren Zeitraum von 1974 bis 1998 jedoch über 8000 Aderhautmelanome behandelten (Demirci et al. 2003) (Singh et al. 2000). Zwischen 1993 und 2001 wurden in Übereinstimmung mit diesen Zahlen in der Augenklinik des Campus Benjamin Franklin 1653 Patienten mit Aderhautmelanom, aber nur 46 Patienten mit einer symptomatischen Aderhautmetastasierung bei Mammakarzinom behandelt. Auf der Basis dieser Zahlen wurde die jährliche Inzidenz der symptomatischen Aderhautmetastasierung bei Mammakarzinom bestimmt und mit der anhand der Ergebnisse der o.g. Screeninguntersuchungen vorhergesagten Häufigkeit verglichen. Dabei zeigte sich, dass lediglich 9% der Mindestanzahl der zu erwartenden Patienten in der Klinik gesehen wurden.

Diese Inzidenzen der Patienten mit symptomatischer Aderhautmetastasierung zeigten einen ausgeprägten Gegensatz zur Inzidenz des Aderhautmelanoms, welche den zu erwartenden Inzidenzzahlen gut entsprach.

Unter Zugrundelegung der Sterbezahlen von Patienten mit metastasiertem Bronchialkarzinom wurde angenommen, dass eine Aderhautmetastasierung bei dieser Tumorerkrankung der häufigste intraokulare Tumor ist (Albert et al. 1967a) (Kreusel et al. 2002). Klinische Beschreibungen einer Aderhautmetastasierung bei Bronchialkarzinom sind im Gegensatz dazu allerdings selten und meistens auf Einzelfallbeschreibungen beschränkt (Umeda et al. 1991) (Takano et al. 1995) (Shields et al.

1998) (Shields et al. 2004). In der oben erwähnten Serie mit symptomatischer Aderhautmetastasierung aus dem Wills Eye Hospital fanden sich 90 Patienten mit metastasiertem Bronchialkarzinom (Shields et al. 1997). Die jährliche Inzidenz symptomatischer Aderhautmetastasen in Berlin betrug 1,4 Patienten, im Gegensatz zu 112,9 auf Grundlage der Zahlen der Screeninguntersuchungen vorhergesagten Patienten. Somit werden nur 1,2 % der erwarteten Patienten mit einer Aderhautmetastasierung bei Bronchialkarzinom diagnostiziert. Das Missverhältnis von erwarteten zu tatsächlich diagnostizierten Aderhautmetastasierungen ist dementsprechend für das Bronchialkarzinom sogar noch ausgeprägter als für das Mammakarzinom. Überdies stehen diese niedrigen Inzidenzen in krassem Gegensatz zu der beobachteten Inzidenz des Aderhautmelanoms, die die erwarteten Patientenzahlen sogar leicht übertraf.

Verschiedene Gründe können zu dieser unerwartet niedrigen Inzidenz beitragen. Zunächst einmal erscheint es möglich, dass die Aderhautmetastasierung nicht diagnostiziert wird, weil klinisch der Eindruck der Metastasierung in andere Organsysteme dominiert (Merrill et al. 1991). Diese Hypothese wird dadurch gestärkt, dass bei Anwesenheit einer Aderhautmetastasierung fast immer auch eine ausgedehnte Metastasierung in andere Organsysteme vorliegt, zudem sind die Überlebenszeiten dieser Patienten kurz. So zeigten die Patienten einer Screeningstudie bei denen eine Aderhautmetastasierung bei Bronchialkarzinom festgestellt wurde ein medianes Überleben von nur 1,9 Monaten, im Gegensatz zu 12,5 Monaten bei den hier vorgestellten Patienten mit symptomatischer Metastasierung. Möglicherweise stellen die Patienten mit einer symptomatischen Aderhautmetastasierung bei Bronchialkarzinom also eine Subgruppe dar, bei der die Aderhautmetastasierung sehr früh im Krankheitsverlauf auftritt und somit noch ausreichend Lebenszeit verbleibt, um zu Diagnostik und Therapie zu gelangen. Eine weitere Ursache für die „Unterdiagnose“ der Aderhautmetastasierung könnte sein, dass, wie in vorangegangenen Studien an Patienten mit einer metastasierten Tumorerkrankung gezeigt, die Aderhautmetastasierung vom Patienten trotz vorhandener Funktionsbeeinträchtigungen unbemerkt verlaufen kann (Wiegel et al. 1998a). Auch dieser Umstand ist möglicherweise durch die Häufigkeit der weit vorangeschrittenen Tumorerkrankung und das dadurch erheblich beeinträchtigte Befinden der Patienten bedingt. Zum dritten spielt möglicherweise auch eine Rolle, dass die Aderhautmetastasierung im Rahmen einer systemischen Chemotherapie, einer Hormontherapie oder auch einer Hirnbestrahlung mitbehandelt wird, ohne dass die Diagnose gestellt wurde.

5 Zusammenfassung

Ziel dieser Studie ist die Charakterisierung der symptomatischen Aderhautmetastasierung. Untersucht wurden das klinische Erscheinungsbild, die klinische Häufigkeit und die zu Grunde liegenden Tumorerkrankung sowie das differentialdiagnostische Vorgehen bezüglich der Abgrenzung zum malignen Aderhautmelanom.

Einundneunzig im Zeitraum von 1994 bis 2002 in der Augenabteilung des Universitätsklinikum Benjamin Franklin wegen einer symptomatischen Aderhautmetastasierung behandelte Patienten wurden retrospektiv ausgewertet. Besondere Beachtung fanden die okulären Symptome, das ophthalmoskopische und sonographische Erscheinungsbild der Aderhautmetastase sowie die Charakterisierung der zu Grunde liegenden Tumorerkrankung. Bei allen Patienten war ein vollständiges Screening (CT Kopf, CT Thorax, CT Abdomen, Knochenszintigrafie) zur Primärtumorsuche bzw. bei bereits bekanntem Primärtumor zur Suche nach weiteren Organmetastasen erfolgt.

Es traten 62% der Metastasen solitär auf, während die restlichen Metastasen ein- bzw. beidäugig multipel auftraten. Insgesamt bestand bei 52% der Patienten ein Mammakarzinom, bei 25% ein Bronchialkarzinom, bei je 3% ein kutanes Melanom oder Aderhautmelanom und bei je 2% ein Nierenzell-, Prostata- oder Gastrointestinalkarzinom als zu Grunde liegender Primärtumor. Bei einzelnen Patienten fand sich ein Cervix-, Ovarial- oder Thymuskarzinom. Bei Erstvorstellung war bei 19% der Patienten keine Tumorerkrankung bekannt. Bei 82% dieser Patienten mit unbekanntem Primärtumor konnte ein Bronchialkarzinom nachgewiesen werden. Der Primärtumor blieb bei 3% der Patienten mit Aderhautmetastase unbekannt. Bei 93% der Patienten fand sich eine über die Aderhautmetastasierung hinausgehende Fernmetastasierung. Bei metastasiertem Mammakarzinom zeigte die Aderhautmetastasierung überwiegend einen typischen Aspekt multipler flacher Läsionen im Bereich des hinteren Pols. Da die Tumorerkrankung in diesem Fall immer schon bekannt war, indiziert die Aderhautmetastase eine fortgeschrittene metastasierte Tumorerkrankung und kann deshalb der Anlass für ein systemisches Screening nach weiteren Organmetastasen sein. Beim Bronchialkarzinom hingegen kann eine Aderhautmetastase das erste Zeichen der Tumorerkrankung sein. Auf Grund des in diesem Falle häufiger solitären Auftretens und des prominenten Aspektes besteht die Möglichkeit der Verwechslung mit einem Aderhautmelanom. Durch ein bildgebendes

Verfahren des Thorax kann jedoch häufig die Grunderkrankung diagnostiziert und somit die differentialdiagnostische Abgrenzung erleichtert werden.

Anhand von ophthalmoskopischen Screeninguntersuchungen an Patienten mit metastasierter Tumorerkrankung wurde prognostiziert, dass die Aderhautmetastasierung viel häufiger auftritt als das Aderhautmelanom. Die vorliegende Untersuchung zeigt hingegen, dass die Aderhautmetastasierung klinisch sehr viel seltener in Erscheinung tritt als angenommen. Die Gründe sind wahrscheinlich vielfältig. So tritt die Aderhautmetastasierung fast immer bei disseminierten Tumorleiden auf, so dass möglicherweise andere Komplikationen im Vordergrund stehen. Des Weiteren kann die Wahrnehmung der Aderhautmetastasierung durch den Patienten durch die oft auch vorhandenen Hirnmetastasen eingeschränkt sein. Nicht zuletzt kann es auch zu einer wirksamen Mitbehandlung der Aderhautmetastasierung im Rahmen einer Hirnbestrahlung oder auch einer systemischen Chemotherapie kommen, so dass diese gar nicht symptomatisch werden.

Schlussfolgernd lässt sich sagen, dass der Aderhautmetastasierung fast immer eine generalisierte Tumorerkrankung zu Grunde liegt. Beim Mammakarzinom tritt sie typischerweise Jahre nach Diagnosestellung auf und kann das erste Zeichen einer Generalisierung sein. Beim Bronchialkarzinom kann die Aderhautmetastasierung das erste klinische Zeichen der Erkrankung sein. Da im letzteren Fall eine Verwechslung der Aderhautmetastase mit einem Aderhautmelanom funduskopisch möglich ist, kann eine Bildgebung des Thorax differentialdiagnostisch wegweisend sein.

6 Literaturverzeichnis

Abundo RE, Orenic CJ, Anderson SF, and Townsend JC (1997): Choroidal metastases resulting from carcinoma of the lung. *J Am Optom Assoc* 68, 95-108.

Akahira J, Konno R, Ito K, Sato S, and Yajima A (2000): Choroidal metastasis presented as the initial symptom of the recurrence from ovarian endometrioid adenocarcinoma: A case report. *Gynecol Oncol* 77, 219-21.

Albert DM, Rubenstein RA, and Scheie HG (1967a): Tumor metastasis to the eye. I. Incidence in 213 adult patients with generalized malignancy. *Am J Ophthalmol* 63, 723-726.

Albert DM, Rubenstein RA, and Scheie HG (1967b): Tumor metastasis to the eye. II. Clinical study in infants and children. *Am J Ophthalmol* 63, 727-32.

Anteby I, Pe'er J, Uziely B, and Krausz Y (1992): Thyroid carcinoma metastasis to the choroid responding to systemic ¹³¹I therapy [letter]. *Am J Ophthalmol* 113, 461-2.

Augsburger JJ, and Shields JA (1984): Fine needle aspiration biopsy of solid intraocular tumors: indications, instrumentation and techniques. *Ophthalmic Surg* 15, 34-40.

Barondes MJ, Hamilton AM, Hungerford J, and Rustin GJ (1989): Treatment of choroidal metastasis from choriocarcinoma. Case report. *Arch Ophthalmol* 107, 796-8.

Beati D, Zografos L, Egger E, Chamot L, and Bercher L (1994): Les metastases de l'uvee: etude statistique de 133 cas. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 204, 344-7.

Bechrakis NE, Foerster MH, and Bornfeld N (2002): Biopsy in indeterminate intraocular tumors. *Ophthalmology* 109, 235-42.

Bloch RS, and Gartner S (1971): The incidence of ocular metastatic carcinoma. *Arch Ophthalmol* 85, 673-5.

Bottke D, Wiegel T, Kreusel KM, Hocht S, and Hinkelbein W (2005): Is a Diagnostic CT of the Brain Indicated in Patients with Choroidal Metastases Before Radiotherapy? *Strahlenther Onkol* 181, 251-254.

De Potter P, Shields CL, Shields JA, and Tardio DJ (1993): Uveal metastasis from prostate carcinoma. *Cancer* 71, 2791-6.

Demirci H, Shields CL, Chao AN, and Shields JA (2003): Uveal metastasis from breast cancer in 264 patients. *Am J Ophthalmol* 136, 264-71.

Demirci H, Shields CL, Shields JA, Eagle RC, Jr., and Honavar SG (2001): Bilateral breast metastases from choroidal melanoma. *Am J Ophthalmol* 131, 521-3.

Eliassi-Rad B, Albert DM, and Green WR (1996): Frequency of ocular metastases in patients dying of cancer in eye bank populations. *Br J Ophthalmol* 80, 125-8.

Ferry AP (1967): Metastatic carcinoma of the eye and ocular adnexa. *Int Ophthalmol Clin* 7, 615-58.

Ferry AP, and Font RL (1974): Carcinoma metastatic to the eye and orbit. I. A clinicopathologic study of 227 cases. *Arch Ophthalmol* 92, 276-86.

Freedman MI, and Folk JC (1987): Metastatic tumors to the eye and orbit. Patient survival and clinical characteristics. Arch Ophthalmol 105, 1215-9.

Giblin ME, Shields JA, Augsburger JJ, and Brady LW (1989): Episcleral plaque radiotherapy for uveal melanoma. Aust N Z J Ophthalmol 17, 153-6.

GKR B (2000): <http://www.berlin.de/sengsv/gkr/jahresbericht2000.html>.

Godtfredsen E (1944): On the frequency of secondary carcinoma of the choroid. Acta Ophthalmol 22, 394-399.

Gomez Pascual JA, Martinez Martin MS, Bonilla Parrilla R, Irigoyen Diaz J, del Rosal Samaniego JM, Ramos Titos J, and Baena Gonzalez V (2004): [Intraocular metastatic renal carcinoma presenting as progressive unilateral blindness]. Actas Urol Esp 28, 324-6.

Greer CH (1954): Choroidal carcinoma metastatic from the male breast. Br J Ophthalmol 38, 312-5.

Guggenmoos-Holzmann I (1996): Medizinische Statistik.

Gunduz K, Shields JA, Shields CL, and Eagle RC, Jr. (1998): Cutaneous melanoma metastatic to the vitreous cavity. Ophthalmology 105, 600-5.

Güthert H, Jaenisch W, and Rossbach K (1965): Über die Häufigkeit der Augenmetastasen. Munch Med Wochenschr 107, 939-41.

Inoue K, Numaga J, Kaji Y, Toda J, Kato S, Sakurai M, Ikeda M, Motoi N, Murakami T, and Fujino Y (2000): Bilateral choroidal metastases secondary to uterocervical carcinoma of the squamous cell type. *Am J Ophthalmol* 130, 682-4.

Krause L, Bechrakis NE, Kreusel KM, Servetopoulou F, Heinrich S, and Foerster MH (2002): [Indocyanine green angiography in choroid metastases]. *Ophthalmologe* 99, 617-9.

Kreusel K-M, Wiegel T, Stange M, and Hinkelbein W (1997): Aderhautmetastasen bei metastasiertem Bronchialcarcinom - erste Ergebnisse einer klinischen Studie. *Der Ophthalmologe Suppl.* 1, S 160.

Kreusel KM, Bechrakis N, Wiegel T, Emmerlich T, and Foerster MH (2003): [Clinical characteristics of choroidal metastasis]. *Ophthalmologe* 100, 618-22.

Kreusel KM, Bornfeld N, Hosten N, Wiegel T, and Foerster MH (1998): Solitary choroidal metastasis as the first sign of metastatic lung carcinoid. *Arch Ophthalmol* 116, 1396-7.

Kreusel KM, Heimann H, Wiegel T, Bornfeld N, and Foerster MH (1999): Choroidal metastasis in men with metastatic breast cancer. *Am J Ophthalmol* 128, 253-5.

Kreusel KM, Wiegel T, Stange M, Bornfeld N, and Foerster MH (2000): Intraokulare Metastasen bei metastasiertem Mammakarzinom der Frau – Inzidenz, Risikofaktoren und Therapie. *Ophthalmologe* 97, 342-6.

Kreusel KM, Wiegel T, Stange M, Bornfeld N, Hinkelbein W, and Foerster MH (2002): Choroidal metastasis in disseminated lung cancer - frequency and risk factors. *Am J Ophthalmol* 134.

Kushner DM, Zak RD, Lurain JR, and Fishman DA (1997): Ovarian carcinoma metastatic to the choroid of the eye. *Gynecol Oncol* 65, 517-9.

Lippman M (1998): Breast cancer. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al, editors. *Harrison's principles of internal medicine*, 14th edition. New York: McGraw-Hill: 562-568.

Lommatzsch PK (1979): [Radiotherapy of intraocular tumours, particularly of melanoma of the choroid (author's transl)]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 174, 948-58.

Maor M, Chan RC, and Young SE (1977): Radiotherapy of choroidal metastases: breast cancer as primary site. *Cancer* 40, 2081-6.

Merrill CF, Kaufman DI, and Dimitrov NV (1991): Breast cancer metastatic to the eye is a common entity. *Cancer* 68, 623-7.

Mewis L, and Young S (1982): Breast carcinoma metastatic to the choroid - analysis of 67 patients. *Ophthalmology* 89, 147-151.

Nelson CC, Hertzberg BS, and Klintworth GK (1983): A histopathologic study of 716 unselected eyes in patients with cancer at the time of death. *Am J Ophthalmol* 95, 788-93.

Obek C, Kural AR, Yaycioglu O, Kendiroglu G, and Solok V (2001): Metastatic adenocarcinoma of the prostate to the uvea as the initial presenting symptom in a 49-year-old man. *Urology* 58, 106.

Perl M (1872): Contribution to pathology of tumors. *Virchows Arch (A)* 56, 445-448.

Pompeu AC, Arap S, Silva MN, and Monteiro DS (2005): Ocular metastasis as first presentation of renal cell carcinoma: report of 2 cases. *Clinics* 60, 75-78.

Rudoler SB, Corn BW, Shields CL, De Potter P, Hyslop T, Shields JA, and Curran WJ, Jr. (1997a): External beam irradiation for choroid metastases: identification of factors predisposing to long-term sequelae. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 38, 251-6.

Rudoler SB, Shields CL, Corn BW, De Potter P, Hyslop T, Curran WJ, Jr., and Shields JA (1997b): Functional vision is improved in the majority of patients treated with external-beam radiotherapy for choroid metastases: a multivariate analysis of 188 patients. *J Clin Oncol* 15, 1244-51.

Saßmannshausen L, Bornfeld N, Foerster MH, Sauerwein W, Schreiber T, and Wessing A (1993): Metastasen maligner extraokularer Tumoren in der Aderhaut. *Fortschr Ophthalmol* 87, 69-73.

Schinz H (1939): Hämatogene Fernmetastasen in beiden Augen bei Mammakarzinom. *Klin Mbl Augenheilkd* 103, 425-432.

Schneider PA, and Bosshard C (1978): [Metastasis from the colon to the choroid (author's transl)]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 172, 513-6.

Shields CL, Shields JA, Gross NE, Schwartz GP, and Lally SE (1997): Survey of 520 eyes with uveal metastases. *Ophthalmology* 104, 1265-76.

Shields JA, Shields CL, De Potter P, Cu-Unjieng A, Hernandez C, and Brady LW (1993): Plaque radiotherapy for uveal melanoma. *Int Ophthalmol Clin* 33, 129-35.

Shields JA, Shields CL, and Donoso LA (1991): Management of posterior uveal melanoma. *Surv Ophthalmol* 36, 161-95.

Shields JA, Shields CL, Eagle RC, Jr., Gunduz K, and Lin B (1998): Diffuse ocular metastases as an initial sign of metastatic lung cancer. *Ophthalmic Surg Lasers* 29, 598-601.

Shields JA, Shields CL, Eagle RC, Jr., and McNamara JA (2004): Lung cancer presenting as vitreous hemorrhage from choroidal metastasis. *Retina* 24, 168-70.

Singh AD, Shields CL, Shields JA, and Sato T (2000): Uveal melanoma in young patients. *Arch Ophthalmol* 118, 918-23.

Singh AD, and Topham A (2003): Incidence of uveal melanoma in the United States: 1973-1997. *Ophthalmology* 110, 956-61.

Stephens RF, and Shields JA (1979): Diagnosis and management of cancer metastatic to the uvea: a study of 70 cases. *Ophthalmology* 86, 1336-49.

Takano Y, Oida K, Kohri Y, Taguchi Y, Tomii K, Matsumura Y, Mino M, Gohma I, Inoue T, and Kobashi Y (1995): [A case of lung cancer with choroidal metastasis]. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 33, 674-7.

Teikari JM, and Raivio I (1985): Incidence of choroidal malignant melanoma in Finland in the years 1973-1980. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 63, 661-5.

Umeda A, Ichinose Y, Ishizaka A, Kasahara M, Azuma T, Suzuki Y, Umezawa A, Kanazawa M, Kawashiro T, and Yokoyama T (1991): [Two cases of primary lung cancer with initial symptoms due to ocular metastases]. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 29, 900-3.

Wiegel T, Bornfeld N, Kreusel KM, Guttenberger R, and Hinkelbein W (1997): Radiotherapy for choroidal metastases: interim analysis of a prospective study of the ARO(ARO 95-08). *Front Radiat Ther Oncol* 30, 154-9.

Wiegel T, Bottke D, Kreusel KM, Schmidt S, Bornfeld N, Foerster MH, and Hinkelbein W (2002): External beam radiotherapy of choroidal metastases--final results of a prospective study of the German Cancer Society (ARO 95-08). *Radiother Oncol* 64, 13-8.

Wiegel T, Kleineidam M, and Schilling A (1995): [Choroid metastasis in a patient with adenocarcinoma of the cervix. A case report]. *Strahlenther Onkol* 171, 539-42.

Wiegel T, Kreusel KM, Bornfeld N, Bottke D, Stange M, Foerster MH, and Hinkelbein W (1998a): Frequency of asymptomatic choroidal metastasis in patients with disseminated breast cancer: results of a prospective screening programme. *Br J Ophthalmol* 82, 1159-61.

Wiegel T, Kreusel KM, Heicapell R, Foerster MH, and Hinkelbein W (1998b): Metastatic adenocarcinoma of the prostate to the choroid with loss of visual acuity as a presenting symptom [see comments]. *J Urol* 160, 2158-9.

Wiegel T, Kreusel KM, Schmidt S, Bornfeld N, Foerster MH, and Hinkelbein W (1999a): Radiotherapy of unilateral choroidal metastasis: unilateral irradiation or bilateral irradiation for sterilization of suspected contralateral disease? *Radiother Oncol* 53, 139-41.

Wiegel T, N. Bornfeld N, Kreusel K-M, Debus J, and Kath R (1999b): Inzidenz und Therapie von Aderhautmetastasen. *Der Onkologe* 5/9, 813-818.

7 Fotoabbildungen

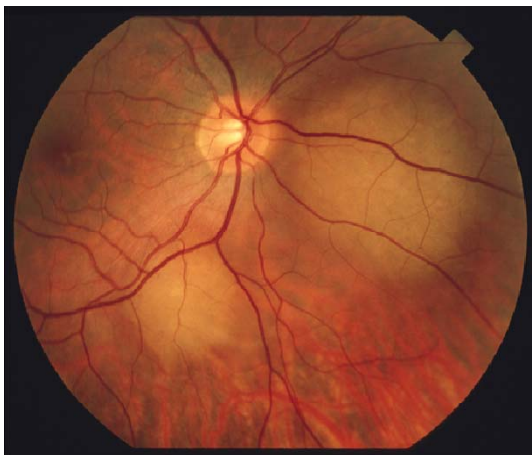


Abb. 5 a

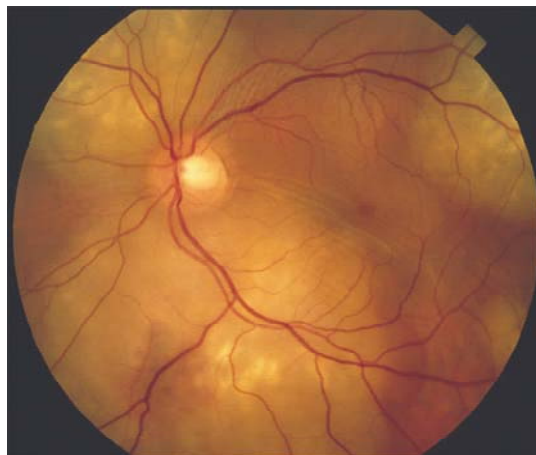


Abb. 5 b



Abb. 6

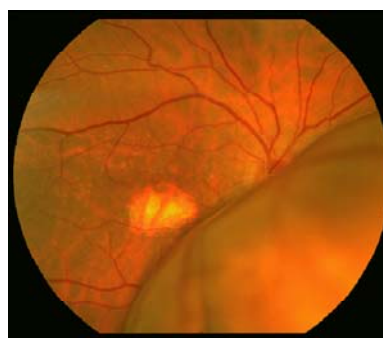


Abb. 7

Abb. 5a, b: Funduskopischer Aspekt beider Augen einer 31-jährigen Frau mit multiplen Aderhautmetastasen eines Mammakarzinoms. Beachtenswert sind neben dem morphologischen Erscheinungsbild der Metastasen die Netzhautfalten am Rande derselben.

Abb.6: Fleckig pigmentierte Aderhautmetastase eines Mammakarzinoms.

Abb.7: Halbkugelförmige, prominente Aderhautmetastase eines bis zum Auftreten der Aderhautmetastasierung nicht diagnostizierten Bronchialkarzinoms.

8 Danksagung

Zunächst bedanke ich mich bei Herrn Professor Dr. med. M. H. Foerster für die Möglichkeit der Durchführung dieser Arbeit in seiner Klinik.

Für die Überlassung des Themas und die sehr gute Betreuung bedanke ich mich herzlich bei Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Klaus-Martin Kreusel, der mir mit wertvollen Anregungen und seiner Unterstützung in der gesamten Zeit geholfen hat, das Thema umzusetzen.

Mein Dank gilt ebenfalls allen Mitarbeitern der Klinik für Augenheilkunde im Universitätskrankenhaus Berlin – Campus Benjamin Franklin, die mir zu jeder Zeit mit Rat und Tat zur Seite standen.

9 Erklärung

„Ich, Torsten Emmerlich, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: *Klinische Charakteristika der Aderhautmetastasierung* selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

10 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.